

larevuedupraticien

Toute la médecine pour chaque médecin

SUPPLÉMENT

Infections au virus respiratoire syncytial

En collaboration avec



Avec le soutien institutionnel de **sanofi**



Ce numéro a été réalisé en toute indépendance éditoriale et sous la seule responsabilité des auteurs, des coordinateurs et du directeur de publication qui sont garants de l'objectivité de l'information publiée. L'objectif de cette publication est de fournir des informations sur l'état actuel des connaissances. Certaines données publiées dans ce supplément peuvent ne pas avoir été validées par les autorités françaises. Les liens d'intérêts de l'ensemble des auteurs ayant participé à la rédaction d'articles sont consultables sur la base «Données publique Transparence - Santé», éditée par le ministère des Solidarités et de la Santé <https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil/>. Le laboratoire Sanofi n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction des articles.

Avec le soutien institutionnel de **sanofi**

SOMMAIRE

4 Éditorial

La bronchiolite à VRS au cœur de l'actualité ?

Fabienne Kochert, Christèle Gras-Le Guen, Jean-Christophe Rozé

Le fardeau du VRS : une problématique de santé publique qui concerne tous les nourrissons

5 Le VRS et les maladies associées

Dr Jean-Sébastien Casalegno

8 Épidémiologie et fardeau du VRS

Pr Catherine Weil-Olivier, Pr Mathie Lorrot

13 Diagnostic et prise en charge

Principaux éléments de diagnostic et prise en charge

Dr Grégoire Benoist, Dr Fabienne Cahn-Sellem

Communication auprès des parents

Dr Grégoire Benoist, Dr Fabienne Cahn-Sellem

19 Besoin médical non satisfait dans la prévention du VRS et stratégies de prévention à venir

Prévention uniquement pour un groupe réduit de nourrissons très à risque actuellement

Pr Jean Christophe Rozé

Approches préventives potentielles

Pr Jean Christophe Rozé

CONTENTS

4 Editorial

Bronchiolitis at RSV at the heart of the news?

Fabienne Kochert, Christèle Gras-Le Guen, Jean-Christophe Rozé

The burden of RSV: a public health issue that affects all infants

5 RSV and associated diseases

Dr Jean-Sébastien Casalegno

8 Epidemiology and the burden of RSV

Pr Catherine Weil-Olivier, Pr Mathie Lorrot

13 Diagnosis and treatment

Main factors in diagnosis and treatment

Dr Grégoire Benoist, Dr Fabienne Cahn-Sellem

Communication with parents

Dr Grégoire Benoist, Dr Fabienne Cahn-Sellem

19 Unmet medical need in RSV prevention and future prevention strategies

Prevention only for a small group of infants who are currently at high risk

Pr Jean Christophe Rozé

Potential preventative approaches

Pr Jean Christophe Rozé

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION :

Dr Alain TRÉBUCQ

RÉDACTEURS :

Dr Grégoire BENOIST

Médecin pédiatre,
Hôpital Ambroise Paré,
Boulogne-Billancourt

Dr Fabienne CAHN-SELLEM

Médecin pédiatre,
Puteaux.

Dr Jean-Sébastien CASALEGNO

Docteur en biologie,
Centre Hospitalier
Universitaire de Lyon.

Pr Mathie LORROT

Médecin pédiatre,
Hôpital Armand-Trousseau,
Paris.

Pr Jean-Christophe ROZE

Pédiatre et Chef de service
au Centre Hospitalier
Universitaire de Nantes.

Pr Catherine WEIL-OLIVIER

Médecin pédiatre,
Université Paris VII.

Global
Media
SANTÉ

larevuedupraticien®

est une publication
de GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS
Principal actionnaire : SFP Expansion
www.globalmediasante.fr

Capital de 4 289 852 euros
Durée de 99 ans à compter du 30.03.99
ISSN : 0035-2640 - Dépôt légal à parution
N° de commission paritaire : 0222 T 81658
Impression : Imprimerie RAS,
6, av. de Tissonvilliers, 95400 Villiers-le-Bel

Cet éditorial fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Sanofi, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs et la rédaction des articles.



L'ÉDITORIAL

Fabienne Kochert, Christèle Gras-Le Guen, Jean-Christophe Rozé

La bronchiolite à VRS au cœur de l'actualité ?

Près de soixante-cinq ans après l'identification du virus respiratoire syncytial (VRS), ce supplément de la *Revue du Praticien* « Infections à VRS » permettra au lecteur d'actualiser ses connaissances sur ce virus et les infections qu'il entraîne (la plus connue étant la bronchiolite du nourrisson) et de faire le point sur les nouvelles stratégies de prévention. Tous les médecins de l'enfant, pédiatres, médecins généralistes, en ville et à l'hôpital, trouveront dans ce numéro une réponse aux questions qu'ils se posent sur les infections à VRS. La bronchiolite est particulièrement au centre de leurs préoccupations et de l'organisation des soins ambulatoires et hospitaliers en hiver puisque les épidémies se répètent inlassablement tous les ans, mettant régulièrement sous tension secteur ambulatoire et hospitalier.

Les auteurs choisis pour ce supplément, virologue, pédiatres infectiologues, pneumo-pédiatre, néonatalogue et pédiatre de ville, insistent sur la nécessité d'une connaissance approfondie de la structure du VRS, des mécanismes de l'infection, d'une meilleure surveillance épidémiologique en ville comme à l'hôpital et d'une amélioration de la prise en charge ambulatoire de la bronchiolite, avec économie de prescription médicamenteuse, organisation de filières de surveillance (réseau ville-hôpital), information et meilleure guidance parentale. Enfin sont abordées les nouvelles perspectives de prévention qui devraient à l'avenir permettre de mieux contrôler ces épidémies. L'article de Jean-Sébastien Casalegno, remarquable sur le plan pédagogique, fait le point sur les connaissances de la structure du virus, ses principales

protéines, les mécanismes de l'infection, l'interférence avec le système immunitaire de l'hôte, permettant d'expliquer à la fois la sévérité de la première infection chez le tout petit et les réinfections fréquentes. Catherine Weil Olivier et Mathie Lorrot offrent un panorama complet de l'épidémiologie et du fardeau du VRS chez l'enfant en insistant sur la nécessaire amélioration de la surveillance virologique, tant en ville qu'à l'hôpital, permettant de mieux évaluer la place du VRS dans la pathologie respiratoire haute et basse du jeune enfant.

Fabienne Cahn Sellem et Grégoire Benoist reviennent sur la clinique de la bronchiolite du nourrisson, la prescription (limitée) des examens complémentaires, font le point sur la prise en charge (surtout symptomatique), insistent sur l'importance du suivi ambulatoire par des filières de soins dédiées avec des réseaux ville-hôpital impliquant l'ensemble des acteurs de santé de l'enfant et sur l'effort à accomplir sur le plan de la pédagogie auprès des familles. Enfin, Jean Christophe Rozé termine ce numéro avec une note optimiste en expliquant les nouvelles stratégies de prévention qui ne devraient à l'avenir plus se limiter à un petit groupe d'enfants à très haut risque mais concerner tous les nourrissons : l'immunisation passive par transmission à l'enfant d'anticorps de sa mère vaccinée pendant la grossesse et l'administration d'anticorps monoclonaux avant la saison épidémique sont les perspectives possibles. Est-ce la fin des épidémies de bronchiolites ? Cette nouvelle approche représente en tout cas une grande avancée pour la santé des nourrissons et devrait soulager les familles ainsi que le système des soins. Bonne lecture à tous.

Le VRS et les maladies associées

Le VRS, un virus respiratoire pas comme les autres

Le VRS est un virus ubiquitaire identifié de longue date. Il a été isolé la toute première fois en 1956 aux États-Unis dans le laboratoire du *Walter Reed Army Institute of Research* à partir des sécrétions respiratoires de jeunes chimpanzés, puis l'année suivante par Robert M. Chanock à partir de deux enfants présentant des tableaux de bronchiolite et pneumonie. C'est sa capacité à fusionner des cellules infectées en cellules géantes multinucléées (syncytia) qui lui a donné son nom de virus respiratoire syncytial. Ce virus est actuellement classé dans le genre *Orthopneumovirus*, et fait partie avec le métapneumovirus (appartenant, lui, au genre *Metapneumovirus*) de la famille des *Pneumoviridae*. Son génome est un acide ribonucléique (ARN) simple brin de polarité négative de 15 kb codant pour 11 protéines à partir de 10 gènes. Le génome est protégé par une capside protéique de symétrie hélicoïdale, elle-même enveloppée d'une bicouche lipidique dans laquelle s'insèrent les deux principales protéines de surface (G et F) [figure]. Cette structure constitue le virion qui se présente sous forme sphérique ou filamenteuse.¹

La protéine d'attachement G (pour glycoprotéine) joue un rôle majeur dans l'attachement aux cellules respiratoires. Cette glycoprotéine transmembranaire de type II présente dans sa partie extracellulaire un domaine d'attachement (nommé CCD) reconnaissant les récepteurs cellulaires (glycoaminoglycanes sulfatés, héparanes, CX3CR1). Ce domaine très conservé est flanqué de deux domaines très glycosylés et variables (*mucin-like domains*) qui empêchent la fixation des anticorps neutralisants. Cette protéine joue également un rôle majeur dans l'immunomodulation. Elle est produite sous forme circulante dans le sang comme leurre du système immunitaire. La séquence du gène de la protéine G sert actuellement à classer le VRS au sein des deux sous-groupes antigéniques (A et B) et des différents génotypes (A ON1 et B BA 9 étant les plus fréquents actuellement).²

La protéine F (pour fusion) permet de fusionner l'enveloppe du virus avec celle de la cellule, déclenchant ainsi l'entrée et l'infection cellulaire. Comparée à la protéine G, elle est très stable du point de vue génétique et antigénique, ce qui en fait une cible thérapeutique de choix. Lors de l'étape de fusion, elle passe d'une structure pré-fusion (pré-F) dite « métastable » à une structure post-fusion (post-F) très stable. La localisation et l'accessibilité des sites antigéniques (désignés Ø, I à V,

VIII) varient entre ces deux conformations. Le site II reconnu par le palivizumab et le site IV reconnu par le MK-1654 sont présents sur les deux conformations. Le site antigénique Ø, reconnu par le nirsevimab, et le site V sont présents uniquement sur la conformation pré-F. La description de cette structure pré-F est très récente et a ouvert la voie au développement de nouvelles molécules.²

De l'infection virale aiguë à la bronchiolite

Le VRS se transmet principalement par voie aéroportée courte *via* l'inhalation de larges gouttelettes (> 5 µm) disséminées sur une courte distance (< 2 m) [*short range airborne transmission*] et produites au cours d'un effort de toux ou l'éternuement d'un patient infecté. La survie du virus dans l'environnement est estimée à quelques heures sur les surfaces inertes et à une trentaine de minutes sur la peau. Une transmission directe par contact avec une personne infectée (manuportée) ou

Jean-Sébastien Casalegno

Docteur en biologie, centre hospitalier universitaire de Lyon.

jean-sebastien.casalegno@chu-lyon.fr

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Sanofi, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs et la rédaction des articles.

