

I Un germe et sa prévention

Le virus respiratoire syncytial



J. BROUARD

Service de Pédiatrie médicale,
CHU de CAEN,
Groupe de Recherche sur l'Adaptation
Microbienne (GRAM 2.0), EA 2656,
Normandie Université, UNICAEN, CAEN.

Le virus respiratoire syncytial (RSV) appartient à la famille des *Pneumoviridae*. Celle-ci intègre le genre *Orthopneumovirus* dont le RSV humain (HRSV) et les *Métapneumovirus* dont le MPV humain (HMPV). Les virus de cette famille possèdent des caractéristiques structurales et fonctionnelles communes, ils sont aussi représentés par de nombreux virus animaux dont les atteintes miment souvent celles humaines.

Quelques caractéristiques concernant le virus respiratoire syncytial [1]

Le HRSV est un virus ayant une enveloppe lipidique dérivée de la membrane cytoplasmique, celle-ci entoure une nucléocapside renfermant un génome constitué d'un acide ribonucléique (ARN) simple brin de polarité négative (ARN non codant). Celui-ci est composé de 10 gènes transmis à partir d'un seul promoteur en 10 ARN messagers codant

chacun pour un polypeptide, à l'exception du gène M_2 qui code pour 2 protéines (M_{2-1} , M_{2-2}). Les protéines sont organisées en 4 groupes :

- protéines de surface transmembranaires : F, G, SH ;
- protéines associées à l'ARN génomique pour former la nucléocapside : N, P, L, M_{2-1} ;
- protéine de matrice non glycosylée à l'interface entre la ribonucléoprotéine et l'enveloppe : M ;
- protéines non structurales accumulées dans les cellules infectées mais non présentes dans le virion : NS1, NS2.

La glycoprotéine G facilite l'attachement à la membrane cellulaire, la protéine F permet l'attachement et la fusion avec la cellule. La protéine M permet l'assemblage, la maturation et, au niveau de la membrane, le bourgeonnement du virion à la surface de la cellule hôte. La protéine L est l'ARN polymérase viral, la phosphoprotéine P et la protéine M_2 sont nécessaires à la transcription des ARN messagers viraux. Les protéines non structurales (NS1, NS2) ne sont présentes que durant le cycle viral.

Plusieurs récepteurs cellulaires ont été identifiés, évoquant une certaine redondance. La protéine F intervenant dans le mécanisme de fusion présente une conformation différente tridimensionnelle pré-fusionnelle et post-fusionnelle. Cela a une importance dans l'élaboration d'anticorps monoclonaux anti-F thérapeutiques. Le rat du cotonnier est un modèle pour la recherche vaccinale et médicamenteuse, cependant, il présente peu le phénotype clinique de l'infection humaine et son anatomie respiratoire ainsi que ses réponses immunitaires diffèrent. Les primates non humains sont

de bons modèles mais peu accessibles, l'agneau est un modèle satisfaisant car sensible aux infections à RSV avec des symptômes respiratoires et des lésions proches de l'humain.

Deux sous-groupes de RSV antigéniques phylogénétiquement distincts existent (A, B) [2]. Leur co-circulation est habituelle avec une dominance respective variable selon les années. Les génotypes révèlent une grande variabilité de la séquence nucléotidique du gène G, le gène F est plus stable.

La pertinence de l'identification du RSV en l'absence de traitement antiviral ciblé dépend de l'objectif choisi. Elle est indiscutable pour les données épidémiologiques car le phénotype clinique de l'atteinte virale n'est pas suffisamment spécifique entre les virus à tropisme respiratoire. Elle est également recommandée lors d'infections respiratoires sévères afin de limiter d'éventuelles investigations invasives, voire une antibiothérapie à l'aveugle. Enfin, elle facilite, en milieu hospitalier, la gestion des flux de patients concernant le risque nosocomial (*cohorting*). En raison du mode de transmission du RSV et de sa multiplication depuis le pôle apical des cellules épithéliales respiratoires, l'écouvillonnage nasopharyngé est parfaitement adapté s'il est bien réalisé. La recherche virale peut également se réaliser sur du matériel issu d'une aspiration nasopharyngée ou d'un lavage bronchoalvéolaire. Cette identification se réalise habituellement par la mise en évidence d'antigènes viraux (immunofluorescence ou immunoenzymatique) ou par les techniques de biologie moléculaire du génome viral (PCR simplex ou multiplex). Pour le

praticien, y compris extra-hospitalier, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont utilisables au chevet du patient. Seul un résultat positif est interprétable par leur bonne spécificité, mais leur sensibilité reste inférieure aux techniques moléculaires.

