

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESE 2019 TOU3 - 2000

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

VABRE Clémentine

**INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES LIEES AU VIRUS RESPIRATOIRE
SYNCYTIAL CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS :
DESCRIPTION DE LA SEVERITE DE LA MALADIE DANS LES PAYS
OCCIDENTAUX ET LA CHINE
– META-ANALYSE DE NEUF PARAMETRES CLINIQUES**

29 Janvier 2019

Directeur de thèse : Madame le Docteur DEMONT Clarisse

JURY

Président : Madame le Professeur TABOULET Florence
1er assesseur : Madame le Docteur BENARD Mélinda
2ème assesseur : Madame le Docteur CHAPUY-REGAUD Sabine
3ème assesseur : Madame le Docteur SORLI Caroline
4ème assesseur : Madame le Docteur VIARD Caroline

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018**

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Remerciements

A la présidente du jury Mme Florence Taboulet,

Pour me faire l'honneur de présider mon jury et d'évaluer ce travail.

Pour les enseignements dispensés lors des études pharmaceutiques.

Je vous présente mes plus sincères remerciements.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A la directrice de thèse Mme Clarisse Demont

Pour avoir vécu toute cette aventure avec moi.

Pour tout ce dont tu m'as apporté, tes conseils, ton expertise, ta joie et ton dynamisme.

Pour m'avoir encouragée et donnée l'opportunité de réaliser ce travail.

Sans toi, rien n'aurait été possible et je te remercie profondément pour cette année passée à tes côtés.

A mes juges :

A Mme Melinda Benard

Pour avoir accepté d'évaluer ce travail et d'apporter votre expertise.

Pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

Je vous en remercie sincèrement.

Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A Mme Sabine Chapuy-Regaud

Pour l'honneur que vous me faites d'évaluer ce travail.

Pour vos enseignements également à la faculté de pharmacie.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

A Mme Caroline Sorli

Pour l'intérêt porté à ce travail et à son évaluation.

Pour votre expertise sur le sujet.

Veillez trouver ici ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Mme Caroline Viard

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Pour apporter ton expertise et ton expérience sur le sujet.

Ce fut un plaisir d'avoir travaillé avec toi six mois à la pharmacie de Purpan, le monde de la pédiatrie est un peu plus clair pour moi depuis, un grand merci.

Sois assurée de ma sincère reconnaissance.

Également un grand merci,

A Annick Moureau,

Tu m'as grandement aidé dans mes problématiques statistiques ! Pour toute ton aide, ta disponibilité et tes conseils, je te remercie grandement. Ce fut un plaisir de travailler avec toi durant cette période, certes courte, mais intense.

A Alexia Kieffer,

Toujours disponible pour répondre à mes questions, tu m'as également grandement apporté sur ce domaine passionnant.

Cette année fut très enrichissante, et c'est en partie grâce à toi. Merci !

A Christine Luxemburger,

Merci de m'avoir permis de travailler à Sanofi et de pouvoir réaliser ce travail. Tes conseils sur la méthodologie d'une revue systématique furent également grandement appréciés.

A tous les pharmaciens qui m'ont également encadré lors de mes stages d'internat et qui m'ont apporté leur expérience et leur aide, un grand merci.

A ma famille :

A mes parents,

Là depuis le début, vous m'avez toujours soutenu pour le meilleur ou pour le pire. Je ne serai jamais arrivée jusqu'ici sans vos encouragements et votre support continu. Cette thèse n'aurait pas été la même sans vous. Un énorme, que dis-je, un gigantesque merci à vous deux !

A ma petite (oui, j'insiste) sœur,

Toujours disponible, toujours là dans les mauvais moments mais aussi dans les meilleurs, je sais que je peux compter sur toi. Tes encouragements, tes rires et ta bonne humeur m'ont grandement aidé. Merci pour tout !

A mes deux petits frères,

Pas un pour rattraper l'autre, vous apportez de la joie de vivre et une ambiance qui fut vivement apprécié durant cette période intense de travail. Merci et merci !

A mes grand-parents de Clermont-Ferrand,

Vos encouragements et vos pensées me vont toujours droit au cœur. Vos encouragements m'ont vraiment permis d'avancer toujours plus loin et de me surpasser. Je vous remercie du fond du cœur.

A toute ma famille :

Grand-parents, oncles, tantes, cousins, cousines, un grand merci. C'est dans ces moments importants que l'on se rend compte de l'importance et de l'aide que représente sa famille. Merci à tous !

A mes amis, sans qui la vie serait moins drôle :

A Pablo,

Cela n'a certainement pas été facile de supporter mes humeurs fluctuantes, mais tu m'as toujours aidé sans jamais râler. Ton œil aiguisé et pertinent fut grandement apprécié et ta gentillesse, ton calme et ton humour furent une vraie bouffée d'air frais.

A Sophie et Caroline, mes compagnons de Sanofi

Caroline, grand maître déjà thésé, merci pour tous tes conseils et mises en garde. Ton grain de folie me manque presque.

Sophie, binôme RSV, je n'oublierais jamais toutes nos sessions questionnements, à s'en tirer les cheveux, mais tout le temps dans la bonne humeur. Merci !

Aux autres personnes rencontrées à Sanofi,

Nereah, qui tentait tant bien que mal de m'imposer des dead-line, Marwa, pour ton rire inimitable et toutes les autres personnes rencontrées et qui m'ont permis de m'épanouir pour ce travail, merci !

A mes amies du collège ou lycée, qui n'ont jamais cessées de m'encourager

Anne-Lise, Lucie, Mélanie, Audrey (toi ça fait même depuis le primaire que l'on se supporte !), Pauline, David, Louis, Robin. Heureusement que vous êtes là pour apporter son lot de joie et de bonne humeur à mon quotidien, merci !

A Thibaud, un peu partout dans le monde, mais toujours présent pour me soutenir, merci.

A tous mes co-internes,

Sara, qui m'a accompagné pendant une année entière d'internat, qui m'a appris beaucoup de choses (je ne parle pas que de l'organisation du rangement) et qui me pousse à aller toujours plus loin, un grand merci !

Mes autres co-internes, Marie ainsi que toute la clique des charpentiers du temple : Pauline, Amélie, Rémy, Thomas, Chloé et Isabelle. Ce fut un plaisir d'avoir travaillé et appris avec vous.

A mes autres amis rencontrés lors de l'internat de pharmacie, des études, dispersés aux quatre coins de France, je vous remercie pour tout.

Sommaire

Introduction	16
Première partie : Les infections à VRS, poids clinique, économique et social important.....	17
1. Le virus syncytial respiratoire : premiers éléments clés.....	17
1.1 Caractérisation du virus	17
1.1 Les protéines F et G, essentielles à la pathogénicité et l’immunogénicité	17
1.1.1 Pathogénicité	17
1.1.2 Immunogénicité.....	19
1.2 Diagnostic du virus : des méthodes qui évoluent au cours du temps	19
2. Histoire chronologique de la découverte du VRS	20
2.1 Première découverte du virus : des premiers éléments sur la pathogénicité de la maladie	20
2.2 1960 : Premières données épidémiologiques.....	21
2.3 De 1976 à 1981 : Etudes approfondies sur la transmission et l’infectiosité du virus.....	22
2.4 1979 – 1986 : Données précises sur l’incidence de première infection et réinfections...	23
3. Les données épidémiologiques actuelles	25
3.1 Différentes populations d’enfants touchées par le virus.....	25
3.2 Autres facteurs de risque, environnementaux ou liés à l’hôte, influençant la pathogénicité	27
3.3 Systèmes de surveillances : acquisition de données épidémiologiques	28
3.4 Une saisonnalité dépendante des zones géographiques.....	29
3.5 Des incidences et prévalences différentes	30
3.5.1 Taux d’incidence	31
3.5.2 Taux de positivité parmi les infections respiratoires.....	34
3.6 Distribution des infections à VRS selon l’âge.....	35

3.7	Co-infection	36
3.8	Conséquences à moyen et long terme : asthme et wheezing	37
3.9	Mortalité	39
3.10	Poids clinique et médico-économique important de la maladie	39
3.10.1	Répartition des soins, durée d'hospitalisation et proportion d'admission aux soins intensifs	39
3.10.2	Coûts directs et indirects	40
3.10.3	Répartition des coûts selon les lieux de soins	40
4.	Prévention, prophylaxie et traitement.....	43
4.1	Prévention.....	43
4.2	Prophylaxie.....	44
4.2.1	Premier vaccin : preuve d'une immunogénicité complexe de la maladie.....	44
4.2.2	Prophylaxie actuellement sur le marché.....	45
4.2.3	Prophylaxie en développement	45
4.3	Traitements	48
2 ^{ème}	PARTIE : Description de la sévérité de la maladie.....	50
1.	Introduction	50
2.	Objectif.....	52
3.	Méthode	52
3.1	Stratégie de recherche.....	52
3.2	Processus de sélection	53
3.3	Extraction de données et évaluation de la qualité.....	54
3.4	Synthèse et analyse de données	54
3.4.1	Analyses statistiques	54
3.4.2	Analyse de sous-groupe et de sensibilité.....	55

4.	Résultat	55
4.1	Sélection d'articles	55
4.2	Analyse principale	57
4.2.1	Pourcentages poolés des différents paramètres selon les lieux de soins	64
4.2.2	Pourcentage des paramètres dans les différents lieux de soins par paramètre	67
4.3	Analyse de sous-groupe	71
4.3.1	Résultats des analyses de sous-groupe	71
4.3.2	Analyse de sous-groupe par pays en hospitalisation	75
4.4	Analyse de sensibilité	78
4.4.1	Analyse de sensibilité par pays	78
4.4.2	Analyse de sensibilité selon l'évaluation de la qualité des études	81
5.	Discussion	82
5.1	Synthèse des résultats	82
5.2	Comparaison avec la littérature	82
5.3	Forces	83
5.4	Limites	84
5.5	Conclusion	85
	Bibliographie	87