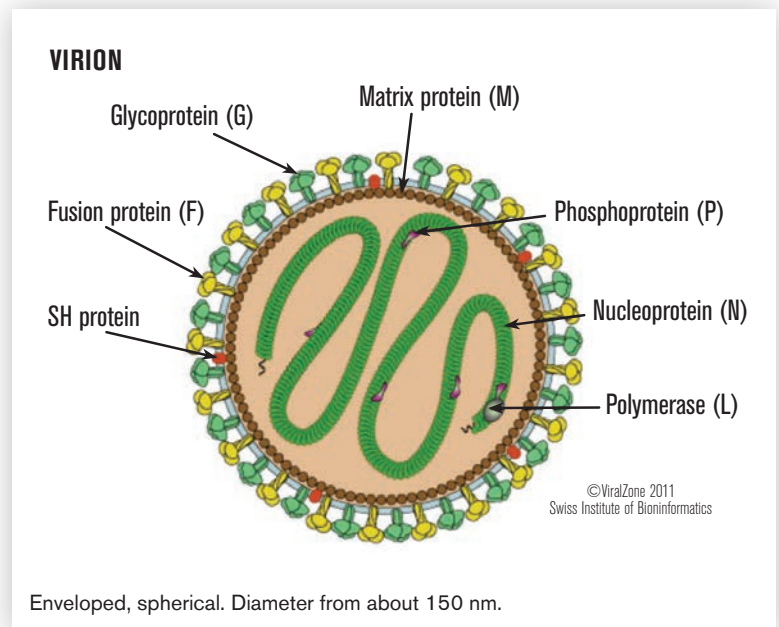


Figure. Représentation du virion du VRS sous forme sphérique. La protéine de fusion (F) et la protéine d'attachement (G) sont insérées dans l'enveloppe virale. La nucléoprotéine encapside le génome viral et forme, avec la polymérase (L), la phosphoprotéine (P) et la protéine de matrice (M) la ribonucléoprotéine virale.

indirecte via une surface est donc possible.³ Une fois au contact de la muqueuse nasale ou conjonctivale, le VRS infecte les cellules épithéliales de l'appareil respiratoire supérieur. La réplication virale entraîne une apoptose et une desquamation des cellules infectées, favorise la différenciation des cellules basales en cellules caliciformes, augmentant ainsi la production de mucus, réduit la fréquence des battements de l'épithélium cilié, ce qui diminue le transport mucociliaire et, enfin, favorise une réponse immunitaire pro-inflammatoire. La réponse immunitaire et l'apoptose des cellules infectées conduisent à la clairance virale dans un délai de trois à sept jours. La régénération de l'épithélium est assez rapide mais la récupération de la fonction mucociliaire n'est complète qu'après plusieurs semaines. Ceci explique la persistance de la toux résiduelle et la sensibilité accrue de l'épithélium à d'autres infections respiratoires dans les suites de la bronchiolite. L'infection n'est pas protectrice, probablement parce que le virus interfère avec la mémoire immunologique, ce qui conduit à des réinfections tout au long de la vie.⁴


L'extension de l'infection vers l'appareil respiratoire bas est probablement liée à l'aspiration des cellules infectées desquamées qui transportent le virus vers les cellules ciliées de l'épithélium des bronchioles et les pneumocytes de type 1 de l'alvéole. À ce niveau, l'accumulation des cellules nécrotiques desquamées, des sécrétions séromuqueuses et de l'exsudat sérofibrineux va constituer un bouchon muqueux qui va obstruer la lumière des bronchioles. À cette obstruction endoluminale s'ajoute une obstruction murale liée à un épaississement de la paroi pariétale d'origine inflammatoire. Pendant l'inspiration, la pression intrapleurale négative permet à l'air de passer mais, pendant l'expiration, les pressions positives majorent l'obstruction à l'origine des sibilants et *wheezing* entendus. Ce phénomène favorise la distension pulmonaire et la création d'atélectasies. Cette physiopathologie explique donc le tableau clinique de la bronchiolite.⁴

Plusieurs études rapportent une gravité majorée lors du premier épisode de bronchiolite chez les jeunes nourrissons naïfs de toute exposition au VRS. Cette susceptibilité aux formes graves s'explique principalement par les caractéristiques anatomiques du nourrisson (diamètre réduit de la lumière bronchique) et par l'immaturité du système immunitaire (cellule immunitaire immature, altération des fonctions présentatrices d'antigène, faible activation des lymphocytes T régulateurs). La conséquence de cette immaturité est l'orientation de la réponse immunitaire adaptative vers le profil allergique Th2 (hyperéosinophilie, augmentation de sécrétion du mucus et hyperréactivité bronchique) au détriment du profil antiviral Th1 (lymphocyte T CD8). C'est cette réponse inappropriée du système immunitaire, plus que le caractère apoptotique du virus, qui serait la principale cause de l'obstruction pulmonaire. Les enfants prématurés présentent égale-

ment une gravité majorée lors de l'infection à VRS, que l'on explique par une diminution du transfert des anticorps maternels protecteurs à la naissance et la présence de comorbidités spécifiques comme la dysplasie bronchopulmonaire.²

Le VRS, bien plus que le simple agent de la bronchiolite

Il est maintenant établi que la quasi-totalité des enfants sont infectés avant l'âge de 2 ans et que les réinfections sont très fréquentes les premières années de vie. Après une incubation de trois à huit jours, l'infection à VRS se traduit le plus souvent par une rhinopharyngite peu ou pas fébrile. La complication de loin la plus fréquente est l'otite moyenne aiguë (compiquant 50 % des infections communautaires à VRS dans une cohorte d'enfants finlandais d'après Heikkinen T *et al.*).^[5] Le VRS, qui semble avoir un tropisme particulier pour l'oreille moyenne est en effet le principal virus détecté dans les otites séromuqueuses. Les autres complications infectieuses sont plus rarement la sinusite et la pneumonie (4 %)^[5]. Les infections à VRS sont donc une cause très fréquente de prescription d'antibiotiques dans ce groupe d'âge (54 %)^[5]. La crise d'asthme est également une complication respiratoire fréquemment associée au VRS (9 % entre 2 et 13 ans)^[5]. Au regard de ce dernier point il est toujours difficile de savoir si l'infection à VRS est un vrai facteur de risque ou un marqueur de prédisposition à la maladie asthmatique.⁶

L'infection respiratoire basse survient généralement dans les suites de la rhinopharyngite et se présente comme un tableau de bronchiolite aiguë (17 % pour les moins de 2 ans)^[5]. Les complications immédiates de la bronchiolite sont principalement respiratoires et digestives. L'atteinte respiratoire peut être suffisamment sévère pour entraîner une détresse respiratoire aiguë notamment dans la population des enfants à risque, et les difficultés alimentaires associées peuvent se compliquer de déshydratation. La pneumopathie bactérienne est une complication possible de l'infection à VRS mais semble assez rare à la phase aiguë d'un tableau de bronchiolite classique.⁷ Des complications neurologiques sont également rapportées sous la forme le plus souvent de convulsions fébriles et exceptionnellement d'encéphalite aiguë (fréquence de ces complications estimées entre 1 et 7 % dans la population des enfants hospitalisés pour VRS).^[8] Le décès, bien que rare dans les pays industrialisés, est possible et survient le plus souvent dans une population à risque (prématuré, pathologie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente).^[9] 

J.-S. Casalegno déclare faire partie du comité scientifique d'une étude non rémunérée menée par Pfizer sur le VRS.

RÉSUMÉ

Comme de nombreux virus respiratoires, le virus respiratoire syncytial (VRS) nous étonne par sa capacité à réinfecter les enfants et adultes déjà immunisés. Ce n'est pas tant du côté de l'évolution de son génome qu'il faut en chercher la cause, mais plus probablement dans la structure/fonction de ses protéines virales capables d'interférer avec la réponse et la mémoire immunitaire. Après une incubation de trois à huit jours, l'infection à VRS se traduit le plus souvent par une rhinopharyngite peu ou pas fébrile. L'infection de l'épithélium respiratoire par le VRS se caractérise par une production marquée de mucus, une desquamation des cellules respiratoires infectées et une altération persistante du transport mucociliaire. L'extension de l'infection vers l'appareil respiratoire bas contribue ainsi à la formation de bouchons muqueux obstruant la lumière des bronchioles. Elle est à l'origine du tableau clinique le plus communément associé à l'infection à VRS : la

bronchiolite des nouveau-nés et des nourrissons qui est un motif fréquent d'hospitalisation du fait des complications respiratoires et digestives secondaires. Pourtant les données récentes de la littérature indiquent que la complication de loin la plus fréquente est une infection communautaire : l'otite moyenne aiguë. Les infections à VRS sont donc une cause très fréquente de prescription d'antibiotiques.

SUMMARY

Similarly to many respiratory viruses, respiratory syncytial virus (RSV) is surprising in its ability to reinfect children and adults who have already been immunized. It is not so much in the evolution of its genome that we must look for the cause, but more probably in the structure/function of its viral proteins, which are capable of interfering with the immune response and memory. After an incubation

of three to eight days, RSV infection most often results in nasopharyngitis with little or no fever. RSV infection of the respiratory epithelium is characterized by marked mucus production, desquamation of infected respiratory cells and persistent impairment of mucociliary transport. The extension of the infection to the lower respiratory tract therefore contributes to the formation of mucous plugs obstructing the lumen of the bronchioles. This is the cause of the clinical most commonly associated with RSV infection: bronchiolitis in newborns and infants which is a frequent reason for hospitalization due to secondary respiratory and digestive complications. The recent data from the literature, however, indicate that by far the most frequent complication is a community infection: acute otitis media. RSV infections are therefore a very common reason for the prescription of antibiotics.