Physiopathologie de l'atteinte virale [3, 4]

La transmission du RSV se fait par voie nasale : inhalée ou manipulée par contact des objets souillés. *In vivo*, le RSV infecte préférentiellement les cellules épithéliales respiratoires, *in vitro*, d'autres lignées cellulaires peuvent être infectées permettant d'effectuer des cultures virales révélant l'effet cytopathogène caractéristique : syncytium dans la cellule infectée.

L'infection de l'épithélium cilié déclenche un afflux local de cellules immunitaires, initialement les *Natural Killer* (NK) et les polynucléaires, puis les lymphocytes T auxiliaires (TCD4) et cytotoxiques (TCD8). La clairance du virus résulte de la réponse des TCD8 et de la réponse immunitaire humorale. L'atteinte respiratoire est due à l'effet cytopathogène direct mais surtout dominée par les phénomènes inflammatoires induits. Il existe une dysfonction ciliaire, une hypersécrétion de mucus, un œdème et un infiltrat inflammatoire péri-bronchiolaire amenant une obstruction des bronchioles sans suppléance collatérale chez le nourrisson. Les phénomènes bronchospastiques ne sont pas au premier plan.

La réponse immunitaire diffère selon l'âge de l'hôte, l'imaturité immunitaire du nourrisson semble favoriser une réponse inappropriée des TCD4 de type T *helper* 2 (Th2). La protéine G, responsable de l'attachement, induit la synthèse d'anticorps neutralisants. Les lymphocytes T spécifiquement activés par la glycoprotéine G sont de type Th2. La protéine G synthétisée dans la cellule

infectée lors de la réplication virale est sécrétée en partie sous forme soluble (Gs) [5]. Cette protéine soluble est sécrétée avant l'apparition des virions néosynthétisés. La synthèse excessive des Gs pourrait constituer un leurre au système immunitaire et induire une réponse Th2 excessive. Les protéines non structurales NS1 et NS2, chez les bovins, antagonisent la réponse cellulaire antivirale médiée par les interférons alpha (IFN α) et bêta (IFN β). D'autre part, NS1 et NS2 freinent l'induction post-virale d'IFN β [6]. Ces résultats sur modèle animal améliorent la compréhension de la pathogénicité et l'immunogénicité du RSV. Le déficit de la réponse Th1 semble plus important que l'exacerbation d'une réponse Th2. Le RSV active plusieurs facteurs de transcription avec synthèse d'IL6, d'IL8, de GCSF et de NFkB. Cela contribue à la cascade inflammatoire et au recrutement cellulaire au sein du site de l'infection.

Aspects de l'atteinte respiratoire par le RSV chez l'enfant

1. Données épidémiologiques

Les épidémies virales sont liées aux caractéristiques du virus lui-même et à l'hôte qui permet la multiplication puis la transmission du virus, cela dans un environnement où la promiscuité et les relations socio-familiales interviennent fortement. Par ailleurs, le contexte saisonnier, outre les caractéristiques météorologiques (température, humidité, pollution...), influence cet environnement (sortie à l'extérieur, maintien au domicile, promiscuité). Le HRSV est un virus strictement humain qui, sous des latitudes tempérées, provoque des épidémies automno-hivernales. Dans les régions tropicales, la circulation est soit endémique, soit avec deux pics saisonniers [7]. La réapparition du RSV à chaque épidémie reste inexpliquée, l'hypothèse d'un réservoir humain est la plus vraisemblable.

Le RSV est un pathogène respiratoire majeur des jeunes enfants. Il est admis que 70 % des enfants sont infectés durant leur première année de vie et 100 % avant l'âge de 2 ans. La fréquence de contamination des nourrissons varie peu entre les épidémies mais l'expression clinique de cette infection est très différenciée d'une forme asymptomatique à une défaillance respiratoire aiguë. Il existe peu de preuves de l'influence du génotype du RSV [8] mais l'expression clinique pourrait dépendre de la charge virale [9]. La réponse immunitaire protège mal contre une réinfection, le taux d'attaque est proche de 40 % pour toute personne exposée sans protection. Cependant, l'existence d'anticorps anti-RSV limite la gravité de la maladie. La morbi-mortalité associée aux infections à RSV chez les sujets âgés est méconnue [10].