Liste des figures

Figure 1. Structure du virus respiratoire syncytial (Hall 2001).....	18
Figure 2. Frise chronologique de la découverte du VRS.....	25
Figure 3. Description de la semaine médiane de début de la saison à VRS (à gauche), la semaine médiane du pic (au milieu) et la médiane de la durée (à droite) à l'aide d'une surveillance non-sentinelles de 14 pays d'Europe. (Broberg 2018).....	30
Figure 4. Taux d'incidence annuel (pour 1000 enfants/an) des infections respiratoires basses aiguës à VRS (Total VRS-IARB) ou taux d'incidence annuel d'hospitalisation (Hospitalisations VRS-IARB) pour les pays développés (a) et les pays en voie de développement (b) chez les enfants de moins de 5 ans dans le monde. (Shi 2017)	31
Figure 5. Taux d'hospitalisation annuel (pour 1000 enfants/an) des infections respiratoires aiguës à VRS chez les enfants de moins de deux ans. Etude prospective, Etats-Unis, 2000-2004 (Hall 2009)	32
Figure 6. Taux d'incidence annuel des infections respiratoires aiguës à VRS en hospitalisation, aux urgences et chez les médecins généralistes chez des enfants de moins de cinq ans. Etude prospective, Etats-Unis, 2000-2004. (Hall 2009).....	33
Figure 7. Pourcentage d'enfants par tranche d'âge parmi tous les enfants < 12 mois hospitalisés pour une infection à VRS. Une étude prospective et deux études sur bases médico-administratives, US (Hall 2013, Parikh 2017).....	36
Figure 8. Coûts médicaux annuels (en dollars américains) et nombre de visites annuelles selon les lieux de soins liés aux infections à VRS chez des enfants de moins de cinq ans. Etude rétrospective sur trois bases de données, Etats-Unis, 2000 (Paramore 2004).....	41
Figure 9. Coûts moyen (en million de livres sterling) de l'ensemble des consultations chez le médecin généraliste (MG) et des hospitalisations selon l'âge chez les enfants de moins de cinq ans. Modélisation, Angleterre (Cromer 2017).....	42
Figure 10. Coûts moyens d'un séjour hospitalier et nombre d'enfants hospitalisés pour une année selon le type de population (enfants prématurés ou sains < 1 an) et le lieu de soins (hospitalisation	

classique ou soins intensifs). Etude rétrospective sur deux bases de données (1 et 2), Etats-Unis, 2014.....	43
Figure 11. Diagramme de flux : processus de sélection des articles pour la méta-analyse.....	56
Figure 12. Pourcentages et intervalle de confiance à 95% chez les enfants vus en consultation externe	65
Figure 13. Pourcentages poolés et intervalle de confiance à 95 % (si > 2 études pour un paramètre) ou non (si une étude) chez les enfants vus aux urgences avec l'hétérogénéité I^2 et le nombre d'articles inclus (si > 3 études pour un paramètre)	66
Figure 14. Pourcentages poolés et intervalle de confiance à 95 % chez les enfants hospitalisés avec l'hétérogénéité I^2 et le nombre d'articles inclus (si > 3 études pour un paramètre).....	66
Figures 15. Pourcentages poolés et intervalle de confiance à 95 % (si > 2 études pour un paramètre) ou non (si une étude) chez les enfants admis à l'USIP	67
Figure 16. Pourcentages avec l'intervalle de confiance à 95% dans les différents lieux de soins selon les paramètres.	70
Figure 17. Pourcentages avec intervalle de confiance à 95 % des neufs paramètres chez les enfants hospitalisés dans les études réalisées en Chine et Italie	76
Figure 18. Pourcentages avec intervalle de confiance à 95 % des neufs paramètres chez les enfants hospitalisés dans les études réalisées en Espagne et au Canada.....	77
Figure 19. Pourcentages avec intervalle de confiance à 95 % des neufs paramètres chez les enfants hospitalisés dans les études réalisées aux Etats-Unis et aux Pays-Bas.....	78

Liste des tableaux

Tableau 1. Pourcentage des enfants atteints de manifestations cliniques selon l'âge et le statut de l'infection, primaire ou réinfection. Etude prospective sur des enfants recrutés de moins de 6 mois et suivis lors de leur enfance, Franck Porter Graham Child Development Center, Caroline du Nord, Etats-Unis, 1967 – 1976 (Henderson 1979).....	24
Tableau 2. Récapitulatif des facteurs de risque identifiés pour les infections respiratoires basses à VRS chez les enfants de moins de cinq ans	28
Tableau 3. Taux d'incidence annuel pour 1000 enfants selon l'âge, la définition de cas, le lieu de soins et le pays. (1,38,39,41)	34
Tableau 4. Taux de positivité des infections à VRS parmi les infections respiratoires selon l'âge chez les enfants hospitalisés de moins de deux ans. France, Espagne, Italie, Royaume-Unis. 2007 - 2017.....	35
Tableau 5. Pourcentage de co-infections parmi les infections à VRS chez des enfants hospitalisés de moins d'un an ou de deux ans. France, Espagne, Etats-Unis, Italie. 2007-2017...37	37
Tableau 6. Taux d'enfants ayant développé de l'asthme ou du wheezing chez des enfants ayant eu une bronchiolite à VRS avant leur un an, VRS (n=47) et chez des enfants n'ayant pas eu de bronchiolite à VRS avant leur un an, Contrôle (n=93). Etude de cohorte prospective, Etats-Unis, 1989 - 2008.....	38
Tableau 7. Tableau récapitulatif des vaccins ou anticorps monoclonaux en cours de développement contre le VRS.....	47
Tableau 8. Recommandations des Etats-Unis par l'American Academy of Pediatrics (AAP) et du Royaume-Unis par le National Institute for health and Care Excellence (NICE) concernant la prise en charge de la bronchiolite à l'hôpital.	49
Tableau 9. Description des différents types de population incluses pour la méta-analyse	53
Tableau 10. Différentes définitions des paramètres de sévérité utilisées dans les études ou définitions tirées du dictionnaire médical de l'association de médecine	57
Tableau 11. Définition de cas à partir desquelles les enfants ont été inclus dans les différentes études.....	60

Tableau 12. Nombre d'article décrivant chaque paramètre de sévérité selon les lieux de soins.	64
Tableau 13. Analyses de sous-groupes : Pourcentages poolés pour les neuf paramètres selon le type de population (a), le pays (b) ou la définition de cas (c)	72
Tableau 14. Analyse de sensibilité : pourcentages poolés des neuf paramètres, en hospitalisation, en fonction des pays.	80
Tableau 15. Analyse des pourcentages poolés avec tous les articles inclus (n=54) ou avec les articles notés de bonne qualité seulement (n=27), en hospitalisation	81

Liste des abréviations

AAP	American Academy of Pediatrics
ARN	Acide RiboNucléique
CCA	Chimpanzee Coryza Agent
Cellule NK	Cellule Natural Killer
CD4 ou CD8	Cluster de Différenciation 4 ou 8
CIM	Classification Internationale des Maladies
EMA	European Medicines Agency
GRSS	Global Respiratory Severity Score
IC	Intervalle de confiance
ICD	International Classification of Disease
ILI	Influenza-like illness
IRA	Infections respiratoires aiguës
IRB	Infections respiratoires basses
IRBA	Infections respiratoires basses aiguës
MG	Médecins généralistes
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RT-PCR	Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction
SA	Semaine d'aménorrhée

SaO ₂	Saturation en oxygène
USIP	Unité de soins intensifs pédiatriques
VRS	Virus Respiratoire Syncytial

Introduction

Le virus respiratoire syncytial est la première cause d'infection des voies respiratoires basses aiguës chez les enfants de moins de 5 ans (1). Il est également responsable d'infections respiratoires et de complications chez les adultes à haut risque, c'est-à-dire les personnes immunodéprimées ou avec des comorbidités cardiaques ou pulmonaires, ainsi que chez les personnes âgées (2).

Le poids de la maladie est donc élevé et a un impact clinique, social et économique conséquent. Le poids dans les pays développés est principalement lié aux dépenses de soins tandis que dans les pays en voie de développement, la mortalité liée à cette maladie y est plus importante.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement recommandé et la recherche est fortement axée sur la prévention de la maladie, avec de nombreux candidats vaccins en phase de développement clinique (3). Lors des essais cliniques, la sévérité de la maladie est un critère de jugement important pour évaluer l'impact du produit étudié.

Ce manuscrit sera ciblé sur l'épidémiologie des infections à VRS chez les enfants en bas âge, soit moins de cinq ans, dans les pays occidentaux et la Chine.

Les éléments clés liées aux infections à VRS, l'histoire de la maladie, l'épidémiologie et les prises en charges seront expliqués dans la première partie. La deuxième partie portera sur la description de la sévérité des infections respiratoires basses liées au VRS chez les enfants de moins de trois ans dans les pays occidentaux et la Chine.

Pour ce faire, une revue systématique et méta-analyse a été réalisée sur neuf paramètres permettant de définir la sévérité de la maladie selon les lieux de soins. Selon la sévérité de la maladie, les enfants peuvent être hospitalisés, vus aux urgences ou en consultations. Les paramètres cliniques retrouvés chez les enfants peuvent varier selon les lieux de soins. L'objectif de cette étude est d'évaluer quels paramètres cliniques de sévérité des infections à VRS détermineront l'utilisation des soins de santé chez des enfants âgés de moins de trois ans.

Première partie : Les infections à VRS, poids clinique, économique et social important

1. Le virus syncytial respiratoire : premiers éléments clés

1.1 Caractérisation du virus

Le virus respiratoire syncytial (VRS) s'appelle ainsi en référence à *syncytium* (i.e. une cellule comprenant plusieurs noyaux). En effet, ce virus a un effet pathogène sur l'épithélium des voies respiratoires, produisant des fusions de cellules conduisant à des *syncytia*.

Faisant partie de la famille des paramyxovirus, c'est un virus enveloppé à ARN, monocaténaire non fragmenté et de polarité négative (Figure 1). Son génome encode 11 protéines dont deux sont non-structurelles. Deux glycoprotéines de l'enveloppe sont responsables de l'immunogénicité et de la pathogénicité : la protéine G et la protéine F. Il possède deux souches A et B, identifiées en 1985 grâce à des tests *in vitro* réalisés avec des anticorps monoclonaux dirigés contre les différentes protéines. La principale variation antigénique entre ces deux sous-groupes se situe sur la protéine G (4,5).

1.1 Les protéines F et G, essentielles à la pathogénicité et l'immunogénicité

1.1.1 Pathogénicité

Le VRS humain, à différencier du VRS bovin, infecte l'organisme par inoculation directe de larges particules par le nez et les yeux avec une période d'incubation de 2 à 8 jours. Un à trois jours après l'infection des voies respiratoires hautes, le virus diffuse par la suite dans les voies respiratoires basses, infectant notamment les cellules superficielles de l'épithélium respiratoire au niveau de la trachée, des bronches et des bronchioles. La guérison se fait au bout de quelques jours, mais une toux prolongée ou une altération de la fonction pulmonaire peuvent perdurer quatre à huit semaines après l'infection (6).