RÉFÉRENCES

- Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3-38. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_1. PMID: 24362682; PMCID: PMC4794264. Une revue complète sur le virus avec une belle iconographie disponible au lien suivant : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794264>
- Taleb SA, Al Thani AA, Al Ansari K, Yassine HM. Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):1817-27. doi:10.1007/s10096-018-3289-4 Une très bonne revue, assez synthétique sur la partie virologie et prenant soin de présenter la pathologie du VRS au regard de la triade virus-hôte-réponse immunitaire. À lire également pour sa description très claire des premiers essais (et échecs vaccinaux) avec le VRS ayant conduit dans les années 1960 aux décès de deux enfants. Un événement qui aujourd'hui encore influence les stratégies de vaccination, le design des études, les champs de recherche sur le VRS. En anglais mais disponible au lien suivant : <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-018-3289-4>
- Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, Fouchier RA, Herfst S. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Curr Opin Virol*. 2018 Feb;28:142-51. doi: 10.1016/j.coviro.2018.01.001. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29452994; PMCID: PMC7102683. Une très bonne revue sur les données expérimentales disponibles sur la transmission des virus respiratoires : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102683/>
- Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):62-72. doi: 10.1056/NEJMr1413456. PMID: 26735994. Une revue de référence sur la bronchiolite. Un peu datée mais superbement illustrée sur la partie physiopathologie de la bronchiolite.
- Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children. *J Infect Dis*. 2017 Jan 1;215(1):17-23. doi: 10.1093/infdis/jiw475. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27738052. Une étude suivant une cohorte d'enfants finlandais pendant deux saisons de VRS et faisant encore référence sur le sujet. Particulièrement intéressante pour son estimation d'un point de vue communautaire de la fréquence des principales complications de l'infection à VRS et de l'impact sur les parents (arrêts de travail).
- Driscoll AJ, Arshad SH, Bont L, Brunwasser SM, Cherian T, Englund JA et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine*. 2020;38(11):2435-48. doi:10.1016/j.vaccine.2020.01.020
- Luginbuhl LM, Newman TB, Pantell RH, Finch SA, Wasserman RC. Office-based treatment and outcomes for febrile infants with clinically diagnosed bronchiolitis. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):947-54. doi: 10.1542/peds.2007-3206. PMID: 18977972.
- Saravanos GL, King CL, Deng L, Dinsmore N, Ramos I, Takashima M, et al. Respiratory syncytial virus-associated neurologic complications in children: A systematic review and aggregated case series. *J Pediatr*. 2021 Dec;239:39-49.e9. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.045. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34181989.
- Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to respiratory syncytial virus. Burden and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 1;195(1):96-103. doi: 10.1164/rccm.201603-0658OC. PMID: 27331632.

Épidémiologie et fardeau du VRS chez l'enfant

Pr Catherine Weil-Olivier*
Pr Mathie Lorrot**

* Professeur honoraire de pédiatrie, Université de Paris.
** Sorbonne Université, service de pédiatrie générale, CHU Armand-Trousseau (AP-HP), Paris.

cweilolivier@gmail.com

mathie.lorrot@aphp.fr

C. Weil Olivier déclare avoir participé à des boards nationaux et internationaux portant sur le VRS avec les laboratoires Sanofi et Janssen.

M. Lorrot déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Sanofi, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs et la rédaction des articles.

Bien que cet article cible la pathologie liée au virus respiratoire syncytial (VRS) chez le jeune enfant, il est très important de comprendre que, la réponse immunitaire à ce virus étant en règle partielle et de courte durée, un sujet, enfant ou adulte (*a fortiori* les personnes ayant des facteurs de risque et/ou celles âgées de plus de 65 ans), risque de faire plusieurs infections à VRS au cours de sa vie, voire au cours de la même année.

Le virus respiratoire syncytial (VRS)¹

Le VRS, humain, ubiquitaire, provoque chaque année des épidémies prévisibles avec une distribution mondiale relativement homogène. La reconnaissance croissante de la pathologie qui lui est liée et du poids qu'elle représente en font une priorité importante de santé publique dans le monde entier. L'Organisation mondiale de la santé (OMS)² a développé une feuille de route pour améliorer la surveillance des maladies liées au VRS, et pour faciliter la recherche et le développement de vaccins et d'anticorps monoclonaux (mAb) notamment dans les pays de ressources faibles ou moyennes.

Transmission du VRS

Le virus est essentiellement transmis grâce à la contamination directe des muqueuses de la bouche, du nez ou des yeux par gouttelettes de salive ou des sécrétions rhinopharyngées des personnes infectées. Il peut rester infectant sur les surfaces plusieurs heures.

On admet que le nombre de reproductions est de l'ordre de 5 (celui de la grippe saisonnière est de l'ordre

de 1,5), la contamination étant soit familiale (fratrie surtout, parents), soit en collectivité semi-fermée (crèche, nourrice familiale). On ne connaît pas de réservoir spécifique d'une tranche d'âge, comme le montre la **figure 2**. En intrafamilial, 40 % (VRS-A) et 48 % (VRS-B) des cas proviennent de sources extérieures à la maisonnée; un tiers des infections intra-familiales sont apportées par un membre de la famille.

L'allaitement maternel est un facteur protecteur contre l'infection; le tabagisme, même passif, la promiscuité au domicile sont des facteurs aggravants.

Épidémiologie du VRS^{1,3,4}

Le VRS touche particulièrement les deux extrêmes de la vie: très jeunes enfants et adultes vulnérables (facteurs de risque et plus de 65 ans). Le VRS est un virus quasi obligatoire de tous les enfants avant l'âge de 2 ans, dont 70 % dès l'âge de 1 an.

En France (période non pandémique), la saisonnalité est hivernale, comme dans tous les pays de l'hémisphère Nord. L'épidémie a lieu entre mi-octobre et mars de l'année suivante avec un pic en décembre. Ces dernières années, une augmentation de l'incidence de la bronchiolite est possiblement due à une circulation virale accentuée par une entrée précoce en collectivité, une densité de population importante dans les milieux urbains où les épidémies de bronchiolite débutent et sont les plus fortes (**fig. 1**).

Les autres pays européens font des constats similaires, même si quelques variations dans la survenue et /ou l'intensité de l'épidémie sont observées.

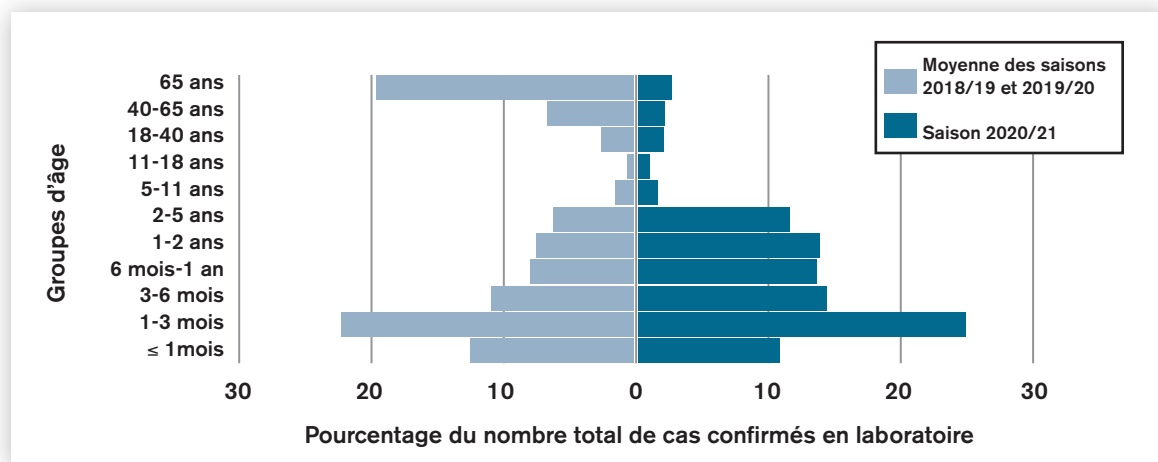


Figure 2. Pyramide des âges des cas de VRS par saison épidémique (Hôpitaux universitaires de Lyon et Saint-Étienne, France, saisons 2018-2019 et 2019-2020 (vert pâle) et saison 2020-2021 (vert foncé).¹²

La comparaison épidémiologique de co-circulation de divers virus respiratoires, selon la période annuelle de circulation et selon la tranche d'âge pédiatrique, montre que le VRS domine pendant l'automne et l'hiver chez les enfants de moins de 2 ans, et même jusqu'à 4 ans.

Chez les enfants de moins de 1 an, parmi les bronchiolites consultant aux urgences pédiatriques, le VRS est le premier responsable (50 %-70 %) avec prédominance hivernale nette; d'autres virus respiratoires sont possibles.

Les co-infections à virus respiratoires sont possibles (rhinovirus, virus influenza...) mais sont un facteur de risque indépendant dans la survenue d'une infection sévère chez les enfants de moins de 2 ans.

Les conséquences de l'épidémie de SARS-Cov-2 sur la circulation du VRS pendant les saisons hivernales 2020-21 et 2021-22 sont sous-tendues par les mesures d'hygiène respiratoire, applicables chaque année à tous les virus respiratoires, devenues plus strictes (distanciation sociale dans certains lieux publics, mesures de confinement) pendant certaines périodes (semaines ou mois). En France, l'épidémie liée au VRS a été « écrasée », comme celle de la grippe. À la différence de cette dernière (complètement absente), un fort rebond a été observé pour le VRS avec une saison tardive printanière concernant des nourrissons d'âge plus élevé que d'habitude, voire des petits enfants (fig. 2). Là encore, la France s'est alignée sur beaucoup d'autres pays des deux hémisphères. Les rhinovirus et les adénovirus, tous deux non enveloppés par une capsule lipidique, ont, eux, continué de circuler.

Surveillance

Santé publique France centralise les données sur l'épidémie de la bronchiolite de l'enfant de moins de 2 ans, dans toutes les régions de France métropolitaine, de La Réunion et de Mayotte. Elle s'appuie sur des réseaux de surveillance (consultations ambulatoires par SOS médecins, médecins libéraux, aux urgences et hospitalisations). Ceci est sous-tendu par des institutions (Institut Pasteur, Centre national de référence des virus des infections respiratoires des Hôpitaux civils de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, SOS médecins, réseau Sentinelles, Société française de médecine d'urgence, Sorbonne Université (<https://www.santepublique-france.fr/docs/virus-respiratoire-syncytial-vrs>)).

Ainsi, la saison épidémique de VRS 2021-2022 a débuté plus précocement que les années antérieures à la pandémie, dès mi-octobre avec près de six semaines d'avance, se terminant en semaine 6, du 7 février 2022. Le bulletin de la semaine 15, du 11 avril 2022, fait encore état de passages aux urgences (grâce au réseau OSCOUR®) pour bronchiolite dont 91 % sont des enfants de moins de 1 an. Un tiers d'entre eux sera hospitalisé. Parmi les hospitalisés, 91 % ont moins de 1 an (fig. 1).

Si la surveillance clinique de la bronchiolite est le moyen le plus simple et « sensible » d'approcher l'épidémiologie du VRS, mais non spécifique (d'autres virus

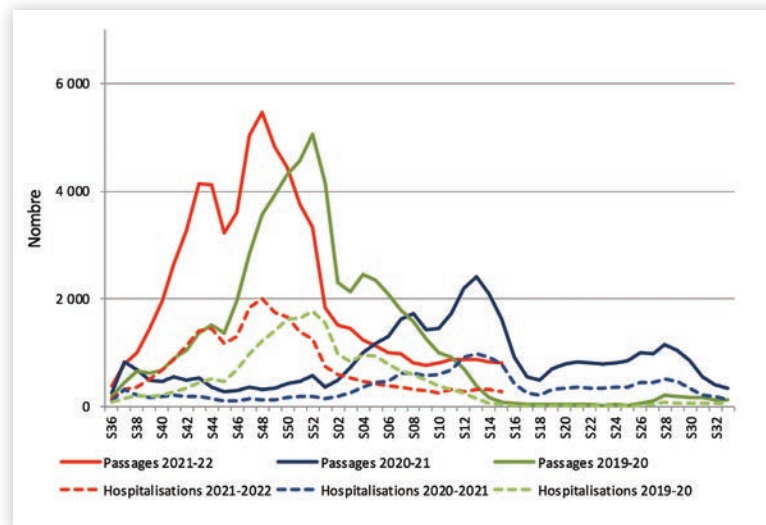


Figure 1. Passages et hospitalisations à la suite des passages aux urgences pour bronchiolite en France métropolitaine, enfants de moins de 2 ans, 2019-2022. (Santé publique France, saison 2021-2022, semaine 15 du 11 avril 2022).

respiratoires en étant aussi la cause), seule une surveillance virologique intensifiée permet de se faire une idée précise de la place du VRS dans la pathologie respiratoire haute et basse du jeune enfant.