Les données épidémiologiques mondiales retiennent annuellement 33,1 millions d'infections respiratoires basses liées au RSV et 3,2 millions d'hospitalisations [11]. Environ 45 % des décès hospitaliers liés au RSV concernent les enfants de moins de 6 ans. Cette létalité, évaluée entre 100 000 et 150 000 chaque année, concerne majoritairement les pays à faibles ressources et reste marginale en Europe. Aux États-Unis, on évalue à 60 000 les hospitalisations annuelles chez les enfants de moins de 5 ans et à 2,1 millions les prises en charge urgentes de premier recours [12].

Les bases de données hospitalières de 7 pays européens, avec une définition identique de l'atteinte, ont été exploitées [13]. Les hospitalisations liées au RSV chez les moins de 1 an fluctuent entre 20,5 et 22,3 pour 1 000 enfants et, chez les enfants âgés de 1 à 4 ans, elles fluctuent de 1,25 à 2,24 pour 1 000 enfants. Ces données ont été croisées avec celles des laboratoires de virologie en Finlande et en Écosse. Les pourcentages des admissions liées au RSV pour infections respiratoires basses selon l'âge sont : 40 à 45 % chez les nourrissons de moins de

Un germe et sa prévention

LE SAVIEZ-VOUS ?

>>> La plupart des virus les plus dangereux infectant l'homme ont une origine zoonotique, à l'image de la grippe "espagnole" issue d'une souche aviaire, du SARS-CoV de la chauve-souris, du virus de l'immunodéficience humaine d'origine simienne. Certains hôtes intermédiaires ont été identifiés : SARS-CoV et civette, MERS-CoV et dromadaire, H1N1 et porc. L'infection peut être totalement asymptomatique chez eux. Les émergences et diffusions épidémiques sont le résultat d'une dynamique virale associée certes à des facteurs viraux mais aussi environnementaux, d'interactions avec le microbiome humain et sa réponse immunitaire, cela dans un contexte précis démographique et géographique. Il s'agit du concept *One Health* par lequel est mis en avant la prise de conscience des liens étroits entre la santé humaine, celle des animaux et l'état écologique global. Il vise à promouvoir une approche pluridisciplinaire et globale des enjeux sanitaires.

Le risque de franchissement de barrière d'espèce est permanent, comme en témoigne probablement la pandémie actuelle de la COVID-19. L'USAID (*United States Agency for International Development*) a coordonné une étude épidémiologique (PREDICT) initiée en 2009 à la suite de l'épidémie aviaire de 2005 avec le virus influenza A H5N1. Entre 2009 et 2019, cette étude a collecté plus de 140 000 prélèvements biologiques d'animaux suspects d'être de potentiels réservoirs. Parmi eux, 1 200 virus avaient un fort potentiel de franchissement à l'humain dont 160 nouveaux coronavirus. Le financement de ce programme a cessé en septembre 2019, l'administration politique de l'époque n'ayant pas jugé nécessaire la poursuite de programmes mondiaux de sécurité sanitaire. La pandémie SARS-CoV-2 a débuté en décembre de cette même année.

>>> Le RSV a été isolé pour la première fois en 1956 chez un chimpanzé présentant des signes respiratoires, alors nommé "agent du coryza du chimpanzé" [14]. L'année suivante, chez un enfant atteint de pneumonie, est isolé un virus identique antigéniquement. Il est alors appelé "virus respiratoire syncytial" en raison de son tropisme respiratoire et de son effet cytopathogène sur culture cellulaire, la fusion membranaire des cellules infectées entraînant de larges cellules plurinucléées *in vitro* (syncytia) [15]. Le RSV est le prototype des pneumovirus.

Depuis, d'autres membres de la famille ont été identifiés dans le monde animal : BRSV bovin, ORSV ovin, CRSV caprin, pneumovirus de la souris, virus de la rhinotrachéite de la dinde. Le BRSV possède de grandes similitudes structurales avec le HRSV mais n'a été identifié que dix ans après celui de l'homme [16]. Cependant, il semble qu'un franchissement de la barrière d'espèce des bovidés vers l'homme soit survenu au cours du Néolithique dans l'est de la Turquie lors de la première grande révolution de l'humanité : la sédentarisation et les premiers animaux domestiques, la domestication de l'auroch débutant il y a plus de 6 000 ans au pied des monts Taurus en Anatolie [17]. Contrairement au HRSV, nous disposons de plusieurs vaccins efficaces contre le BRSV, ce virus provoquant également de grandes épidémies d'atteintes respiratoires sévères chez les veaux et jeunes bovins. Le plus récent est issu d'un projet européen SAPHIR, c'est un vaccin sous-unitaire pré-F efficace en une seule injection. Nous attendons avec impatience une telle disponibilité pour nos nourrissons !