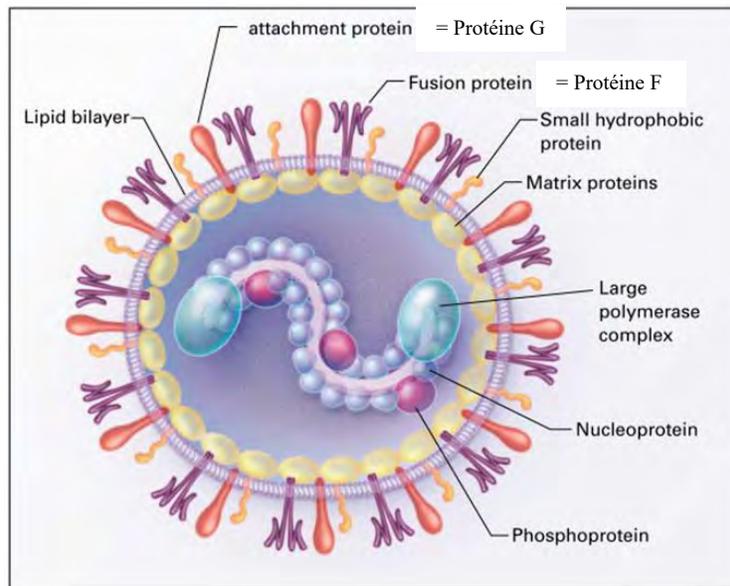


Figure 1. Structure du virus respiratoire syncytial (Hall 2001)

Deux protéines, G et F, sont impliquées dans le processus d'infection de la cellule par le virus. La protéine G sert en grande partie à l'adhésion du virus aux cellules, bien que sans cette protéine, le virus soit toujours capable d'infecter des cellules. La protéine F, quant à elle, permet majoritairement de fusionner les cellules, formant ainsi des syncytia et permettant donc au virus de se propager dans les différentes cellules des tissus respiratoires (7).

Dans le cas des infections des voies respiratoires basses, notamment de la bronchiolite, l'inflammation est caractérisée par la nécrose et la destruction de l'épithélium des petites voies aériennes, induisant ainsi des œdèmes ainsi qu'une augmentation de la sécrétion de mucus. Ces phénomènes vont favoriser l'obstruction des petites voies aériennes, qui se traduit cliniquement par une respiration sifflante (que l'on appellera dans ce manuscrit « wheezing »), une hyperinflation pulmonaire et une atélectasie (6).

Les symptômes cliniques dépendent de la localisation de l'infection. Cela peut se traduire dans le cas des infections respiratoires hautes par une rhinorrhée, de la toux ou des éternuements, d'une diminution d'appétit ou d'une fièvre (8). Les infections respiratoires basses comprennent les bronchiolites, pneumonies et autres infections respiratoires. Elles peuvent provoquer des difficultés respiratoires, avec notamment une respiration sifflante, une tachypnée ou un tirage intercostal pouvant conduire à une hypoxie.

1.1.2 Immunogénicité

1.1.2.1 Immunité innée

Elle contribue aux premières défenses de l'organisme contre le VRS : elle est rapide, ne dépend pas de l'expansion clonale mais ne permet pas de mémoire immunologique. Pour ce virus, cette réponse immunitaire est réalisée principalement à l'aide de cellules immunitaires (neutrophiles, éosinophiles, macrophages et cellule NK) recrutées suite à la libération de cytokines (7).

1.1.2.2 Immunité adaptative

Cette réponse immunitaire est basée sur la sélection clonale d'un lymphocyte portant un récepteur spécifique à l'antigène du virus et comporte une mémoire immunologique. Il en existe deux types : la réponse humorale et la réponse cellulaire.

La réponse humorale permet une immunité protectrice grâce à la formation d'anticorps. Les protéines F et G permettent notamment la stimulation d'anticorps neutralisants, importants pour cette réponse. Un haut taux de ces anticorps a un effet protecteur sur l'enfant qui est moins à risque de développer des formes sévères de la maladie.

La réponse cellulaire favorise l'élimination du virus à l'aide des lymphocytes cytotoxiques CD8 + et des lymphocytes CD4 + T helper. L'importance de cette réponse contre l'infection au VRS est démontrée par le fait que des personnes immunodéficientes mettent plusieurs mois à éliminer le virus tandis que des sujets immunocompétents ne mettent que quelques semaines (7).

1.2 Diagnostic du virus : des méthodes qui évoluent au cours du temps

En raison des symptômes non spécifiques de la maladie, il est nécessaire de confirmer le diagnostic à l'aide de tests biologiques. Il existe actuellement quatre techniques de diagnostic permettant d'identifier le virus. Les tests se réalisent sur des prélèvements respiratoires nasopharyngés, nasals, pharyngés.

La technique longtemps considérée comme le test de référence fut la culture cellulaire qui a un délai d'exécution de 3 à 7 jours. La technique par RT-PCR a un délai beaucoup moins long, de quelques heures, et une sensibilité supérieure à la culture cellulaire, ce qui en fait le test de référence actuel. La technique par immunofluorescence est également disponible avec un délai moins long

que la RT-PCR, mais avec une moins bonne sensibilité et des compétences techniques de réalisation du test spécifiques. Enfin, des tests rapides de détection d'antigène faciles d'utilisation existent et permettent un résultat en 30 minutes avec une spécificité de 97% mais avec une sensibilité moindre, située autour de 80% (9).

2. Histoire chronologique de la découverte du VRS

2.1 Première découverte du virus : des premiers éléments sur la pathogénicité de la maladie

En octobre 1955, sur un groupe de 20 chimpanzés, 14 d'entre eux ont développé le « syndrome coryza » avec des signes respiratoires tels qu'un écoulement nasal ou toux, sans fièvre (10).

Des cultures cellulaires ont permis de mettre en évidence un nouveau pathogène, nommé « chimpanzee coryza agent » (CCA) qui induit des changements dégénératifs du tissu cellulaire. Des anticorps anti-CCA ont été également retrouvés chez ces 14 chimpanzés ainsi que chez quatre des six asymptomatiques.

En termes de transmission inter-espèces animales, le CCA n'a pas démontré de pathogénicité chez des animaux comme le lapin, le hamster ou le cochon. En revanche, un cas d'infection respiratoire des voies supérieures chez un homme en contact étroit avec les chimpanzés a été identifié, très probablement lié au CCA.

Par ailleurs, une recherche d'anticorps chez des patients de tout âge atteints de symptômes respiratoires a également montré qu'une certaine proportion, particulièrement chez les adolescents et les jeunes adultes, présentaient des anticorps anti-CCA positifs, témoin d'une exposition antérieure au CCA. Bien que découvert chez les chimpanzés, les humains ont donc déjà été au contact de ce nouvel agent pathogène auparavant.

En parallèle, ce nouvel agent pathogène est retrouvé en 1957 chez des enfants atteints d'infection des voies respiratoires inférieures (11). L'agent retrouvé chez ces enfants est nommé virus respiratoire syncytial et son étude a permis de caractériser ce virus. Le CCA et le VRS sont en réalité un seul et même pathogène. Après la découverte de ce virus, plusieurs études ont été mises en place aux Etats-Unis afin d'étudier l'épidémiologie de ce nouveau pathogène.

2.2 1960 : Premières données épidémiologiques

Afin de confirmer l'association du virus à des symptômes respiratoires, une étude épidémiologique a été réalisée de mars à juillet 1960 à Washington, sur un groupe d'enfants hospitalisés pour symptômes respiratoires et un groupe d'enfants hospitalisés pour une autre raison médicale, tous testés pour rechercher le VRS (12).

Sur les 346 enfants présentant des signes respiratoires, 56 (soit 16%) étaient infectés par le virus alors que seulement 4 (soit 1,5 %) étaient infectés parmi les 272 sans symptômes respiratoires. Le virus a été principalement retrouvé chez les nourrissons de moins de sept mois qui présentaient une bronchiolite (59%) ou une pneumonie (54%). Ces résultats confirment une association entre le VRS et des infections respiratoires chez les enfants, avec une sévérité accrue chez les moins âgés.

Les données sérologiques de cette étude confirment ces résultats. D'octobre 1957 à juillet 1960, 11% des enfants hospitalisés pour symptômes respiratoires avaient une sérologie positive à VRS, taux 5,5 fois plus élevé que les enfants sans infections respiratoires (13).

Des données ont également été rapportées sur la saisonnalité du virus : le virus n'était détectable que quelques mois par année, en automne-hiver en 1958-1959, de fin hiver à fin printemps en 1960 puis de novembre 1960 à février 1961. Ces périodes de détection du virus étaient associées à la période d'épidémie de bronchiolite.

Une autre étude a été réalisée sur des volontaires sains, également à Washington, afin de décrire l'évolution de la maladie. Le VRS a été inoculé à 41 adultes (14). Parmi eux, 20 ont développé des symptômes respiratoires légers tel qu'un rhume. La période d'incubation moyenne était de 4,9 jours et la phase symptomatique durait environ 5 jours et demi. Les symptômes apparaissaient en moyenne 2 jours après la détection du virus. La plus faible sévérité de la maladie comparativement aux enfants laisse supposer un effet protecteur lié aux précédentes infections. Cela est cohérent avec la présence d'anticorps neutralisants du virus présents avant l'inoculation pour tous les adultes symptomatiques (15).

2.3 De 1976 à 1981 : Etudes approfondies sur la transmission et l'infectiosité du virus

La transmission du virus a été approfondie avec de nouvelles études épidémiologiques. Une étude portant sur 36 familles, sur lesquelles des prélèvements ont été réalisés tous les 3-4 jours en période d'épidémie du virus, a retrouvé un taux d'attaque de la maladie allant de 16,8 % pour les adultes à 29,4 % pour les nourrissons (16). Au total, près de 45 % des familles ont été infectées et parmi celles-ci, 45 % des membres du foyer avaient la maladie. Le taux d'attaque secondaire était plus fort (45,4%) pour les nourrissons et le virus semblait être introduit la plupart du temps dans la famille par un frère ou une sœur de ces nourrissons.