On dispose à l'heure actuelle dans de plus en plus de centres de RT-PCR (« *real time-polymerase chain reaction* »), méthode spécifique la plus sensible pour la détection de l'infection à VRS, mais aussi de PCR multiplex permettant d'estimer le rôle de nombreux (de 15 à 20) virus respiratoires saisonniers ou annuels. La surveillance virologique des virus respiratoires demande à être développée en France. Ceci permettra de mieux évaluer l'importance du VRS dans la pathologie respiratoire aux deux extrêmes de la vie, les coûts afférents et les stratégies de prévention. Ainsi, la charge de soins représentée par le VRS dans les bronchiolites chez les enfants de moins de 1 an consultant aux urgences hospitalières, notamment, sera plus précise. Il serait intéressant d'utiliser des tests diagnostiques virologiques spécifiques et sensibles, peu onéreux, accessibles à l'endroit des soins pour tout médecin amené à prendre en charge des bronchiolites.

L'OMS appuie ces mesures dans le monde afin, en priorité, de diminuer la mortalité des enfants âgés de moins de 5 ans (difficulté d'accès aux soins, manque de ressources) avec un programme large (<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/global-respiratory-syncytial-virus-surveillance>).

Enfin, de nouvelles mesures de prévention primaire étant en cours d'élaboration (anticorps monoclonaux, vaccins avec diverses stratégies), l'amélioration des méthodes de surveillance virologique constituent un point clef pour une estimation des bénéfices de santé publique de ces mesures de prévention et leur évaluation ultérieure.

Les facteurs de risque majorant la sévérité de l'expression clinique

Chez la plupart des enfants, la bronchiolite évolue favorablement en dix à quinze jours. Cependant, certains nourrissons plus fragiles présentent une détresse respiratoire, responsable, chez les plus jeunes, d'une difficulté à boire leurs biberons, d'hypoxie ou d'apnées. Ces complications peuvent nécessiter leur hospitalisation. Le VRS est une cause importante de décès de jeunes enfants dans le monde, surtout en cas de recours limité aux soins, soit 2,3 % de la mortalité chez l'enfant entre 0 et 27 jours et 6,7 % chez l'enfant entre 28 et 364 jours.⁶

La grande majorité des bronchiolites, y compris les plus graves, touche des enfants à terme sans problème de santé sous-jacent.⁸ Les facteurs de risque de présenter une forme grave de bronchiolite sont un âge inférieur à 3 mois, une prématurité, le petit poids de naissance, le tabagisme maternel pendant la grossesse, une pathologie cardiaque ou respiratoire chronique sous-jacente.⁷ Des facteurs environnementaux favorisent également l'obstruction bronchique comme le tabagisme passif et la pollution atmosphérique.

Prise en charge ambulatoire de l'infection à VRS

On estime qu'un enfant sur cinq infecté par le VRS avant l'âge de 2 ans nécessitera des soins ambulatoires⁸ et un enfant sur cinquante devra être hospitalisé avant l'âge de 1 an.⁹ D'autres études américaines montrent que plus de 95 % des soins chez les jeunes enfants infectés par le VRS sont ambulatoires.

Le traitement de l'infection respiratoire à VRS est essentiellement symptomatique. Des recommandations de prise en charge ambulatoire ont été publiées en 2019 par la Haute Autorité de santé (HAS).

Les hospitalisations associées à l'infection à VRS

Le VRS est une cause majeure d'hospitalisation des jeunes enfants dans le monde. Les études récentes ont cherché à décrire l'ensemble des pathologies respiratoires associées au VRS : les bronchiolites des nourrissons de moins de 1 an mais aussi les crises d'asthme touchant les enfants plus grands. L'étude Bronchiopic, réalisée en France sur huit années (de 2010 à 2018) a comptabilisé, en moyenne, 45 225 hospitalisations d'enfants de moins de 5 ans associées au VRS chaque année. Les hospitalisations associées au VRS sur une année représentent 22 % à 28 % des hospitalisations, toutes causes confondues, chez les enfants de moins de 1 an. La majorité (87 %) de ces enfants n'a pas de pathologie sous-jacente. Au total, 69 % ont moins de 1 an. Cette étude a également montré que les hospitalisations liées au VRS nécessitaient dans 3 % des cas, une admission

en soins intensifs (7 % chez les enfants de moins de 3 mois) et entraînaient moins de 13 décès chaque saison dont deux tiers chez des enfants avec des facteurs de risque multiples.¹⁰

Ces résultats vont dans le sens d'une étude américaine conduite dans sept hôpitaux sur une saison épidémique (2015-2016) montrant que l'infection à VRS était associée à un tiers des hospitalisations pour détresse respiratoire aiguë des enfants de moins de 5 ans. Parmi ces enfants, 87 % avaient moins de 2 ans, 50 % moins de 6 mois et 67 % n'avaient pas de pathologie sous-jacente. Le taux d'hospitalisations associées au VRS était de 2,9 pour 1 000 enfants de moins de 5 ans et de 14,7 pour 1 000 enfants de moins de 6 mois et 25,1 pour 1 000 enfants de moins de 1 mois.¹¹

Les réhospitalisations dans les mois qui suivent un premier épisode hospitalisé

Les rechutes sont fréquentes pendant les deux premières années de vie. À partir du troisième épisode de bronchiolite, on parle d'asthme du nourrisson. L'étude Bronchiopic montre que, dans les trois mois suivant une hospitalisation initiale liée au VRS, 21 % des enfants (dont 64 % ont moins de 1 an) seront réhospitalisés et près de la moitié (12 %) pour une autre infection à VRS, ce taux doublant chez les enfants prématurés (21,6 %) comparés aux enfants nés à terme (11,1 %).⁶

Les conséquences respiratoires à moyen et long terme des bronchiolites

De larges études épidémiologiques ont montré la relation non équivoque entre l'infection à VRS et la survenue ultérieure de sifflements (« wheezing ») durant l'enfance. Le VRS serait un inducteur de changements prolongés de contrôle neuro-immun dans les voies aériennes plus que responsables d'une sensibilisation allergique.

Différents virus respiratoires sont à l'origine d'exacerbations chez les enfants asthmatiques avec des prévalences variables : les entérovirus, métapneumovirus, rhinovirus et le VRS prédominant chez le jeune enfant.

L'estimation des coûts directs des hospitalisations associées au VRS

L'estimation des coûts directs des hospitalisations associées au VRS chez les enfants de moins de 5 ans en France a été réalisée dans l'étude Bronchiopic.⁶ Le coût annuel moyen a été de 116 millions d'euros (M€) avec une augmentation progressive entre 2010-2011 (93,2 M€) et 2017-2018 (124,1 M€). Le coût moyen d'une hospitalisation a été de 2 289 € (en l'absence de facteur de risque : 2 208 € ; en présence d'au moins un facteur de risque : 2 947 €). Les nourrissons de moins de 1 an ont représenté 80 % de l'impact économique ; nés à terme, ils ont généré 66 % du coût total, là encore, avec une augmentation entre 2010-2011 (52,5 M€) et 2017-2018 (85,6 M€). L'ensemble des nourris-

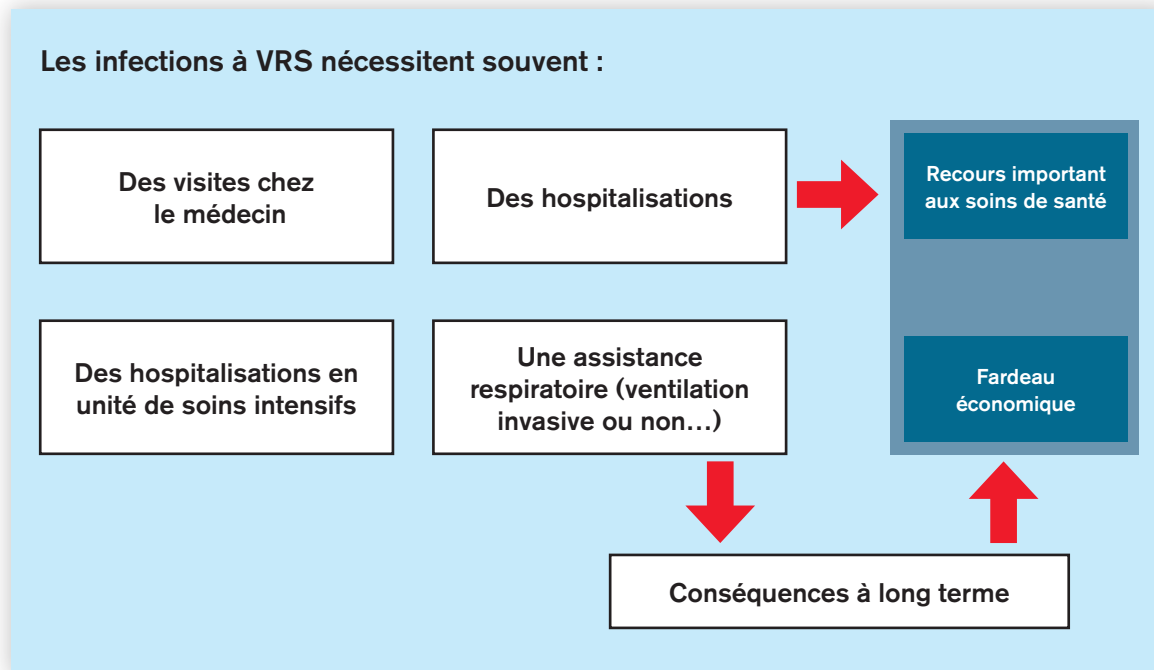


Figure 3. Les différents coûts d'une première bronchiolite à VRS.

sous cumulant ceux nés à terme et ceux d'âge gestationnel inconnu représente 89 % du coût total (2010-2011 : 83,3 M€ ; 2017-2018 : 110,2 M€).

Tout jeune enfant ayant des facteurs de risque (prématurité en premier lieu, notamment avant 32 semaines de gestation ; autres facteurs de risque : cardiopathie congénitale, dysplasie bronchopulmonaire, syndrome de Down...), par l'allongement possible de son hospitalisation justifiera des coûts plus élevés.

Ces données ne prennent pas en compte les coûts de réhospitalisation dans les trois mois qui suivent.

Plusieurs études dans différents pays européens et le Royaume-Uni vont dans le même sens en termes de coûts d'hospitalisation. Chaque pays doit conduire sa propre analyse des coûts globaux pour sous-tendre les décisions de santé publique.