3 mois, 29 à 31 % chez ceux âgés de 3 à 5 mois, 12 à 17 % entre 6 et 11 mois et 4 à 8 % entre 1 et 4 ans. Les résultats sont assez similaires entre les différents pays européens et soulignent le poids sanitaire des infections à RSV chez les enfants de moins de 1 an.

En France, le RSV serait responsable chaque année de 15 à 20 000 hospitalisations et de 480 000 consultations pour les enfants de moins de 5 ans [18]. Une récente étude nationale fusionnant les données issues du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'infor-

mation) et celles du réseau Sentinelles chez les enfants de moins de 5 ans, entre juillet 2010 et juin 2018, estime les excès d'hospitalisations liées à la circulation virale associée au RSV à près de 50 000. Cela correspond au tiers de toutes les hospitalisations avec un diagnostic d'infections respiratoires. La plupart des hospitalisations en excès attribuables au RSV concernent la population âgée de 0 à 2 mois avec un taux moyen de 1 500 hospitalisations en excès pour 100 000 personnes, ce qui correspond à 63 % de toutes les hospitalisations pour infection respiratoire (Clarisse Demont, *European*

Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology, 2020).

Au total, le RSV est responsable d'un nombre notable d'hospitalisations chez les enfants âgés de moins de 5 ans, surtout chez ceux de 0 à 2 mois, représentant la plupart des hospitalisations pour motif respiratoire.

2. Phénotypes cliniques de l'atteinte

L'atteinte des voies respiratoires supérieures est quasi constante, généralement autolimitée, évoluant sur quelques jours.

POINTS FORTS

- Le RSV est un virus à ARN simple brin comportant 10 gènes.
- L'attachement du virus à la cellule cible épithéliale respiratoire dépend des protéines d'enveloppe F et G.
- Le mécanisme de la fusion implique un changement conformationnel de F.
- Virus très contagieux, 100 % des enfants sont infectés avant l'âge de 2 ans.
- Un tiers des hospitalisations infantiles pour infection respiratoire sont associées au RSV.
- Une atteinte respiratoire basse liée au RSV est associée au risque d'asthme préscolaire.
- Aucun traitement antiviral n'est disponible, la mise au point d'un vaccin est une priorité mondiale.

Mais celle-ci peut se compléter d'une atteinte des voies respiratoires inférieures, en particulier aux deux extrémités de la vie [19, 20] et chez ceux ayant des comorbidités [21].

La bronchiolite aiguë du nourrisson représente cette expression clinique mais n'est pas spécifique du RSV [22]. Cliniquement, après une incubation de 3 à 4 jours, l'enfant présente une rhinorrhée puis une toux souvent peu fébrile. Dans un tiers des cas, cette symptomatologie dépasse la sphère respiratoire haute pour progresser vers une atteinte des voies aériennes inférieures. Apparaissent alors tachypnée, mise en jeu des muscles respiratoires accessoires (tirage), retentissement sur l'alimentation secondaire aux difficultés respiratoires avec conséquences potentielles nutritionnelles voire de déshydratation. L'auscultation est alors souvent riche (râles crépitants et/ou bulleux, sibilances, *wheezing* audible à distance). La survenue d'apnées est particulièrement crainte chez le nourrisson de moins de 2 mois, surtout si prématuré, sa physiopathologie n'est pas univoque (centrale ? obstructive ?). Il n'y a pas de signes spécifiques radiologiques liés au RSV. La

guérison survient en quelques jours mais des complications précoces peuvent se révéler : bactériennes (otite moyenne aiguë purulente, pneumonie...), mécaniques (atélectasie, pneumothorax...), décompensation d'une pathologie préexistante (cardiopathie...). Les enfants nés avant 30 semaines de gestation sont à plus haut risque d'hospitalisation, de survenue de détresse respiratoire sévère et de récurrences sifflantes. Cependant, la majorité des nourrissons hospitalisés n'ont aucun facteur de risque sauf l'âge de survenue.