Une autre étude réalisée à Rochester, New-York, sur des enfants de moins de 4 ans hospitalisés pour une infection à VRS a montré que la charge virale régressait en moyenne 6,7 jours après le début de l'hospitalisation (min- max : 1-21 jours) (17). La quantité de charge virale était supérieure chez les enfants de moins d'un an tandis que le temps de diminution de la charge virale était plus long pour les infections respiratoires basses par rapport aux infections respiratoires hautes.

La voie d'inoculation a été étudiée en 1981 dans une étude de Hall et al. Trois voies d'administration ont été testées en 1981 en inoculant le virus à des adultes volontaires sains par le nez, les yeux et la bouche (18). A haute titration, le virus a infecté trois personnes sur quatre inoculées par le nez et les yeux, tandis qu'une seule personne sur huit a été infectée par l'inoculation dans la bouche. Le virus se propage donc plus facilement par le nez ou par les yeux.

Le mode de transmission du virus a également été étudié dans une autre étude de Hall et al (19). Trois modes ont été analysés :

- Transmission par des particules de grande taille ou gouttelettes, qui nécessite un contact rapproché avec la personne infectée.
- Transmission par auto-inoculation après avoir été au contact de surfaces contaminées par le pathogène appelées fomites.
- Transmission par aérosol à petites particules qui ne nécessite pas de contact rapproché, étant donné que les particules de petite taille peuvent traverser une distance de 2 mètres ou plus.

Trois groupes de volontaires sains au contact d'enfants infectés dans un hôpital ont permis de démontrer que la transmission du VRS se faisait principalement par inoculation directe de gouttelettes par contact rapproché ou par auto-inoculation.

La transmission du virus peut également se produire par le biais de fomites (20). 5 surfaces environnementales ont été intentionnellement contaminées afin d'observer combien de temps le virus survit et s'il est transmissible à d'autres personnes par cet intermédiaire. Le virus a été détectable durant 30 minutes sur un mouchoir en papier, détection pouvant aller jusqu'à 7h sur des comptoirs en Formica®. Sur les mains, la survie du virus est de 10-20 minutes.

Le virus a également été retrouvé sur des mains ayant préalablement été en contact avec ces surfaces contaminées. La durée de survie sur les mains varie selon la surface touchée : elle peut aller de 5 minutes transmission gants/mains à 30 minutes transmission comptoirs/mains.

Ces résultats confirment les observations retrouvées précédemment selon lesquelles le virus RSV est transmissible par le biais des fomites.

2.4 1979 – 1986 : Données précises sur l'incidence de première infection et réinfections

Le VRS est identifié comme étant le principal pathogène lié aux infections respiratoires chez les enfants de bas âge. Les taux d'incidence retrouvés dans une étude suivant des enfants depuis leur naissance sont de 68,8/100 enfants chez les enfants de moins d'un an et de 82,6/100 enfants dans la deuxième année de vie (21). Après une première infection, le risque d'en développer une deuxième est plus faible et est inversement lié au taux d'anticorps neutralisants dans le corps.

L'immunité créée après un premier épisode infectieux à VRS combinée à l'âge semblent avoir un effet protecteur sur les infections liées au virus en diminuant notamment la sévérité de la maladie (Tableau 1). Lors d'une première infection, les taux d'incidence retrouvés pour les infections respiratoires basses, telle que la bronchiolite, diminuent lorsque l'âge augmente tandis que celles des infections respiratoires hautes augmentent avec l'âge (22). Les mêmes tendances sont retrouvées entre la première et la troisième infection liés au virus (infections répétées chez un même enfant).

Tableau 1. Pourcentage des enfants atteints de manifestations cliniques selon l'âge et le statut de l'infection, primaire ou réinfection. Etude prospective sur des enfants recrutés de moins de 6 mois et suivis lors de leur enfance, Franck Porter Graham Child Development Center, Caroline du Nord, Etats-Unis, 1967 – 1976 (Henderson 1979)

	Première infection selon l'âge			1 ^{ère} et 2 ^{ème} infection Age 1-3 ans		Première infection et réinfection		
	2 – 6 mois (n=14)	6 - 12 mois (n=28)	1 – 3 ans (n=19)	1 ^{ère} (n=19)	2 ^{ème} (n=43)	1 ^{ère} (n=61)	2 ^{ème} (n=44)	3 ^{ème} ou 4 ^{ème} (n=18)
Syndrome clinique								
Infections respiratoires hautes seulement	21 [§]	7	32	32	40	18*	41	56*
Infections de l'oreille moyenne ^a	29*	68*	63	63	42	57*	41	28*
Bronchiolites	57*	39	21*	21	19	38*	18	11*
Pneumonies	14	11	11	11	5	12	5	0
Toutes les infections respiratoires basses ^b	71	54	42	42	26	54*	25*	17*
Fièvre ^c	50	64	42	42	42	54*	41	17*

§ Tous les chiffres sont exprimés en pourcentage

* Taux significativement différent ($p < 0,05$)

a Inclus les infections purulentes et séreuses

b Toute infection avec des signes d'infection respiratoire basse

c Température $> 37,8$ °C

L'histoire de la découverte du VRS est résumée dans la figure 2.

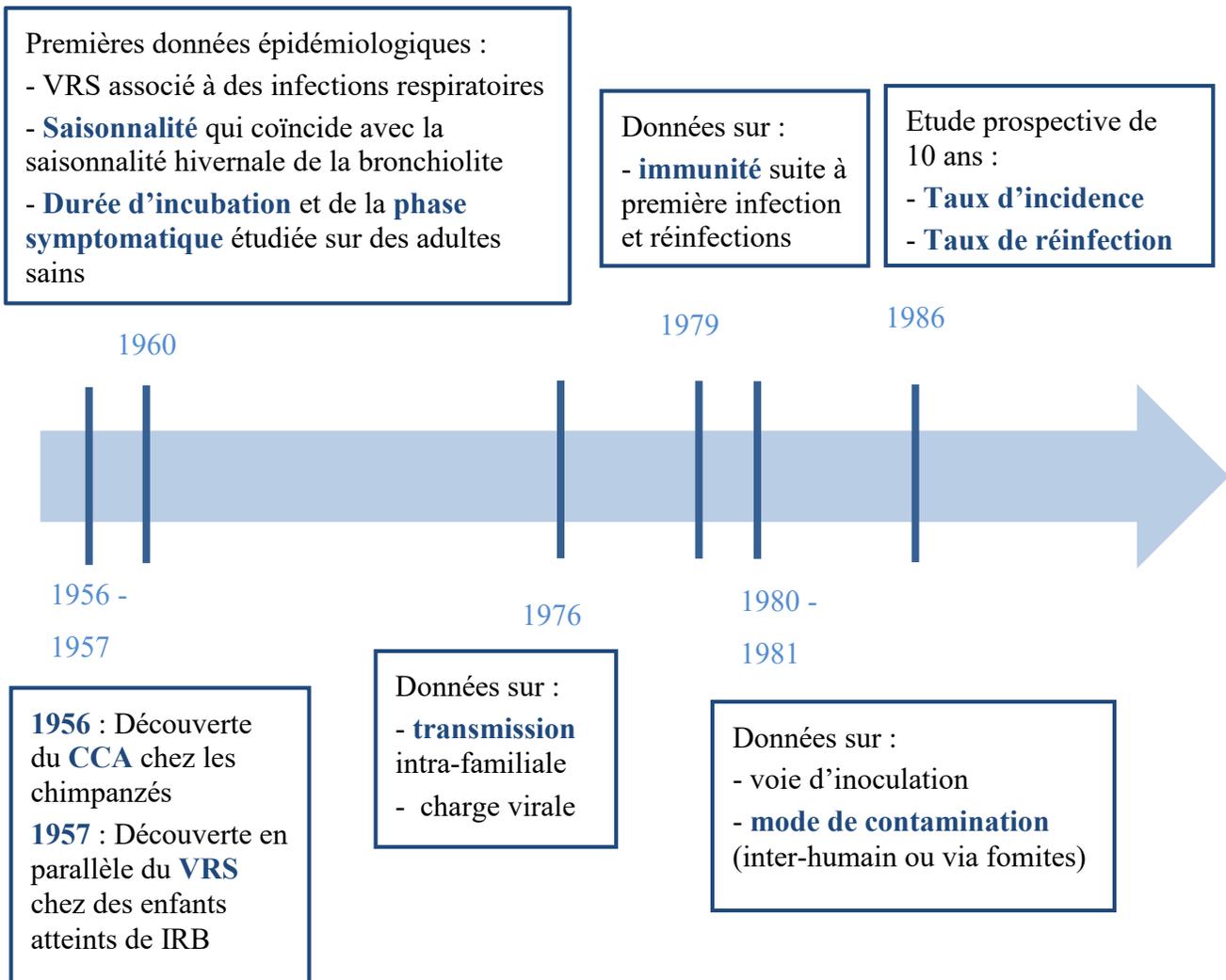


Figure 2. Frise chronologique de la découverte du VRS

3. Les données épidémiologiques actuelles

3.1 Différentes populations d'enfants touchées par le virus

Le VRS est le principal agent pathogène responsable des infections respiratoires chez les enfants de moins de 5 ans. Le virus touche tous les enfants, avec ou sans maladies sous-jacentes.

Les enfants sains sont définis comme étant nés à terme (≥ 37 semaines d'aménorrhée), sans aucune comorbidité. Ils sont tout autant touchés que les enfants avec comorbidités et constituent le

plus gros poids des infections liées au VRS, représentant 66 % des hospitalisations et 73 % des consultations hors hospitalisation (1).

Les enfants à haut risque comprennent les enfants prématurés (< 37 semaines d'aménorrhée) et les enfants avec une dysplasie bronchopulmonaire ou une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique. Suite à une infection à VRS, cette population d'enfants est plus à risque de mortalité ou de complications comme un séjour d'hospitalisation prolongé et peut nécessiter plus souvent des soins intensifs, notamment en raison d'un besoin important d'apport en oxygène (23).

Les enfants prématurés représentent 9% de la totalité des naissances, correspondant chaque année à 15 millions de nouveau-nés dans le monde, nombre qui tend à augmenter. Dans les pays développés, les enfants prématurés moyens (de 32 à 36 semaines d'aménorrhées) constituent 80 % des naissances prématurés (24). Leur immaturité pulmonaire, et leur surface pulmonaire réduite, combinée à une diminution des anticorps protecteurs transmis par la mère au nouveau-né, rendent ces enfants plus à risque de complications liées aux infections à VRS.

La dysplasie bronchopulmonaire est la complication pulmonaire la plus fréquente des prématurés. Cela entraîne un environnement pro-inflammatoire et une déstructuration de l'architecture des voies respiratoires qui participent aux complications liées aux infections à VRS (25).