Les coûts afférents aux passages aux urgences et aux soins ambulatoires dans les différents secteurs de santé sont nettement moins bien connus en France. L'étude Bronchiopic 2, en cours, permettra de quantifier leur importance. Un coût est également induit par les otites moyennes aiguës du jeune nourrisson, dont le VRS est un agent, avec un risque d'excès de consommation antibiotique, comme pour les pneumonies qui peuvent compliquer la bronchiolite. À moyen et long terme, les épisodes de sifflement récurrents sont une source additionnelle de coûts ambulatoires et hospitaliers. Une vision utile globale de santé publique justifie que ces coûts soient pris en considération au moins chez les enfants de moins de 1 an (fig. 3).

Enfin, à l'échelle d'une famille, plusieurs études constatent, outre l'absentéisme induit possible, un coût sociétal émotionnel (insomnie, fatigue, stress...) dans les quatre semaines suivant le premier épisode de bronchiolite.

CONCLUSION

Chaque année, l'ensemble des services de soins ambulatoires et hospitaliers supportent la charge aiguë d'activité saisonnière du VRS avec sa conséquence la plus immédiate et perceptible : la bronchiolite du très jeune enfant.

Une estimation virologique plus précise est indispensable, non seulement réservée à quelques centres de référence, mais à l'échelle nationale, hospitalière, bien sûr, et ambulatoire aussi. La PCR (multiplex si possible) en est le pivot.

Près de soixante-cinq ans après l'identification du VRS, nous approchons de mesures de prévention primaire (vaccins, anticorps monoclonaux) qui devraient permettre de réduire considérablement la pathologie induite par le VRS aux deux extrêmes de la vie, notamment la bronchiolite de l'enfant survenant avant l'âge de 1 an. Si la réponse immunitaire induite par l'infection n'est pas encore complètement connue, une connaissance approfondie de la structure du VRS et de ses sites antigéniques les plus sensibles à la neutralisation par des anticorps, soit induits par la vaccination (immunisation active), soit administrés d'emblée en injection (immunisation passive), laisse entrevoir le bénéfice de ces démarches. ↻

RÉSUMÉ

Le VRS est un virus quasi obligatoire responsable d'infections respiratoires hautes (rhinite et otite) et basses (bronchiolite et crise d'asthme) chez l'enfant de moins de 5 ans. Les réinfections sont fréquentes du fait d'une immunité partielle, peu durable, à tous les âges de la vie. Les jeunes enfants de moins de 1 an sont les plus touchés. La majorité de ces enfants sont bien portants. Avoir un facteur de risque (prématurité, cardiopathie, dysplasie bronchopulmonaire mais aussi tabagisme passif) majore la sévérité de la pathologie à VRS. Très peu d'enfants bénéficient actuellement d'une prévention par les anticorps monoclonaux anti-VRS. La charge annuelle en soins, les coûts socioéconomiques variés constituent une réalité de santé publique portant sur les trois secteurs de soins :

ambulatoire, urgences pédiatriques, hospitalisation. Les conséquences ultérieures : répétition de *wheezing*, asthme, devraient aussi être pris en considération et intégrés dans les décisions de santé publique. Des progrès dans la reconnaissance de cette pathologie sont souhaitables : diffusion des tests diagnostiques en ville ; information aux parents.

SUMMARY

RSV is an almost obligatory virus responsible for upper (rhinitis and otitis) and lower (bronchiolitis and asthma attack) respiratory infections in children under 5 years of age. Reinfections are frequent at all ages because immunity

is only partial and does not last long. Young children under the age of 1 are the most affected. The majority of these children are healthy. Having a risk factor (premature birth, heart disease, bronchopulmonary dysplasia, but also passive smoking) increases the severity of RSV pathology. Very few children currently benefit from prevention by anti-RSV monoclonal antibodies. The annual cost of care, the various socio-economic costs are a public health reality in three care sectors: out-patient, pediatric emergencies, hospitalization. Subsequent consequences: repeated wheezing and asthma, should also be taken into consideration and integrated into public health decisions. Progress in recognizing this pathology is desirable: distribution of diagnostic tests in the city; providing parents with information.

RÉFÉRENCES

1. Mejias A, Rodriguez-Fernandez R, Oliva S, Peeples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Jul;125(1):36-46. doi: 10.1016/j.anaai.2020.03.017.
2. OMS, virus respiratoire syncytial. https://apps.who.int/iris/browse?locale-attribute=fr&type=mesh&rpp=55&authority=Respiratory%20Syncytial%20Viruses&etal=35&sort_by=1&order=ASC/10665/348866.
3. Bozzola E. Respiratory syncytial virus resurgence in Italy: The need to protect all neonates and young infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 30;19(1):380. doi: 10.3390/ijerph19010380.
4. Smithgall M, Maykowski P, Zachariah P, Oberhardt M, Vargas CY, Reed C et al. Epidemiology, clinical features, and resource utilization associated with respiratory syncytial virus in the community and hospital. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 May; 14(3): 247-256. doi: 10.1111/irv.12723
5. Fourgeaud J, Toubiana J, Chappuy H, Delacourt C, Moulin F, Parize P et al. Impact of public health measures on the post-Covid-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Nov;40(11):2389-95. doi: 10.1007/s10096-021-04323-1.
6. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-58. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8).
7. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, Sulklivan AF, Forgey TF, Clark S, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics*. 2012 Sept;130(3):e492-500. doi: 10.1542/peds.2012-0444.
8. Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, et al. Respiratory syncytial virus-associated outpatient visits among children younger than 24 months; *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(3):284-6. doi: 10.1093/jpids/piz011.
9. McLaughlin JM, Khan F, Schmitt HJ, Agosti Y, Jodar L, Simões EAF et al. Respiratory syncytial virus-Associated hospitalization rates among US infants: A systematic review and meta-analysis. *J Inf Dis*. 2022;225(6):1100-11, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa752>.
10. Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Inf Dis*. 2021 Aug 2;21(1):730. doi.org/10.1186/s12879-021-06399-8.
11. Rha B, Curns AT, Lively JY, Campbell AP, Englund JA, Boom JA et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among young children: 2015-2016. *Pediatrics*. 2020 Jul;146(1):e20193611. doi: 10.1542/peds.2019-3611.
12. Casalegno JS, et al. Pyramide des âges des cas de VRS par saison épidémique (Hôpitaux universitaires de Lyon et Saint-Étienne, France, saisons 2018-2019 et 2019-2020 et saison 2020-2021. *Euro Surveill*. 2021;26(29).

Diagnostic et prise en charge

La bronchiolite aiguë est une affection responsable de très nombreuses consultations aussi bien en médecine de ville qu'aux urgences hospitalières, mais également d'hospitalisations dans un contexte d'offre de soins de plus en plus tendue. Il apparaît ainsi essentiel de préciser les données cliniques permettant son diagnostic et l'évaluation de sa gravité, ainsi que la place très limitée des examens complémentaires.

La prise en charge est symptomatique, centrée sur la désobstruction des voies aériennes supérieures et l'optimisation de l'alimentation ainsi que les conseils de surveillance et de prévention.

Éléments diagnostiques

Un diagnostic résolument clinique

Quand l'évoquer ?

La bronchiolite aiguë se caractérise chez le nourrisson par la survenue d'un épisode aigu de gêne respiratoire (toux, polypnée, signes de lutte), habituellement précédé d'une rhinite.¹ Au vu de l'étiologie virale, un contagage intrafamilial ou sur le lieu de garde est souvent retrouvé. Le virus respiratoire syncytial (VRS) est l'agent infectieux le plus souvent en cause, mais d'autres virus peuvent être incriminés. Le VRS est très contagieux et peut atteindre toutes les tranches d'âge avec des manifestations variables. Ainsi, même s'il existe un caractère épidémique saisonnier, le diagnostic peut être fait à tout moment de l'année, y compris en été.

Le diagnostic repose sur l'observation d'une gêne respiratoire d'apparition progressive, accompagnée selon les cas de *wheezing* et/ou d'un frein, de polypnée et/ou de signes de lutte respiratoire, avec à l'auscultation des sibilants et/ou des crépitants. La fréquence du diagnostic en période épidémique ne doit pas faire banaliser cette nécessaire analyse sémiologique, permettant d'écarter les diagnostics différentiels : hépatomégalie en cas d'insuffisance cardiaque, normalité de l'auscultation dans les dyspnées *sine materia* (anémie aiguë...).

Les experts du groupe de travail de la Haute Autorité de santé (HAS) en 2019 ont ciblé leurs recommandations au premier épisode aigu survenant avant l'âge de 12 mois. Pour rappel, la conférence de consensus de 2000 avait choisi la tranche d'âge de 1 à 24 mois. Le diagnostic de bronchiolite aiguë existe bien évidemment avant l'âge de

1 mois ; c'est par ailleurs un critère de vulnérabilité, avec un risque de tableau sévère nécessitant un recours hospitalier (risque d'apnées). À noter qu'à cet âge, une attention particulière est portée sur l'éventualité d'un autre diagnostic (infection néonatale, insuffisance cardiaque...).

Bronchiolite ou asthme ?

La plupart des recommandations internationales sur la bronchiolite aiguë ciblent également le nourrisson âgé de moins de 1 an. En cas d'épisodes répétés (avec période nette de résolution des symptômes), et/ou après l'âge de 1 an, il existe une probabilité plus forte qu'il s'agisse d'un tableau de dyspnée sifflante avec bronchoconstriction sur un terrain prédisposé, c'est-à-dire un asthme viro-induit.² Ces deux entités partageant la même sémiologie (dyspnée expiratoire avec sibilants), on évoquera préférentiellement une crise d'asthme en cas de second épisode avec atopie personnelle ou familiale au 1^{er} degré (notamment après 6-9 mois) et/ou en cas de survenue après l'âge de 1 an.

Cibler le bon cadre nosologique rationalise la stratégie thérapeutique, à savoir l'utilisation ou non des bronchodilatateurs de courte durée d'action. Ils sont justifiés en cas d'asthme (bronchospasme) avec une amélioration symptomatique attendue ; ce qui n'est pas le cas lors d'un premier épisode de bronchiolite aiguë. Dans les situations intermédiaires précitées (second épisode chez un nourrisson atopique ou survenue après 1 an), seule une évaluation thérapeutique positive justifie leur poursuite.

Quelle check-list initiale ?

Les recommandations ont proposé un ensemble de données anamnestiques et cliniques regroupées en critères de gravité et en critères de vulnérabilité reliés au terrain (**tableau 1**).³ Elles contribuent à apprécier le niveau de gravité de l'épisode de bronchiolite, et ainsi de guider le degré de prise en charge initiale et les modalités de surveillance adaptée, en sachant que l'évolution à court terme est assez imprévisible.