Les conséquences à plus long terme ne sont pas négligeables. Les études épidémiologiques soulignent l'association entre une symptomatologie sifflante secondaire à une infection à RSV durant l'enfance et le risque ultérieur de développer un asthme. La gravité de l'atteinte respiratoire semble être le principal facteur prédictif de récurrence durant les 13 premières années de vie [23]. Une méta-analyse de 15 études épidémiologiques comparant le devenir des nourrissons hospitalisés pour bronchiolites "RSV" *versus* ceux "RSV négatif" objective une élévation significative de l'incidence d'asthme infantile dans le

groupe infecté [24]. Parmi ces enfants hospitalisés la première année de vie, plus d'1 sur 5 développera un asthme dans ses cinq premières années [25]. L'existence d'une période de vulnérabilité respiratoire des atteintes virales est probable. Des modèles animaux ont démontré l'impact des agressions virales précoces sur la maturation immunitaire et l'atteinte de la fonction respiratoire. Chez l'enfant asthmatique, les virus sont les principaux déclencheurs d'une exacerbation. Il existe une synergie avec une exposition allergénique augmentant le risque d'admissions hospitalières en période épidémique.

Traitements

1. Non spécifiques

Les critères diagnostiques et les principes de prise en charge de l'*acute bronchiolitis in children* ont été publiés dans la première moitié du xx^e siècle [26]. À l'époque, les auteurs concluaient qu'il existait autant de traitements que d'équipes, cependant, la base restait la surveillance, l'hydratation et l'oxygénothérapie, affirmant que les autres traitements étaient futiles. En 2019, La Haute Autorité de santé (HAS), en lien avec le Conseil national professionnel de pédiatrie, a publié les recommandations de bonne pratique de la prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois [27]. Celles-ci soulignent l'évaluation clinique de l'épisode de bronchiolite aiguë, l'identification des critères de vulnérabilité nécessitant une vigilance accrue et une prise en charge initiale stratifiant les niveaux de recours selon la gravité. Nous y retrouvons les mêmes principes de prise en charge et de surveillance...

Les mesures non pharmaceutiques sont d'une importance particulière. Il y a plus de 20 ans, nos collègues parisiens décrivaient comment une grève générale des transports avait stoppé une épidé-

■ Un germe et sa prévention

mie hivernale débutante [28]. D'autres auteurs ont confirmé l'efficacité de ces mesures pour le RSV et la grippe [29-30]. L'actualité liée au SARS-CoV-2 a permis de vérifier cet impact [31], avec cependant certaines conséquences inattendues comme un décalage de l'épidémie à RSV voire une épidémie inter-saisonnière [32].

2. Spécifiques [33]

>>> Immunothérapie prophylactique

Celle-ci s'envisage uniquement chez les nouveau-nés et nourrissons à haut risque de défaillance respiratoire. Dès les années 1990, l'étude PREVENT (RespiGam) a confirmé l'efficacité d'une administration intraveineuse d'immunoglobulines enrichies en anticorps neutralisants anti-RSV. Puis les chercheurs se sont orientés vers la conception d'anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines virales impliquées dans l'apparition de la réponse humorale protectrice.

L'étude IMPACT a ainsi utilisé un anticorps murin humanisé anti-protéine F (palivizumab). Les critères d'inclusion étaient les suivants : enfants nés avec un âge gestationnel inférieur ou égal à 35 semaines, ainsi qu'un âge civil inférieur ou égal à 6 mois ; enfants de 24 mois et moins ayant une dysplasie bronchopulmonaire nécessitant un traitement médical durant les 6 derniers mois. Le principal résultat était une réduction de 55 % du taux d'hospitalisations pour infection à RSV, cette réduction était plus élevée dans le sous-groupe prématuré surtout entre 32 et 35 semaines. En revanche, il n'y avait pas de différence significative sur l'incidence de recours à la ventilation mécanique ou le nombre de jours de ventilation mécanique. L'exploitation des résultats objectivait la nécessité de traiter 17 enfants pour éviter une hospitalisation. En raison du coût de cette biothérapie, les recommandations d'utilisation par les sociétés savantes ont été

plus restrictives, réservant l'indication aux anciens prématurés ayant une dysplasie bronchopulmonaire symptomatique et aux cardiopathies hémodynamiquement significatives en attente d'intervention.