Les cardiopathies congénitales représentent un tiers des anomalies congénitales majeures, représentant 9 pour 1000 enfants dans le monde. Suite à une infection par VRS, les lésions anatomiques cardiovasculaires chez ces enfants entraînent une hypertension pulmonaire pouvant conduire à une dérégulation du rapport perfusion-ventilation, menant à une hypoxie (26).

Les enfants immunodéprimés ont quant à eux un système immunitaire ne leur permettant pas d'éliminer le virus aussi rapidement que les personnes immunocompétentes. Cela conduit notamment à des hospitalisations prolongées, d'une durée significativement plus élevée (médiane de 39 jours) que pour les autres enfants, avec ou sans comorbidités.

3.2 Autres facteurs de risque, environnementaux ou liés à l'hôte, influençant la pathogénicité

Outre des facteurs médicaux sous-jacents, plusieurs facteurs de risque liés à l'hôte peuvent avoir un impact sur la pathogénicité du virus. L'identification des facteurs de risque est primordiale, afin de prévenir de nouveaux cas. Cela est d'autant plus important qu'il n'existe actuellement aucun traitement disponible et efficace.

L'âge est un des principaux facteurs de risque : les nourrissons de moins d'un an sont plus à risque de développer une infection respiratoire basse, forme sévère de la maladie. Leurs voies aériennes étant plus étroites, l'obstruction de ces voies a un impact plus important chez eux comparativement aux enfants plus âgés ou aux adultes.

Plusieurs autres facteurs de risque ont été étudiés. Une méta-analyse a identifié comme facteur de risque d'infections aiguës respiratoires basses, le fait d'avoir un faible poids de naissance (<2,5 kg), ou d'être de sexe masculin. Elle a également mis en évidence des facteurs environnementaux : avoir des frères et sœurs, la consommation maternelle de tabac lors de la grossesse, des antécédents parentaux de terrain atopique, vivre à plus de sept personnes dans un foyer ou encore le fait de ne pas avoir été allaité (27). D'autres facteurs de risques ont été étudiés comme être en garderie ou être exposé au tabagisme passif mais ne se sont pas révélés significatifs (Tableau 2).

Un âge faible (< 2 ans) a été retrouvé en tant que facteur de risque d'hospitalisation chez les enfants de moins de cinq ans atteints d'infections à VRS (1). Il a été également retrouvé, sur des études réalisées aux Etats-Unis et Angleterre, que les enfants plus à risque d'hospitalisation sont les enfants nés entre septembre et janvier, en raison de leur faible âge (< 3 mois) lors du début de la saison hivernale du VRS (28,29). Les enfants nés après janvier sont moins à risque, ce qui pourrait être expliqué par une période d'exposition au virus moins longue et à la présence d'anticorps maternels qui les protègent le temps que l'épidémie à VRS se termine.

Tableau 2. Récapitulatif des facteurs de risque identifiés pour les infections respiratoires basses à VRS chez les enfants de moins de cinq ans

Facteurs de risque fréquemment retrouvés	Facteurs de risque infréquemment retrouvés
Age bas : < 2 ans	Enfants en garderie
Faible poids de naissance (< 2,5 kg)	Tabagisme passif
Etre de sexe masculin	Enfants ayant nécessité un support d'oxygène (e.g. ventilation mécanique) à la naissance
Avoir des frères et sœurs plus âgés qui fréquentent des écoles ou des garderies	
Exposition du fœtus au tabac lors de la grossesse	
Naissance entre les mois de septembre et janvier	
Ne pas avoir été allaité	
Foyer comprenant plus de sept personnes	
Parents ayant un terrain atopique	

3.3 Systèmes de surveillances : acquisition de données épidémiologiques

Plusieurs systèmes de surveillances (e.g. Center for Disease Control aux Etats-Unis, Santé Publique France) sont mis en place dans différents pays afin de décrire chaque année les épidémies liées au VRS ou aux bronchiolites. Ils permettent d'apporter de nombreuses informations, notamment en ce qui concerne la saisonnalité.

Beaucoup de systèmes de surveillance sont dérivés du système de surveillance de la grippe mais ce dernier n'est pas le plus adapté pour détecter les cas liés au VRS. La saison du VRS est plus étendue que celle du virus de la grippe, commençant plus tôt et se finissant plus tard. De plus, la définition de cas du syndrome grippal se base sur le fait d'avoir de la fièvre alors que celle-ci n'est retrouvée que dans la moitié des cas d'infections au VRS (30). Le nombre de cas retrouvés avec ces systèmes de surveillance est donc certainement sous-estimé.

C'est pourquoi l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini une nouvelle définition de cas spécifique au VRS à utiliser au travers des systèmes de surveillance de la grippe dans le cadre de son projet « WHO Global RSV surveillance pilot » (31). Ce projet permettra notamment de

décrire précisément la saisonnalité ou encore de définir l'âge ou les populations à risque d'infections sévères à VRS.

De nouvelles études avec une surveillance active sont nécessaires afin de décrire les épidémies liées à ce virus, particulièrement pour les soins hors hospitalisation (e.g. visites chez les médecins libéraux, consultations à l'hôpital). Peu de données sont actuellement disponibles pour ce type de soins et le nombre de cas est probablement sous-estimé : une étude américaine estime que seulement 3 % des enfants infectés par le VRS en ambulatoire reçoivent le diagnostic de maladie liée au VRS (1).

3.4 Une saisonnalité dépendante des zones géographiques

La saisonnalité du virus est dépendante de la région géographique. Les pays de l'Amérique du Nord, l'Europe et les zones tempérées de la Chine ont globalement une saisonnalité débutant en novembre-décembre, avec un pic au mois de janvier et se finissant vers le mois de mars-avril. Débutant en août-septembre et se terminant en janvier-février, la saison au Japon est décalée et varie grandement selon les années (32).

En plus des variations annuelles de la saisonnalité, il existe également des variations inter et intra-pays.

En Europe, le pic arrive de plus en plus tard et la saison dure de plus en plus longtemps lorsque la latitude augmente (Figure 3). De plus, certains pays ont une saisonnalité biannuelle, avec un pic d'infections au printemps puis un plus grand pic l'hiver de l'année suivante. C'est le cas notamment pour les pays du Nord (i.e. Suède, Finlande) mais également pour la Croatie, le Danemark ou l'Allemagne (33).

Aux Etats-Unis, la saison est variable selon les états et commence, entre mi-octobre et mi-novembre, avec un pic de fin-décembre à début février, pour se finir entre mi-avril et mi-mai. L'état de la Floride a une saison qui commence un peu plus tôt en mi-septembre et dure un peu plus longtemps que dans le reste du pays (34).

Dans les pays de l'hémisphère sud, la saisonnalité du virus correspond également à la période hivernale avec un début en mars-avril et une fin en août-septembre. Dans les pays tropicaux en

revanche où la température reste haute et l'humidité élevée, le virus est détecté durant toute l'année, avec des pics en été ou début automne (35).

L'apparition du virus pourrait être liée à une diminution de la température pour les climats tempérés, une humidité relativement élevée, autour de 45-60 %, et à une diminution des rayons Ultra-Violet B. Ces facteurs météorologiques ne permettent pas cependant d'expliquer toutes les variations de saisonnalité et les mécanismes relatifs à cette saisonnalité restent encore imprécis (35–37).

La définition de cette saisonnalité est cruciale afin de planifier au mieux les stratégies de vaccination ou de prophylaxie dans le but de contrôler et limiter la progression du virus.

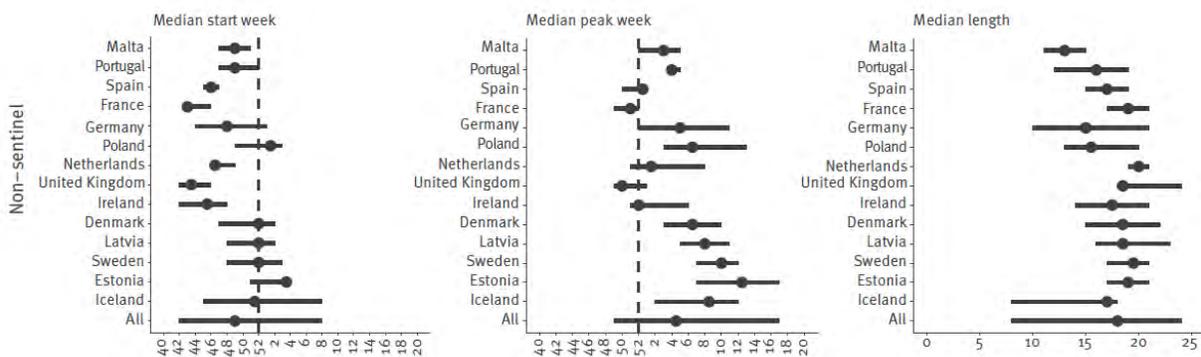


Figure 3. Description de la semaine médiane de début de la saison à VRS (à gauche), la semaine médiane du pic (au milieu) et la médiane de la durée (à droite) à l'aide d'une surveillance non-sentinelles de 14 pays d'Europe. (Broberg 2018)

3.5 Des incidences et prévalences différentes

Dans le monde, les infections par IRBA (infection respiratoires basses aigues) liées au VRS ont été estimées en 2015 à 33,1 millions de cas chez les enfants de moins de cinq ans, comprenant 3,2 millions d'hospitalisations dont 44 % (soit 1,4 millions) concernaient des enfants < 6 mois (38).

On retrouve les mêmes tendances dans les pays développés comme dans les pays en voie de développement (Figure 4). La plupart des cas sont retrouvés chez les enfants < 1 an avec un taux d'hospitalisation plus élevé chez les enfants < 6 mois.