Contrairement au consensus sur la bronchiolite aiguë de 2000 où une fréquence respiratoire (FR) ≥ 60 /min était une indication d'hospitalisation, un nourrisson avec une FR entre 60 et 69/min (critère de gravité modérée) pourra être surveillé en ambulatoire, avec une vigilance accrue pendant les 48 premières heures au moyen d'une consultation quotidienne par un acteur de san- ➤

Grégoire Benoist*
Fabienne Cahn-Sellem**

* Service de pédiatrie générale et hôpital de jour allergologie, CHU Ambroise-Paré, AP-HP, Paris, France ; membre du groupe de travail de la Haute Autorité de santé sur la bronchiolite aiguë en 2019 ; bureau de la SFP
** Pédiatre libéral Puteaux, France, bureau de l'AFPA

gregoire.benoist@aphp.fr

dct.cahn@free.fr

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Sanofi, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs et la rédaction des articles.

CHECK-LIST POUR L'ÉVALUATION INITIALE (APRÈS DÉSOBSTRUCTION NASALE ET CHEZ UN ENFANT CALME)

Bronchiolite aiguë du nourrisson (< 12 mois) évaluation initiale

Check-list

- **État général/comportement/hypotonie**
- **Critères de gravité**
 - Fréquence respiratoire sur 1 minute (> 60/min ou < 30/min)
 - Fréquence cardiaque (> 180/min ou < 80/min)
 - Pauses respiratoires
 - Respiration superficielle
 - Signes de lutte respiratoire intense (mise en jeu des muscles accessoires intercostaux inférieurs, sternocléidomastoïdiens, et balancement thoraco-abdominal, battements des ailes du nez)
 - SpO₂ < 92 % ou cyanose
 - Alimentation < 50 % de la quantité habituelle sur 3 prises consécutives ou refus alimentaire
- **Critères de vulnérabilité**
 - Âge corrigé < 2 mois, prématurité < 36 SA
 - Comorbidités (cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie pulmonaire chronique dont dysplasie bronchopulmonaire, pathologie neuromusculaire, déficit immunitaire, polyhandicap)
 - Contexte socio-économique défavorable
 - Critères d'environnement (recours aux soins ne permettant pas un retour au domicile)

Tableau 1.

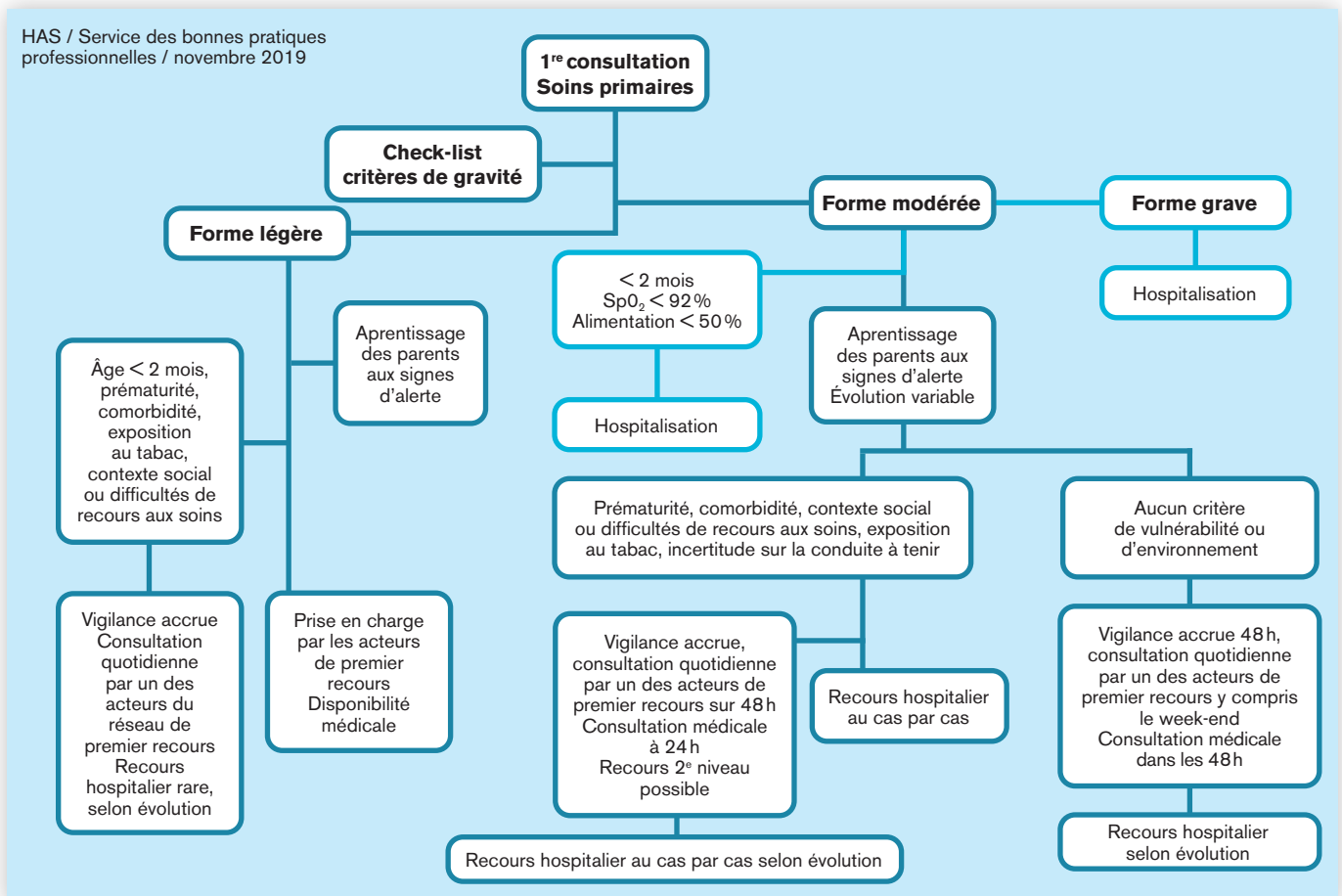


Figure. Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois.

► té de premier recours (médecin, professionnel de PMI, kinésithérapeute...) avec une réévaluation médicale dans les 24 heures en présence de critère de vulnérabilité, dans les 48 heures dans les autres cas. À noter qu'un nourrisson d'âge < 2 mois avec une FR ≥ 60/min sera quant à lui hospitalisé systématiquement. Les formes légères de bronchiolite, prises en charge en ambulatoire, bénéficieront du même type de vigilance accrue en présence de critères de vulnérabilité (figure), en s'assurant de la bonne compréhension des parents quant aux éléments de surveillance.

L'enjeu est donc de bien orienter les patients au sein du maillage ville-hôpital dont l'efficacité repose avant tout sur la disponibilité des acteurs de premier recours et leur organisation, afin d'adapter la prise en charge au niveau de gravité (si besoin réévalué régulièrement) et ainsi éviter l'engorgement des services d'urgence et d'hospitalisation qui doivent être réactifs pour les cas les plus graves.

Une place très limitée des examens complémentaires

Cliché thoracique

Un cliché thoracique de face n'est habituellement pas indiqué en cas de bronchiolite aiguë, y compris fébrile. Il est à discuter en cas de forme grave et/ou d'évolution inhabituelle, de doute avec un autre diagnostic, ou en cas de comorbidités. La mise en évidence d'une opacité peut témoigner d'un trouble de ventilation et/ou d'un foyer infectieux le plus souvent viral, ne justifiant que rarement une antibiothérapie ciblée.

Identification du virus

La recherche d'un virus par test de diagnostic rapide au cabinet médical ou par analyse PCR multiplex en milieu hospitalier n'est pas recommandée en pratique courante mais peut être effectuée dans le cadre d'études de surveillance épidémiologique. Dans certaines situations et en fonction de la période épidémique, l'identification virale peut argumenter des mesures spécifiques de prise en charge : surveillance plus rapprochée sur 2-4 jours (pour un nouveau-né avec rhinite VRS+), possible limitation d'examens complémentaires tels que l'examen du liquide céphalo-rachidien (pour un nouveau-né fébrile avec signes de bronchiolite et virus tel que VRS, adénovirus, métapneumovirus, influenzae, SARS-CoV-2), prescription d'un antiviral selon indications (grippe).

Autres bilans

Les autres examens biologiques ne sont habituellement pas indiqués. Leur prescription sera à discuter en cas de contexte infectieux prolongé (NFS-CRP), de signes digestifs associés ou de gravité de la bronchiolite en milieu hospitalier (ionogramme sanguin, gaz du sang), ou encore du terrain.

Principes thérapeutiques

Une prise en charge symptomatique

Désobstruction des voies aériennes supérieures

Assurer la désobstruction des voies aériennes supérieures en cas de rhinite et de bronchiolite semble logique, d'autant que la respiration des jeunes nourrissons est principalement nasale. L'instillation nasale de sérum physiologique, telle que souvent proposée, a finalement été peu étudiée. Elle apparaît utile pour améliorer le confort respiratoire, les prises alimentaires et la qualité du sommeil. L'évaluation de la FR et de la SpO₂ des jeunes nourrissons doit par ailleurs être faite après sa réalisation. La technique d'instillation nasale est à montrer aux familles.¹ En milieu hospitalier, des aspirations nasopharyngées sont parfois pratiquées mais doivent être limitées et peu profondes en raison de leur caractère invasif et du risque d'effets indésirables.

Fractionnement de l'alimentation

Les difficultés alimentaires sont la conséquence de la détresse respiratoire en lien avec l'obstruction des voies aériennes supérieures et inférieures (essoufflement à la prise des tétées ou du biberon, toux parfois émétisante) et parfois d'une co-infection digestive durant les épidémies hivernales. Elles sont prédictives du risque d'hypoxie. Le maintien d'une hydratation ainsi que d'apports caloriques suffisants est nécessaire, particulièrement au cours d'une pathologie infectieuse respiratoire. Le fractionnement de l'alimentation habituelle est recommandé en première intention, sans épaissement du lait. Chez le bébé allaité, si le fractionnement des tétées est inefficace, le lait maternel peut être tiré par la mère (l'administration du lait tiré est conseillée par certains *via* une pipette afin de préserver l'allaitement, il convient cependant de ne pas faire couler le lait trop fort et de ne pas laisser de l'air dans la pipette en raison du risque de fausse-route). En cas de difficultés persistantes sur trois repas consécutifs, un recours hospitalier est nécessaire pour débiter une alimentation entérale continue ou discontinue. L'hydratation intraveineuse est réservée aux formes les plus sévères ou en cas d'échec de la nutrition entérale.

Surveillance de l'évolution

La transmission de conseils de surveillance aux familles en s'assurant de leur bonne compréhension (voir plus bas) ainsi que les réévaluations cliniques régulières adaptées aux critères de gravité et de vulnérabilité constituent le pilier du suivi d'une affection dont l'évolution peut être rapidement péjorative. Le retentissement de l'infection à VRS atteint son acmé habituellement dans les 48 premières heures après le début des signes respiratoires bas. Hors comorbidités, une attention particulière est portée au nourrisson d'âge < 2 mois. L'aide des réseaux ville-hôpital impliquant l'ensemble des ac-

teurs de santé (médecins, kinésithérapeutes, personnels soignants de crèche et de PMI...) est essentielle.