D'autres anticorps monoclonaux ciblant la protéine F ont depuis été évalués ou le sont actuellement. Le motavizumab, malgré des résultats en phase III favorables, n'a pas été commercialisé, le nirsevimab est actuellement en phase IIb [34, 35].

>>> Traitement antiviral

Aucun traitement antiviral curatif spécifique n'est actuellement recommandé chez le nourrisson. Seule la ribavirine, analogue nucléosidique ayant un large spectre antiviral, est utilisée lors des infections sévères de patients immunodéprimés. Les données cliniques restent très limitées. D'autres antiviraux administrés par voie orale sont en cours de développement. Certains d'entre eux ciblent l'étape de fusion (presatovir), d'autres sont des analogues nucléosidiques inhibiteurs spécifiques de l'ARN polymérase du RSV (lumicitabine). Après des résultats prometteurs chez l'adulte, les évaluations pédiatriques sont en cours de développement.

>>> Vaccin

La mise au point d'un vaccin anti-RSV se heurte depuis 60 ans à de nombreux obstacles. Le premier vaccin utilisé en 1960 fut obtenu à partir de virus inactivés par le formol, certains enfants vaccinés développèrent tragiquement des formes sévères de détresse respiratoire lors d'une réinfection ultérieure [36]. Ce phénomène appelé "maladie respiratoire accrue associée au vaccin" est secondaire à une réponse immuno-pathologique non adaptée et intense avec afflux local de lymphocytes T cytotoxiques.

Depuis, de nombreux candidats vaccins ont été évalués, certes mieux tolérés mais

qui n'ont pas démontré de protection significative [33]. Deux axes de développement se poursuivent, l'un par des vaccins sous-unitaires, l'autre par des vaccins vivants atténués. Les anticorps protecteurs ciblent la protéine F sous sa forme pré-fusionnelle. Le passage transplacentaire d'anticorps maternels secondaire à une vaccination anti-RSV a été évalué par un essai de phase III avec un vaccin à base de nanoparticules recombinantes d'antigène F présentes en multiple copie [37]. Une réduction significative de 39,4 % des infections respiratoires basses liées au RSV et une réduction de 44,5 % des hospitalisations liées au RSV ont été objectivées chez les nourrissons de moins de 90 jours. Il n'y a pas eu, jusqu'à présent, de demande d'enregistrement.

■ Conclusion

La bronchiolite à RSV est la cause la plus commune d'hospitalisation pour les nourrissons, y compris dans nos contrées économiquement développées. Les recommandations de prise en charge ne portent que sur les soins de support et limitent l'utilisation d'explorations complémentaires ou celle des thérapies bronchodilatatrices, anti-inflammatoires ou anti-infectieuses [38]. L'évidence reste la difficulté de respecter celles-ci malgré des preuves d'inefficacité des thérapies médicamenteuses voire d'effets adverses [39].

Toutefois, l'amélioration des connaissances scientifiques laisse espérer la disponibilité à relativement court terme de traitement préventif du RSV avec des indications plus larges que celles existantes, les nourrissons hospitalisés pour infection grave à RSV n'étant pas seulement les prématurés bronchodysplasiques. De nouveaux antiviraux spécifiques sont en cours d'évaluation, laissant envisager des traitements adaptés lors de l'identification d'un RSV par un test rapide d'orientation diagnostique au "lit du malade".

Quant aux vaccins anti-RSV, leur difficile mise au point repousse régulièrement leur disponibilité. L'espoir réside dans les nouvelles techniques développées pour le SARS-CoV-2 qui amèneront d'autres voies de recherche vaccinale anti-RSV.