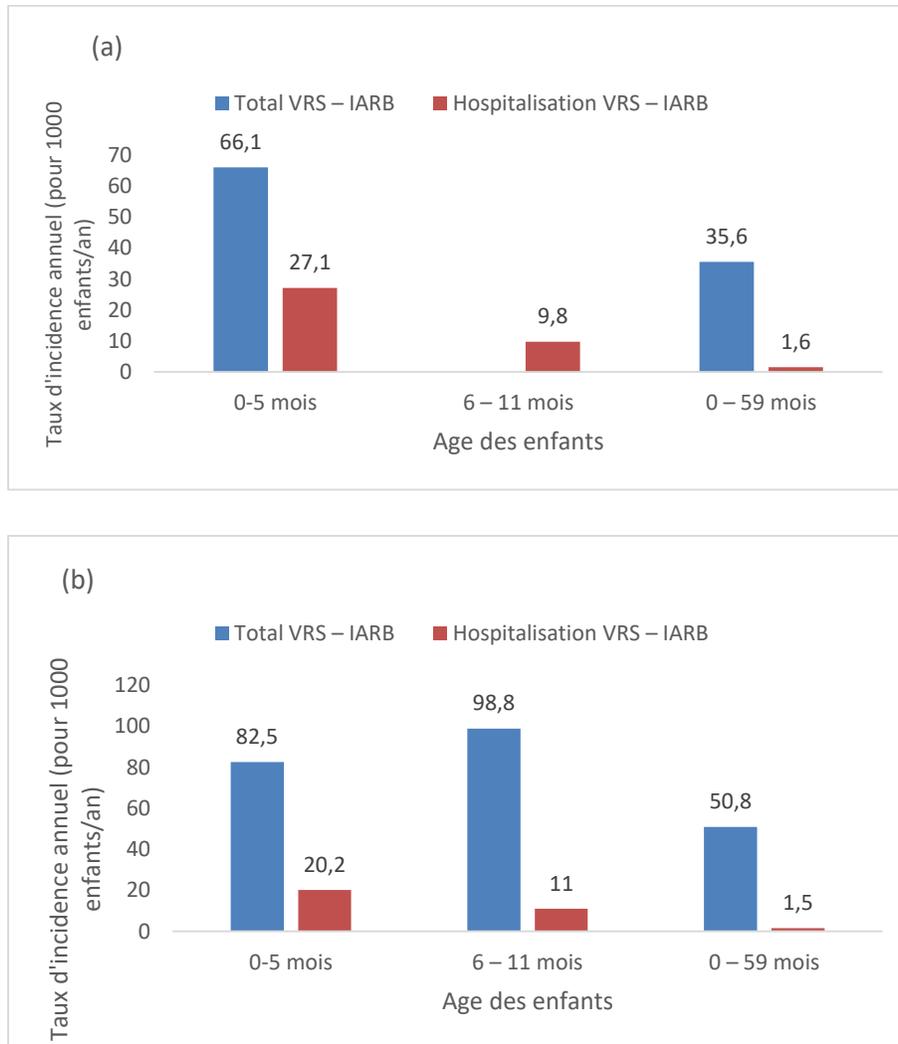


Figure 4. Taux d'incidence annuel (pour 1000 enfants/an) des infections respiratoires basses aiguës à VRS (Total VRS-IARB) ou taux d'incidence annuel d'hospitalisation (Hospitalisations VRS-IARB) pour les pays développés (a) et les pays en voie de développement (b) chez les enfants de moins de 5 ans dans le monde. (Shi 2017)

3.5.1 Taux d'incidence

3.5.1.1 Hospitalisation

Dans les pays développés, les taux d'incidences d'hospitalisation parmi les enfants < cinq ans varient selon les pays et les années. Certaines études montrent une augmentation des taux d'admission à l'hôpital au cours des années, tandis que d'autres retrouvent des taux constants ou une diminution du nombre d'hospitalisations (39). Il est donc impossible de déterminer une tendance au cours du temps. En revanche il existe une tendance avec l'âge : les taux d'hospitalisations sont plus élevés pour les enfants < 6 mois et diminuent avec l'âge (Tableau 3).

Aux Etats-Unis, les taux d'admissions pour IRA à VRS parmi les enfants < 2 ans sont de 5,2 pour 1000 enfants/an avec un pic chez les enfants entre un et deux mois d'âge (25,9 pour 1000 enfants/an) (40) (Figure 5). Parmi les enfants < 5 ans, ce taux d'admission est de 3 pour 1000 enfants/an (1).

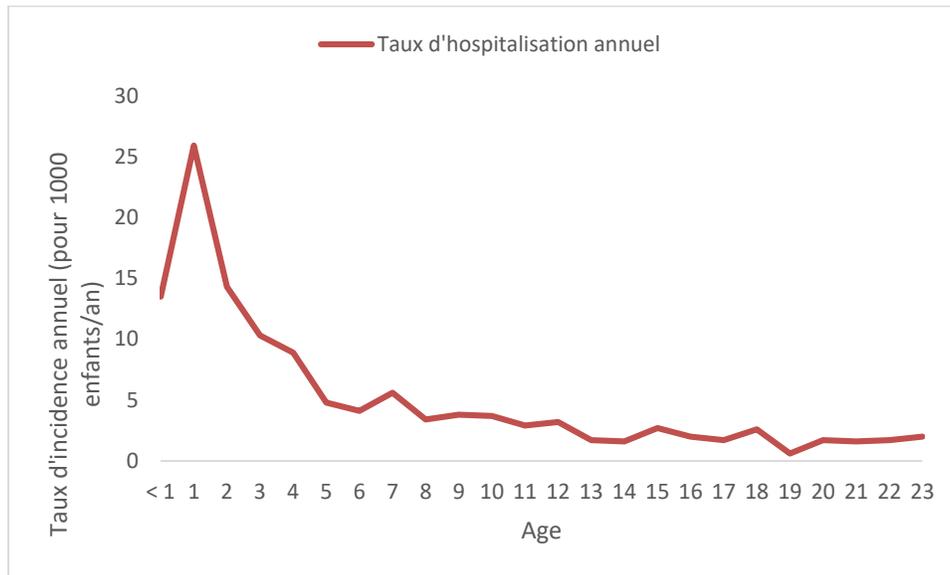


Figure 5. Taux d'hospitalisation annuel (pour 1000 enfants/an) des infections respiratoires aiguës à VRS chez les enfants de moins de deux ans. Etude prospective, Etats-Unis, 2000-2004 (Hall 2009)

Ces taux sont plus élevés au Royaume-Unis, de 44 pour 1000/an (enfants < 6 mois) à 9 pour 1000/an (enfants < 5 ans) (41) Une autre étude en Angleterre a retrouvé un taux de 35,1 pour 1000/an (enfants < 1 an) (42).

3.5.1.2 Hors hospitalisation

Les taux d'incidence des soins hors hospitalisation sont plus élevés pour les tranches d'âge de 6 à 11 mois : les infections à VRS à cet âge-là sont moins sévères, nécessitant moins d'hospitalisations qu'avant 6 mois d'âge, mais représentent un nombre de visites important aux urgences et chez les médecins libéraux (Figure 6).

Aux Etats-Unis, le taux d'incidence de consultation des médecins libéraux pour IRBA à VRS, parmi des enfants < 5 ans, est de 80 pour 1000 enfants. Ce taux peut atteindre 177 pour 1000 enfants/an chez les enfants de 6 à 11 mois (1).

En ce qui concerne les visites aux urgences, le taux d'incidence d'IRBA à VRS parmi les enfants < 5 ans est de 28 pour 1000 enfants/an. Ce taux atteint 57 pour 1000 enfants/an parmi les enfants de 6 à 11 mois (1).

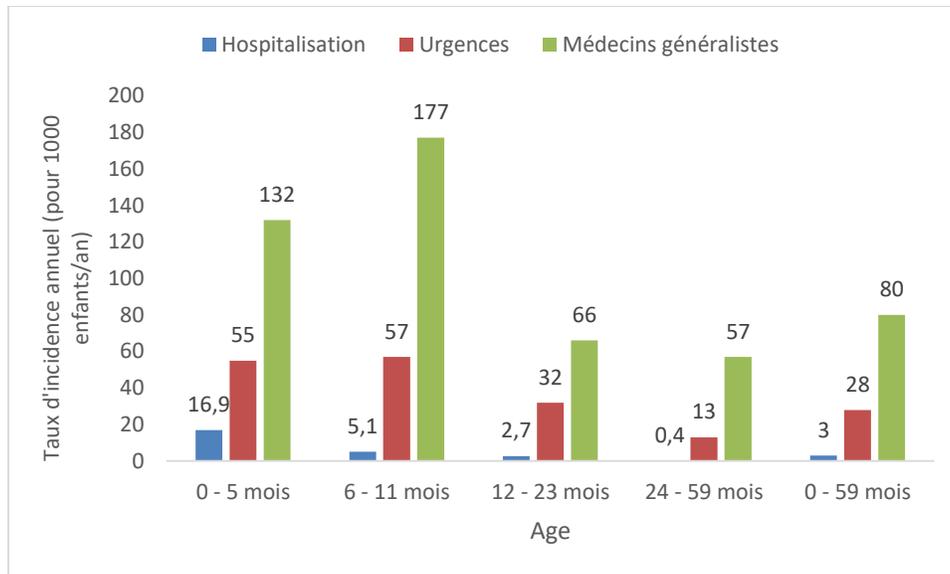


Figure 6. Taux d'incidence annuel des infections respiratoires aiguës à VRS en hospitalisation, aux urgences et chez les médecins généralistes chez des enfants de moins de cinq ans. Etude prospective, Etats-Unis, 2000-2004. (Hall 2009)

Des variations de taux d'incidence existent entre les pays. En comparaison aux Etats-Unis, il semble y avoir au Royaume-Uni plus de consultations hors hospitalisation (taux d'incidence plus élevé) mais moins d'hospitalisations (taux d'incidence moins élevé) (41) (Tableau 3).

Tableau 3. Taux d'incidence annuel pour 1000 enfants selon l'âge, la définition de cas, le lieu de soins et le pays. (1,38,39,41)

Pays	Taux d'incidence pour 1000 enfants/an		
	Admissions à l'hôpital	Visites aux urgences	Consultation médecins libéraux
Pays occidentaux [§]			
IRA à VRS*			
Enfants < 1 an	3,2 à 42,7		
Enfants 1-4 ans	0,6 à 1,78		
Etats-Unis			
IRBA à VRS**			
Enfants < 6 mois	16,9	55	132
Enfants 6-11 mois	5,1	57	177
Enfants 12-23 mois	2,7	32	66
Enfants 24-59 mois	0,4	13	57
Enfants < 5 ans	3	28	80
Royaume-Unis			
Infections à VRS			
Enfants < 6 mois	44		214,2
Enfants 6 mois – 5 ans	5		109,2
Enfants < 5 ans	9		119,9
Chine			
IRBA à VRS**			
Enfants < 5 ans	Incidence totale, tous lieux de santé confondus : 31 pour 1000 enfants par an		

[§] Comprend les pays de l'Europe, la Turquie, les Etats-Unis et le Canada

* IRA à VRS : Infections respiratoires aiguës à virus respiratoire syncytial

**IRBA à VRS : Infections respiratoires basses aiguës à virus respiratoire syncytial

3.5.2 Taux de positivité parmi les infections respiratoires

Le VRS est le principal agent pathogène responsable d'infections respiratoires basses chez les enfants < 5 ans. Le taux de positivité des infections à VRS parmi les infections respiratoires sont variables selon l'âge, les pays et les définitions de cas.