La période aiguë s'étale habituellement sur 7 à 10 jours. À moyen terme, il est important de s'assurer d'une normalisation complète des signes dans un délai maximal de 4 à 6 semaines. La persistance d'une polypnée de repos et/ou de signes de luttés, d'un *wheezing* et/ou d'une toux quotidienne, d'une auscultation anormale, nécessite une radiographie thoracique et un avis spécialisé pneumo-pédiatrique (diagnostic différentiel, bronchiolite oblitérante).

Une absence de recommandations pour les autres mesures

Kinésithérapie respiratoire

Le document de la HAS de 2019 n'a pas retenu d'indication à la kinésithérapie respiratoire en cas de bronchiolite aiguë, que ce soit en ambulatoire (manque de données) ou en hospitalisation (études ne la soutenant pas). Très relayée par les médias, cette « non-recommandation » a été l'occasion pour le groupe de travail de réaffirmer le besoin d'études de bonne qualité méthodologique mais aussi de souligner l'importance de l'implication des professionnels de santé (dont les kinésithérapeutes) dans la réévaluation et l'éducation thérapeutique des familles, comme souligné précédemment.¹

Traitements aérosolisés

L'administration de bêta-2 mimétiques (salbutamol, terbutaline) n'est pas recommandée lors d'un premier épisode de bronchiolite aiguë avant l'âge de 12 mois, en raison de l'absence de données suffisantes sur les profils répondeurs (dépendant probablement de plusieurs paramètres : âge, atopie, environnement, gravité, présence de sibillants). En pratique, c'est l'appréciation du cadre nosologique probable qui va argumenter l'essai d'un bêta-2 mimétique, notamment lors d'un second épisode de dyspnée sifflante avant l'âge de 12 mois et/ou chez l'enfant plus âgé. La poursuite de sa prescription n'est justifiée qu'en cas d'effet positif. Sous forme nébulisée, ce traitement est susceptible d'entraîner une désaturation, le plus souvent transitoire.

De même, les nébulisations de sérum salé hypertonique ou celles d'adrénaline ne sont pas retenues dans les recommandations françaises car elles n'ont pas prouvé leur efficacité dans plusieurs études.

Autres molécules

Les corticoïdes systémiques ou inhalés, de même que l'azithromycine à visée anti-inflammatoire, ne sont pas indiqués. Les antibiotiques à visée anti-infectieuse, y compris en cas de fièvre et/ou d'opacité radiographique ne sont le plus souvent pas justifiés dans cette pathologie virale.

Enfin, la prescription de médicaments antitussifs et de fluidifiants est contre-indiquée.

Communication auprès des parents

Pourquoi et comment expliquer la maladie ?

Si la plupart des parents ont entendu parler de la bronchiolite, ils n'ont en revanche aucune connaissance de sa cause, de ses mécanismes, des mesures de prévention, de surveillance et de prise en charge. Bien qu'elle soit récurrente et concerne près de 1 nourrisson sur 3, les familles s'avèrent légitimement inquiètes lorsque leur enfant en est atteint : jeune âge, difficultés respiratoires toujours anxieuses, notamment les signes de lutte, absence de traitement curatif disponible. Elles consultent dès les premiers signes et s'étonnent souvent de la non-prescription de médicaments (antibiotique, salbutamol) ou de kinésithérapie respiratoire. Cette attitude fait écho à nos prises en charge médicales encore disparates, conséquence de recommandations non renouvelées pendant vingt ans et mal suivies, et de l'absence de traitement étiologique efficace.

Les mesures de prévention sont essentielles et doivent être expliquées dès la maternité et à chaque consultation des premiers mois de vie. La pandémie de SARS-CoV-2 a mis en lumière auprès de la population certaines mesures « de bon sens » envers un jeune nourrisson : se laver les mains avant/après contact avec l'enfant notamment en cas de fratrie, ne pas l'embrasser sur les joues ou les mains, limiter les visites et les lieux de contamination (transports en commun, magasins...), faire porter un masque et/ou éloigner les personnes ayant des signes d'infection respiratoire haute ou basse.

La physiopathologie est à expliquer simplement : « Le virus attaque la surface des petites bronches, qui produisent des sécrétions qui s'évacuent mal. Le responsable est un virus ; les antibiotiques ne sont d'aucune efficacité ; et malheureusement aucun remède spécifique n'existe. Les voies respiratoires étant bouchées par du mucus, la toux ainsi que les instillations nasales vont contribuer à dégager l'enfant ; à la différence de l'asthme, les bronches ne sont pas resserrées : le salbutamol n'est donc pas utile. La principale conséquence est un essoufflement, avec des difficultés lors des repas ; fractionner les prises peut aider l'enfant à s'alimenter suffisamment. »

Quels conseils de surveillance et de suivi donner ?

Lorsque l'état clinique du nourrisson permet une prise en charge ambulatoire, il convient d'expliquer aux familles le rationnel conduisant à cette conclusion, mais aussi le caractère possiblement évolutif à court terme (heures ou jours), les modalités prévues de réévaluation systématique, et surtout les signes devant conduire à reconsulter à tout moment. Cette démarche permet de mieux appréhender pour les parents une éventuelle orientation hospitalière après une aggravation symptomatique.

CRITÈRES POUR DÉFINIR LE NIVEAU DE GRAVITÉ ET PRISE EN CHARGE INITIALE SELON LE NIVEAU

Forme	Légère	Modérée	Grave
État général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (< 30/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (> 180/min ou < 80/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO ₂ % à l'éveil en air ambiant	> 92 %	90 % < SpO ₂ % ≤ 92 %	≤ 90 % ou cyanose
Alimentation*	> 50 %	< 50 % sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
	* à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification		
Interprétation	Présence de tous les critères	Au moins un des critères modérés (aucun critère des formes graves)	Au moins un des critères graves
Prise en charge initiale			
Orientation (domicile, hospitalisation, USI réanimation)	Retour au domicile avec conseils de surveillance	Hospitalisation si : • SpO ₂ < 92 % (indication oxygène) • Support nutritionnel nécessaire • Âge < 2 mois Hospitalisation à discuter si critères de vulnérabilité ou d'environnement	Hospitalisation systématique En unité de soins intensifs / réanimation si : • Apnées • Épuisement respiratoire, capnie > 46-50 mmHg, pH < 7,34 • Augmentation rapide des besoins en oxygène
Examens complémentaires	Aucun de manière systématique	Aucun de manière systématique	Peuvent se discuter : radiographies de thorax, mesure de la capnie, ionogramme sang, NFS
Oxygène	Non indiqué	Si SpO ₂ < 92 % Objectif SpO ₂ > 90 % sommeil et 92 % à l'éveil	Si SpO ₂ < 94 % à l'éveil Objectif SpO ₂ > 90 % sommeil et > 94 % à l'éveil
Nutrition	Fractionnement	Fractionnement Si difficultés alimentaires : alimentation entérale en 1 ^{re} intention puis si échec hydratation intraveineuse (IV)	Fractionnement Si difficultés alimentaires : alimentation entérale en 1 ^{re} intention puis si échec hydratation IV
Désobstruction des voies aériennes supérieures	Systématique pluriquotidienne (aspirations naso-pharyngées non recommandées)		
Kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique	Non recommandée	• Non recommandée en hospitalisation • Non recommandée en ambulatoire (absence de données en ambulatoire)	Contre-indiquée
	À discuter selon comorbidités (ex : pathologie respiratoire chronique, pathologie neuromusculaire)		
Traitements médicamenteux	Pas d'indication : bronchodilatateur, adrénaline, sérum salé hypertonique, antibiothérapie systématique Contre-indication : sirop antitussif, fluidifiant bronchique		

Tableau 2. HAS 2019.

► Les recommandations de 2019 ont proposé une fiche destinée aux parents synthétisant les signes requérant une nouvelle consultation. Voir un médecin si l'enfant est fatigué, moins réactif ou très agité ; si sa respiration est devenue plus rapide, s'il devient gêné pour respirer ou qu'il creuse son thorax ; s'il boit moins bien sur plusieurs repas consécutifs. Appeler le 15/112 si l'enfant fait des pauses respiratoires, si sa respiration devient lente ou qu'il reste très gêné pour respirer ; s'il ne réagit plus, est très fatigué, geint ; s'il devient tout bleu autour de la bouche, s'il fait un malaise.¹ Une infographie est également disponible sur mpedia.org, le site d'information de l'Association française de pédiatrie ambulatoire.⁴

Une réévaluation avec le médecin de l'enfant est nécessaire à 1 mois de l'épisode afin de s'assurer de la normalisation de l'état clinique. Une toux légère peut être observée dans l'intervalle.

CONCLUSION

La bronchiolite est une maladie très fréquemment rencontrée chaque hiver par les nourrissons et donc par leurs médecins. Son diagnostic doit toutefois être argumenté avec rigueur pour chaque cas, afin de ne pas méconnaître une pathologie plus rare. L'évaluation de la gravité, fondée sur des critères anamnestiques et cliniques, est essentielle pour décider de l'orientation et des modalités de suivi (tableau 2). Tous les soignants de première ligne ont un rôle de pédagogie indispensable auprès des familles. 📄

RÉSUMÉ

La bronchiolite aiguë est une affection très courante chez le nourrisson. Son impact chaque année sur les consultations de ville et le recours aux urgences hospitalières est majeur. L'analyse des données cliniques permet de confirmer aisément le diagnostic et d'apprécier la gravité au moment de l'évaluation, conditionnant la suite de la prise en charge. Dans tous les cas, des conseils simples de surveillance devront être donnés aux familles compte tenu de l'évolution potentiellement rapide des signes, notamment chez les plus jeunes nourrissons et ceux présentant des critères de vulnérabilité.

SUMMARY

Acute bronchiolitis is a very common condition in infants. It has a major effect on consultations in cities and use of hospital emergency rooms. The analysis of clinical data makes it easy to confirm the diagnosis and to assess the severity at the time of the evaluation, which determines the rest of the treatment. In all cases, families should be provided with simple monitoring advice given the potentially rapid development of the signs, especially in the youngest infants and those with vulnerability criteria.

B. Grégoire déclare avoir reçu des honoraires du laboratoire AstraZeneca pour la modération d'un symposium et du laboratoire Sanofi Pasteur pour la rédaction d'un article, en lien avec le VRS.