BIBLIOGRAPHIE

1. OGRA PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev*, 2004;5: S119-S126.
2. PERET TC, HALL CB, SCHNABEL KC *et al*. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol*, 1998;79:2221-2229.
3. TREGONING JS, SCHWARZE J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*, 2010;23:74-98.
4. OPENSHAW PJM, CHIU C, CULLEY FJ *et al*. Protective and harmful immunity to RSV infection. *Annu Rev Immunol*, 2017; 35:501-532.
5. HENDRICKS DA, MCINTOSH K, PATTERSON JL. Further characterization of the soluble form of the G glycoprotein of respiratory syncytial virus. *J Virol*, 1988;62: 2228-2233.
6. SPANN KM, TRAN KC, COLLINS PL. Effects of nonstructural proteins NS1 and NS2 of human respiratory syncytial virus on interferon regulatory factor 3, NF-kappaB, and proinflammatory cytokines. *J Virol*, 2005;79:5353-5362.
7. BLOOM-FESHACH K, ALONSO WJ, CHARU V *et al*. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*, 2013;8:e54445.
8. MARTINELLO RA, CHEN MD, WEIBEL C *et al*. Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. *J Infect Dis*, 2002;186:839-842.
9. HABIBI MS, CHIU C. Controlled human infection with RSV: The opportunities of experimental challenge. *Vaccine*, 2017;35:489-495.
10. COULTAS JA, SMYTH R, OPENSHAW PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax*, 2019;74:986-993.
11. SHI T, McALLISTER DA, O'BRIEN KL *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;390:946-958.
12. HALL CB, WEINBERG GA, IWANE MK *et al*. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*, 2009;360:588-598.
13. REEVES RM, VAN WIJHE M, TONG S *et al*. Respiratory syncytial virus-associated hospital admissions in children younger than 5 years in 7 European countries using routinely collected datasets. *J Infect Dis*, 2020;222:S599-S605.
14. BLOUNT RE JR, MORRIS JA, SAVAGE RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1956;92:544-549.
15. CHANOCK R, FINBERG L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg*, 1957;66:291-300.
16. PACCAUD MF, JACQUIER C. A respiratory syncytial virus of bovine origin. *Arch Gesamte Virusforsch*, 1970;30:327-342.
17. BIACCHESI S, CHEVALIER C, GALLOUX M *et al*. Les virus : ennemis ou alliés ? Coll. Enjeux Sciences, Ed. Quæ, Versailles, 2017.
18. CHE D, NICOLAU J, BERGOUNIOUX J *et al*. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France : bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. *Arch Pediatr*, 2012;19:700-706.
19. NAIR H, NOKES DJ, GESSNER BD *et al*. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:1545-1555.
20. LEE N, LUI GC, WONG KT *et al*. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1069-1077.
21. CHEMALY RF, GHOSH S, BODEY GP *et al*. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine*, 2006;85:278-287.
22. FREYMUTH F, VABRET A, DINA J *et al*. Les virus des bronchiolites aiguës. *Arch Pediatr*, 2010;17:1192-1201.
23. STEIN RT, SHERRILL D, MORGAN WJ *et al*. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*, 1999;354:541-545.
24. REGNIER SA, HUELS J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 2013;32:820-826.
25. MARTINEZ FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:S76-S82.
26. HUBBLE D, OSBORN GR. Acute bronchiolitis in children. *Br Med J*, 1941;1:107-126.1.
27. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf
28. THÉLOT B, BOURRILLON A. Coincidence of public transport strike with bronchiolitis epidemic. *Lancet*, 1996;348: 1743-1744.
29. COWLING BJ, ALI ST, NG TWY *et al*. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health*, 2020;5:e279-e288.
30. SULLIVAN SG, CARLSON S, CHENG AC *et al*. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. *Euro Surveill*, 2020;25:2001847.
31. KRUIZINGA MD, PEETERS D, VAN VEEN M *et al*. The impact of lockdown on pediatric ED visits and hospital admissions during the COVID-19 pandemic: a multicenter analysis and review of the literature. *Eur J Pediatr*, 2021;1-9.
32. FOLEY DA, YEOH DK, MINNEY-SMITH CA *et al*. The interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Australian children following the reduction of coronavirus disease 2019-related public health measures. *Clin Infect Dis*, 2021:ciaa1906.
33. SIMÕES EAF, BONT L, MANZONI P *et al*. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children. *Infect Dis Ther*, 2018;7:87-120.

■ Un germe et sa prévention

34. O'BRIEN KL, CHANDRAN A, WEATHERHOLTZ R *et al.* Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:1398-1408.
35. GRIFFIN MP, YUAN Y, TAKAS T *et al.* Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*, 2020;383:415-425.
36. KIM HW, CANCHOLA JG, BRANDT CD *et al.* Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*, 1969;89:422-434.
37. MADHI SA, POLACK FP, PIEDRA PA *et al.* Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med*, 2020;383:426-439.
38. FLORIN TA, PLINT AC, ZORC JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*, 2017;389:211-224.
39. HASKELL L, TAVENDER EJ, WILSON CL *et al.* Effectiveness of targeted interventions on treatment of infants with bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2021 [ePub ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.