En Europe, entre 56,5 % et 60,2% des infections respiratoires sont positives à VRS chez les enfants hospitalisés < 6 mois, pourcentage qui tend à diminuer avec l'âge. Ce pourcentage est

également plus élevé parmi les infections respiratoires basses par rapport à l'ensemble des infections respiratoires (43–53) (Tableau 4).

Tableau 4. Taux de positivité des infections à VRS parmi les infections respiratoires selon l'âge chez les enfants hospitalisés de moins de deux ans. France, Espagne, Italie, Royaume-Unis. 2007 - 2017

Type d'infections respiratoires	Prévalence des infections à VRS* parmi les infections respiratoires		
	< 6 mois	< 1 an	< 2 ans
IRA**	56,5 à 59,5 [§]	39,1 à 49,7	28,0 à 50,5
IRBA***		53,8 à 64,7	51,8 à 62,1
Bronchiolite	60,2	32,4 à 64,1	37,1 à 57,6

§Tous les résultats sont exprimés en pourcentages

VRS* : Virus Respiratoire Syncytial

IRA** : Infection respiratoire aigüe

IRBA*** : Infection respiratoire basse aigüe

Aux Etats-Unis, le VRS est l'agent le plus retrouvé chez les enfants hospitalisés pour IRBA, responsable de 72 % (54) des bronchiolites et de 42 % des pneumonies (55) chez les enfants < 2 ans.

Enfin, les infections à VRS en Chine représentent 32,4 % des hospitalisations pour IRA chez les enfants < 6 mois, 34,4 % chez les enfants < 1 an et 24,3 % chez les enfants < 3 ans (56).

3.6 Distribution des infections à VRS selon l'âge

Dans les pays occidentaux, les enfants < 12 mois représentent 75 à 90 % des hospitalisations liées au VRS chez les enfants < 18 ans (39).

Aux Etats-Unis la distribution des hospitalisations à VRS selon les tranches d'âge parmi les nourrissons < 12 mois provenant de trois sources différentes est représentée figure 6. Deux sources proviennent de bases médico-administratives, NIS « National Inpatient Sample » et KID « Kid's Inpatient Database » utilisant les codes ICD (i.e. International Classification of Diseases) et une source provient d'une étude prospective dans laquelle les infections à VRS ont été détectés parmi des cas d'infection respiratoire aigüe (40,57).

Les pourcentages retrouvés sont similaires pour les trois sources avec une proportion plus élevée d'hospitalisation chez les enfants d'un à deux mois d'âge (plus de 20 %). De plus, près de 50 % des hospitalisations parmi les enfants < 1 an ont lieu chez les enfants < 3 mois (Figure 7).

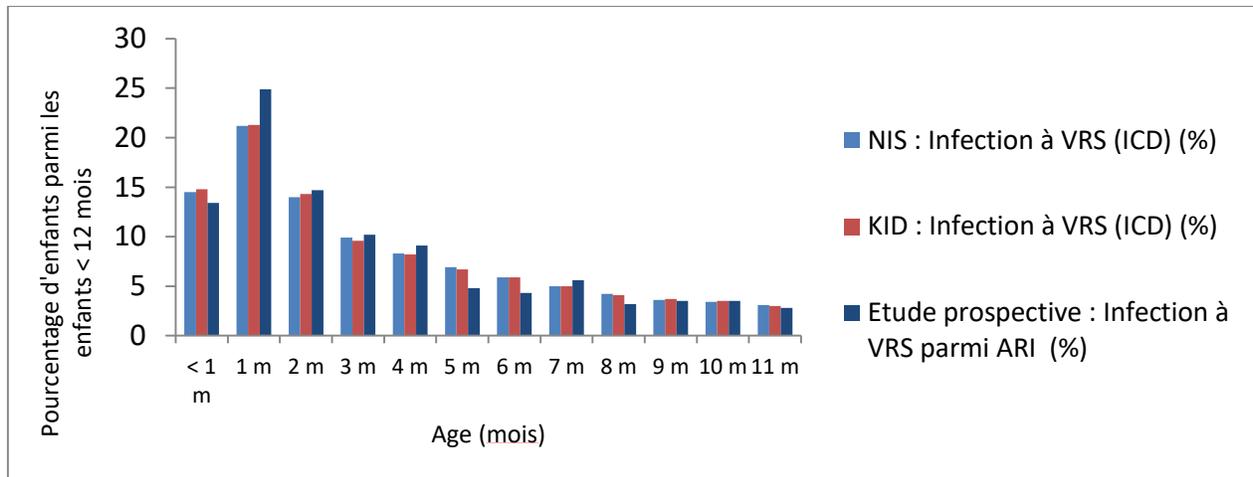


Figure 7. Pourcentage d'enfants par tranche d'âge parmi tous les enfants < 12 mois hospitalisés pour une infection à VRS. Une étude prospective et deux études sur bases médico-administratives, US (Hall 2013, Parikh 2017)

3.7 Co-infection

Les co-infections sont fréquentes parmi les infections respiratoires. Plusieurs études ont porté sur le fait de savoir si les enfants atteints de co-infection (i.e. infecté par le VRS et un autre virus respiratoire) étaient plus à risque de développer une forme sévère de la maladie, nécessitant plus d'hospitalisation ou de support en oxygène que les enfants infectés uniquement par le VRS. Les résultats retrouvés sont hétérogènes et ne permettent pas de conclure sur cette question.

Les co-infections avec d'autres virus respiratoires représentent 22,2 % à 32,3 % des infections à VRS parmi les enfants hospitalisés < 2 ans ou < 1 an (49,51,53,54,58). De plus, le taux de co-infection semble augmenter lorsque le taux de positivité des infections à VRS parmi les infections respiratoires augmente (Tableau 5). Cependant, peu de données récentes sont disponibles sur les pourcentages de co-infection parmi les infections à VRS et de nouvelles études sont nécessaires afin d'étudier le réel impact des co-infections sur la sévérité de la maladie liée au VRS.

Tableau 5. Pourcentage de co-infections parmi les infections à VRS chez des enfants hospitalisés de moins d'un an ou de deux ans. France, Espagne, Etats-Unis, Italie. 2007-2017

Type d'infection respiratoire	Population d'étude	Pays	Pourcentage de co-infections ^a (%)	Taux de positivité du VRS ^b (%)
Bronchiolites	Enfants < 1 an	France	28,4	64,1
Bronchiolites	Enfants < 1 an	Italie	12,0	36,8
Bronchiolites/ Bronchopneumonie	Enfants < 1 an	Espagne	22,2	27,3
Bronchiolites	Enfants < 2 ans	Etats-Unis	32,3	72,0
IRA*	Enfants < 2 ans	Italie	23,3	28,0

IRA* : Insuffisance respiratoire aigüe

^a parmi les infections VRS

^b parmi les infections respiratoires

3.8 Conséquences à moyen et long terme : asthme et wheezing

Plusieurs études se sont intéressées aux conséquences à moyen (wheezing) et long terme (asthme) des infections respiratoires basses liées au VRS dans la petite enfance mais les résultats retrouvés sont hétérogènes.

Une cohorte prospective a étudié l'impact des bronchiolites au VRS survenue chez des enfants < 1 an sur la fonction respiratoire avec un suivi allant jusqu'à 18 ans (59–62) (Tableau 6). Il existe une augmentation significative de cas d'asthme dans le groupe VRS à tous les âges du suivi (1, 3, 7 et 13 ans) tandis que l'association n'est significative qu'à 7 ans et 13 ans pour les crises de wheezing récurrents. A l'âge de 18 ans, on retrouve moins de personnes n'ayant jamais eu un épisode d'obstruction bronchique dans le groupe VRS que le groupe contrôle (3% vs 27%, $p < 0,001$).

Tableau 6. Taux d'enfants ayant développé de l'asthme ou du wheezing chez des enfants ayant eu une bronchiolite à VRS avant leur un an, VRS (n=47) et chez des enfants n'ayant pas eu de bronchiolite à VRS avant leur un an, Contrôle (n=93). Etude de cohorte prospective, Etats-Unis, 1989 - 2008

Age des enfants à la date de suivi	Wheezing récurrent ^a		Asthme ^b		Au moins un épisode de wheezing ^c	
	VRS n= 47	Contrôle n= 93	VRS n=47	Contrôle n= 93	VRS n= 47	Contrôle n= 93
1 an	4 %	8%	11%*	0%*	40%*	16%*
3 ans	21%	12%	23%	1%*	60%*	32%*
7 ans	13%*	0%*	23%*	2%*	38%*	2%*
13 ans	15%*	4,3%*	28%*	3,3%*		

^a Défini comme trois épisodes d'obstruction bronchique non confirmé par un médecin dans l'année précédant la visite de suivi

^b Défini comme trois épisodes d'obstruction bronchique confirmé par un médecin dans l'année précédant la visite de suivi

^c Défini comme un ou deux épisodes de wheezing ainsi que tous les cas de wheezing récurrents ou d'asthme dans l'année précédant la visite de suivi

* Différence significative entre le groupe VRS et le groupe contrôle (p < 0,05)

Cette association entre infection à VRS dans la petite enfance et l'asthme ou le wheezing à des âges plus avancés est également retrouvée dans 9 études observationnelles sur 15 (63). L'âge à laquelle survient l'infection à VRS pourrait influencer la survenue d'asthme par la suite : il a été relevé récemment sur une cohorte australienne que le taux d'admission pour hospitalisation liée à l'asthme est quatre fois plus élevé pour les enfants ayant eu une hospitalisation pour une infection à VRS à l'âge de 6 à 12 mois par rapport à ceux l'ayant eu avant leur 6 mois. Les taux d'admissions d'hospitalisation pour la première crise d'asthme sont quant à eux plus élevés dans la tranche d'âge 2 à 3 ans, quel que soit l'âge d'infection au VRS (64).