F. Cahn-Sellem déclare faire partie / avoir fait partie du board du laboratoire SANOFI.

Les auteurs remercient les Drs Kochert et Mazenq pour leur amicale relecture du manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Prise en charge du 1^{er} épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. Recommandations HAS. 2019. Lien : www.has.fr
2. Brancheau E, Branger B, Launay E, Verstraete M, Vrignaud B, Levieux K, et al. État des lieux des pratiques médicales en médecine générale en matière de bronchiolite et déterminants de prises en charge thérapeutiques discordantes par rapport aux recommandations de la HAS. Arch Ped 2013;20(12):1369-75.
3. Benoist G, Mazenq J. Mise à jour relative aux recommandations HAS 2019 sur la prise en charge du 1^{er} épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. La Revue du praticien-Médecine générale 3019 Dec;33:1031.
4. Site mpedia.org. Ex. iconographie : <https://www.mpedia.fr/content/uploads/2021/10/Infographie-bronchiolite-octobre21-VF.pdf>

Besoin médical non satisfait dans la prévention du VRS et stratégies de prévention à venir

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est la cause la plus fréquente d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures et d'hospitalisation pour maladie respiratoire chez les enfants de moins de 5 ans.¹ Les infections suivent généralement un schéma saisonnier, qui entraîne une pression supplémentaire sur les hôpitaux déjà confrontés en même temps à des épidémies saisonnières d'autres virus. On observe durant cette période plus de 45 000 hospitalisations pour infection à VRS en France, plus des deux tiers chez les moins de 1 an et un tiers chez les moins de 3 mois, obligeant les hôpitaux à organiser des plans blancs pour faire face à la surcharge de travail.²

Pour rappel, le VRS est un virus enveloppé, simple brin, à sens négatif, contenant un génome d'ARN qui code pour 11 protéines virales. Trois protéines structurelles peuplent l'enveloppe de la surface virale : la protéine d'attachement (G), la protéine de fusion (F) et une petite protéine hydrophobe. Les protéines F et G jouent des rôles essentiels dans la virulence de l'infection et la pathogenèse. La protéine G se lie aux récepteurs des cellules épithéliales ciliées des voies respiratoires, ce qui permet à la protéine F de fusionner les membranes virale et cellulaire et de permettre au génome viral d'accéder à l'environnement intracellulaire où se produit la réplication virale. Après l'infection, plus de 90 % des anticorps neutralisants sont dirigés contre la protéine F. C'est cette cible qui a été choisie pour développer vaccins et anticorps monoclonaux.

L'objet de cet article est de faire le point sur la prévention reposant sur une immunisation passive, point actuel et prospectif, en dehors des mesures barrières qui ont déjà fait la preuve de leur utilité.

Actuellement, la prévention vise uniquement un groupe réduit de nourrissons très à risque

Depuis la fin des années 1990, les grands prématurés bénéficient d'une prévention par immunisation passive par anticorps monoclonaux, suite à la publication princeps d'un seul essai randomisé concernant le palivizumab.³ Dans cette étude, le taux d'hospitalisation était réduit dans le groupe immunisé passivement d'un facteur de 40 à 80 % selon les sous-groupes. Mais la nécessité d'injections mensuelles répétées et le coût ont fait que les indications de ce type d'anticorps à courte demi-vie ont été limitées à un sous-groupe d'enfants à très haut risque : enfants nés extrêmement prématurés ou avec une pathologie pulmonaire grave (la dysplasie bronchopulmonaire). Au fil du temps, d'autres groupes à haut risque ont été intégrés dans

cette stratégie : cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique, pathologie rare comme les hernies diaphragmatiques congénitales, mais pas seulement.⁴

Nouvelles approches à venir visant l'ensemble de la population

Le développement de vaccins et d'anticorps monoclonaux à longue demi-vie vont probablement modifier cette stratégie de prévention. En effet, la plupart des jeunes enfants hospitalisés chaque année pour une infection à VRS ne présentent aucun facteur de risque reconnu et ne peuvent bénéficier d'une prophylaxie mensuelle. Cela explique en partie pourquoi la prophylaxie par le palivizumab sur une population à très haut risque mais limitée en nombre a eu un effet minime sur la charge globale de l'infection à VRS. Une approche plus adaptée de la prophylaxie consisterait à protéger par immunité passive l'ensemble des nourrissons, soit en vaccinant les mères pendant la grossesse, soit en injectant un anticorps monoclonal à longue durée d'action à tous les nourrissons nés peu avant ou pendant la saison du VRS, une seule dose intramusculaire à la naissance assurant une protection de plusieurs mois, déplaçant la charge de l'infection vers les enfants plus âgés qui présentent un risque moindre d'hospitalisation. C'étaient les conclusions de l'éditorial du *New England Journal of Medicine*, publiant dans le même numéro de 2020 les résultats de deux essais randomisés explorant chacun une de ces deux approches.

La vaccination maternelle : un essai randomisé⁵ a évalué la capacité d'un vaccin à nanoparticules, avec adjuvant d'aluminium et protéine F de préfusion, administré à des femmes enceintes dont la date d'accouchement prévue était proche du début de la saison du VRS, à réduire le risque d'infection à VRS. Dans cet essai, les femmes ont été randomisées pour recevoir une dose intramusculaire unique de vaccin ou un placebo entre la 28^e et la 36^e semaine de gestation, et les enfants ont été suivis pour une infection des voies respiratoires inférieures jusqu'à 180 jours après la naissance. La vaccination maternelle a suscité des réponses en anticorps contre les épitopes de la protéine F avant et après la fusion. Les anticorps neutralisant anti-F était plus de 12 fois plus élevés chez les enfants nés de mères vaccinées que chez les enfants nés de mères non vaccinées, ce qui indique un transfert transplacentaire efficace. Le résultat principal – l'efficacité du vaccin contre les infections des voies respiratoires inférieures médicalement significatives associées au VRS chez les nourrissons jusqu'à 90 jours de vie

Jean-Christophe Rozé
MD, professeur
de pédiatrie à
Nantes Université

jcroze.chu@gmail.com

J.-C. Rozé déclare
faire partie du board
du laboratoire Sanofi.

Cet article fait partie
d'un supplément
ayant bénéficié du
soutien strictement
institutionnel
de Sanofi, sans
intervention de leur
part dans l'élaboration
du sommaire, le choix
des auteurs et la
rédaction des articles.


–était de 40 % mais avec un intervalle de confiance dépassant 0 %, ne permettant pas de conclure définitivement. Cependant, l'efficacité du vaccin a été démontrée par rapport aux critères d'évaluation secondaires qu'étaient l'hospitalisation pour une infection des voies respiratoires inférieures associée au VRS et l'infection des voies respiratoires inférieures associée au VRS accompagnée d'une hypoxémie grave, des résultats qui suggèrent un avantage potentiel de cette stratégie.

Un nouvel essai de phase IIb comparant un vaccin contre le VRS sans adjonction d'aluminium a montré une aussi bonne efficacité en termes d'immunogénicité et de sécurité qu'un vaccin avec adjonction d'aluminium.⁶ De plus, l'analyse *post-hoc* de cet essai a montré une réduction de 85 % et de 91 % respectivement des infections et des infections graves des voies respiratoires inférieures associées au VRS. Un essai de phase III est en cours avec ce vaccin sans adjonction d'aluminium pour en confirmer l'efficacité.

L'administration d'un anticorps monoclonal à demi-vie prolongée contre la protéine F du VRS constitue la seconde approche. Le nirsevimab est l'un des nombreux anticorps à demi-vie prolongée en cours de développement. Deux essais évaluant ce produit, un chez des prématurés de 29 à 35 semaines de gestation, l'autre chez des nouveau-nés à terme ont chacun montré son efficacité. Le premier essai⁷ a montré qu'une dose unique intramusculaire d'immunoprophylaxie contre le VRS pouvait protéger les nourrissons contre les infections nécessitant une prise en charge médicale des voies respiratoires inférieures associée au VRS et des hospitalisations en réduisant d'environ 70 % et 80 % leur fréquence, respectivement, comparée à un placebo chez des prématurés en bonne santé en période épidémique. Le deuxième essai⁸ a confirmé les données du premier en montrant une réduction de 74,5 % des infections des voies respiratoires inférieures associée au VRS et traitées par un médecin, comparé à un placebo. De plus, aucun problème de sécurité n'a été identifié. Un effet indésirable avait été observé chez 1 % des nourrissons des deux groupes : nirsevimab ou placebo.

Une dernière étude⁹ publiée sous forme de lettre dans le *New England Journal of Medicine*, a rapporté les résultats de la comparaison entre nirsevimab et palivizumab dans une population de nouveau-nés à très haut risque, population ciblée de la prévention actuelle. Les nourrissons ont été répartis par randomisation pour recevoir soit cinq doses intramusculaires mensuelles de palivizumab, soit le nirsevimab à une dose intramusculaire unique suivie de quatre doses de placebo administrées une fois par mois. Le taux d'infection respiratoire basse à VRS traitée par un médecin était très bas et similaire dans les deux groupes. La réponse des anticorps anti-VRS au jour 151 était considérée comme trop faible chez 0,4 % des enfants du groupe nirsevimab et 3,6 % de ceux du groupe palivizumab. Le profil de sécurité du nirsevimab et du palivizumab était similaire.

CONCLUSION

Nous sommes à l'aube d'une nouvelle ère concernant la stratégie de prévention des infections à VRS chez le petit nourrisson par immunité passive fournie soit par les anticorps de la mère vaccinée, soit par une injection d'anticorps monoclonaux. Reste à savoir quelle sera la stratégie choisie par les autorités : modalité (vaccins maternel ou anticorps monoclonaux), population visée (toutes les naissances sur une année ou seulement restreinte à la période pré- et per-épidémique). L'avenir nous le dira. Dans tous les cas, la mise en place d'une stratégie de prévention devra permettre de soulager le système de soins soumis à rude épreuve en période épidémique. 

RÉSUMÉ

Chaque année, il y a plus de 45 000 hospitalisations en France imputables au VRS. La mise en point d'un vaccin maternel et d'anticorps monoclonaux à longue demi-vie contre le VRS fait entrevoir une modification de la stratégie de prévention qui toucherait non plus un petit groupe d'enfants à très haut risque (extrêmes prématurés, nouveau-nés avec cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative ou autres pathologies rares) mais l'ensemble des nouveau-nés en pré-période et période épidémique ou durant toute l'année.

ABSTRACT

Each year, there are more than 45,000 hospitalizations in France attributable to RSV. The development of a maternal vaccine and long half-life monoclonal antibodies against RSV suggests a change in prevention strategy from a small group of very high-risk children (extreme preterm infants, newborn with hemodynamically significant congenital heart disease or with other rare conditions) to all newborns in the pre-epidemic and epidemic periods or throughout all the year.

RÉFÉRENCES

1. Li Y, Johnson EK, Shi T, Campbell H, Chaves SS, Commaille-Chapus C, Dighero I, et al. National burden estimates of hospitalizations for acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2019 among 58 countries: a modelling study. *Lancet Respir Med* 2021;9:175-85.
2. Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis* 2021;21:730.
3. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.
4. Fauroux B, Hascoët JM, Jarreau PH, Magny JF, Rozé JC, Saliba E, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: A French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009-2013). *PLoS One* 2020;15:e0229766.
5. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al. Prepare Study Group. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med* 2020;383:426-39.
- 6, 7, 8 et 9. Références complètes à retrouver sur la version digitale.

Retrouvez la version digitale

de ce supplément de La Revue du Praticien

INFECTIONS AU VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS)



en scannant
ce QR Code



Téléchargez, partagez, imprimez ou sauvegardez les articles de ce numéro !
Autant de possibilités pour profiter à votre rythme du contenu de ce numéro supplément.

Retrouvez les vidéos
du Dr Cahn-Sellem
et du Dr Benoist
pour compléter
vos connaissances
sur ce virus.



la revue du praticien







Avec le soutien institutionnel de **sonofi**