Ces résultats ne sont cependant pas confirmés par les études interventionnelles qui ne retrouvent pas de diminution d'épisode asthmatique ou de wheezing chez les enfants à qui l'on a injecté du pavilizumab ou du motavizumab (i.e. deux anticorps monoclonaux dirigés contre le VRS) (65,66).

Il est donc nécessaire dans le futur de continuer la recherche dans ce domaine, notamment par le biais des essais cliniques en cours en prenant en compte les dernières données retrouvées sur le sujet.

3.9 Mortalité

La mortalité a été estimée à 118 200 décès dans le monde, dont environ la moitié (soit 59 600 décès) a eu lieu au décours d'hospitalisations (38). Parmi les IRBA, le VRS est responsable de 5,2% des décès loin derrière le *streptococcus pneumoniae* (55,8%) et l'*haemophilus influenzae* type b (8,3%) (67).

Dans les pays développés, contrairement aux pays en voie de développement, les décès liés aux infections respiratoires VRS chez les enfants sont rares. Au Royaume-Unis, les décès estimés représentaient 0,1% des admissions à l'hôpital chez les enfants < 5 ans (41). Les données recueillies dans deux bases médico-administratives sont similaires aux Etats-Unis où les décès représentaient 0,1% et 0,25% des admissions à l'hôpital liées au VRS chez les enfants de moins de deux ans (68).

3.10 Poids clinique et médico-économique important de la maladie

3.10.1 Répartition des soins, durée d'hospitalisation et proportion d'admission aux soins intensifs

Chez les enfants de moins de cinq ans aux Etats-Unis, les infections à VRS représentent 1 sur 334 hospitalisations, 1 sur 38 visites aux urgences et 1 sur 13 visites chez un médecin de soins primaires (1).

Les durées moyennes de séjour d'hospitalisation sont variables entre les enfants < 1 an, prématurés ou non, et varient entre 9 jours (naissance < 29 SA) et 4 jours (nés à terme). Il en va de même pour la proportion d'admissions aux unités de soins intensifs (USI) parmi les séjours hospitaliers qui varient entre 31% (naissance < 29 SA) et 9 % (nés à terme) (69).

Ces données sont similaires à celles d'une revue systémique qui retrouve une durée moyenne de séjours entre 2 et 11 jours avec environ 2 à 12 % d'admission aux USI pour la population pédiatrique (i.e. enfants de moins de 18 ans) avec des admissions plus élevées et des durées de

séjour plus long pour les enfants moins âgés (< 6 mois) et les enfants à haut risque (prématurés et/ou avec comorbidités) (39).

De plus, les bronchiolites à VRS sont liées à de plus longues durées de séjours, plus d'admissions aux Unités de Soins Intensifs (USI) et un apport en oxygène plus important que pour les bronchiolites non à VRS (70).

3.10.2 Coûts directs et indirects

Les coûts directement liés au VRS (i.e. coûts liés à l'ensemble des ressources consommées directement pour traiter la maladie comme les hospitalisations, les traitements ...) sont donc conséquents. Ils sont plus élevés que pour des hospitalisations liées à d'autres pathologies pour des enfants du même âge (71). Ces frais plus importants sont dus en partie à une durée de séjour d'hospitalisation plus élevée ou à une forte proportion d'admission aux unités de soins intensifs, pour les enfants de moins de 1 an.

En raison des complications survenant à la suite de ces infections telles que les otites moyenne aiguës, les réhospitalisations ou les visites chez les médecins, le poids économique lié au VRS serait encore plus élevé et reste encore largement sous-estimé. Les coûts indirects (i.e. coûts des dépenses non médicales liées à une maladie ou un traitement comme les transports, les arrêts de travail des parents ...) sont difficilement estimables mais représentent sans doute aussi un poids important.

3.10.3 Répartition des coûts selon les lieux de soins

A partir de trois bases médico-administratives des Etats-Unis, les coûts annuels liés aux infections au VRS, selon les différents lieux de soins, ont été estimés sur les enfants de moins de 5 ans des Etats-Unis (72). Un peu plus de la moitié (60 %) de ces coûts sont liés aux hospitalisations alors qu'elles ne représentent que 4 % des visites totales liées au VRS. L'autre moitié de ces coûts est partagée entre les coûts non liés aux hospitalisations (i.e. urgences, consultations ambulatoires à l'hôpital, consultations médecins généralistes), avec 22 % des coûts liés aux consultations chez les médecins généralistes mais qui représentent 70 % des visites totales (Figure 8).

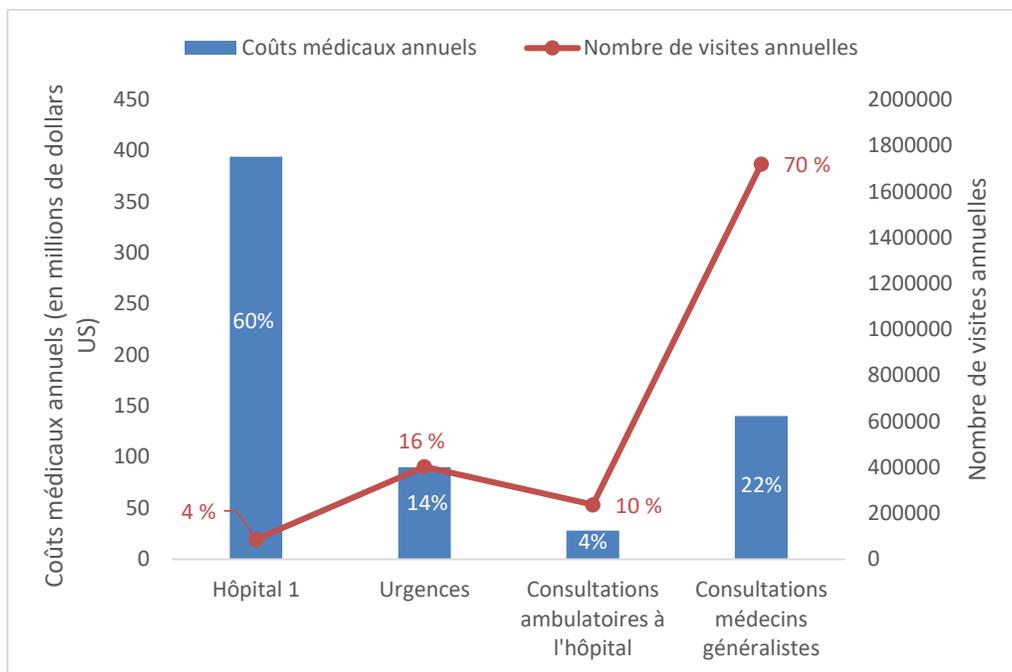


Figure 8. Coûts médicaux annuels (en dollars américains) et nombre de visites annuelles selon les lieux de soins liés aux infections à VRS chez des enfants de moins de cinq ans. Etude rétrospective sur trois bases de données, Etats-Unis, 2000 (Paramore 2004)

En Angleterre, les hospitalisations chez les enfants de moins de 6 mois représentent plus de la moitié des coûts d'hospitalisation totaux chez les enfants de moins de 5 ans tandis que la plupart des coûts hors hospitalisation sont retrouvés chez les enfants de plus de 6 mois (41). Cela est cohérent avec les incidences selon les lieux de soins décrites précédemment qui indiquent que les admissions à l'hôpital sont plus fréquentes chez les enfants de moins de 6 mois tandis que les visites chez les médecins généralistes sont plus fréquentes chez les enfants de plus de 6 mois (Figure 9).

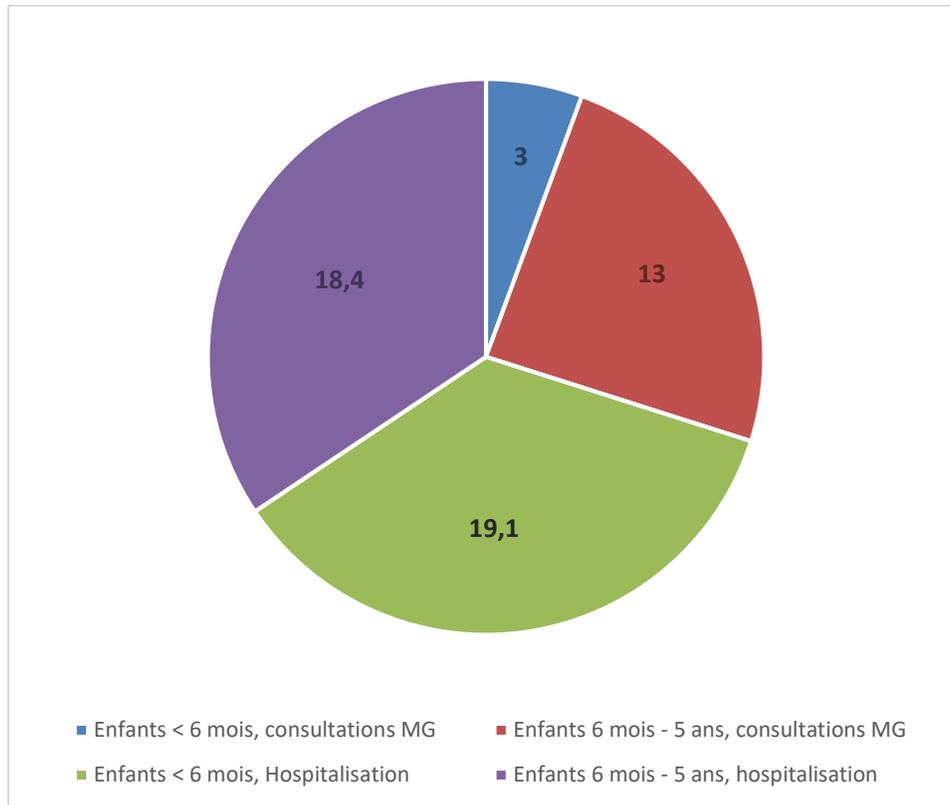


Figure 9. Coûts moyen (en million de livres sterling) de l'ensemble des consultations chez le médecin généraliste (MG) et des hospitalisations selon l'âge chez les enfants de moins de cinq ans. Modélisation, Angleterre (Cromer 2017)

Les coûts par hospitalisation des enfants prématurés sans comorbidité sont plus élevés que pour les enfants nés à terme mais la plupart des hospitalisations restent liées aux enfants sains parmi les enfants < 1 an (69). Les séjours aux unités de soins intensifs sont environ 3,5 fois plus élevés que les séjours d'hospitalisation classiques mais ces séjours représentent moins de 10% des hospitalisations totales liées au VRS (Figure 10).

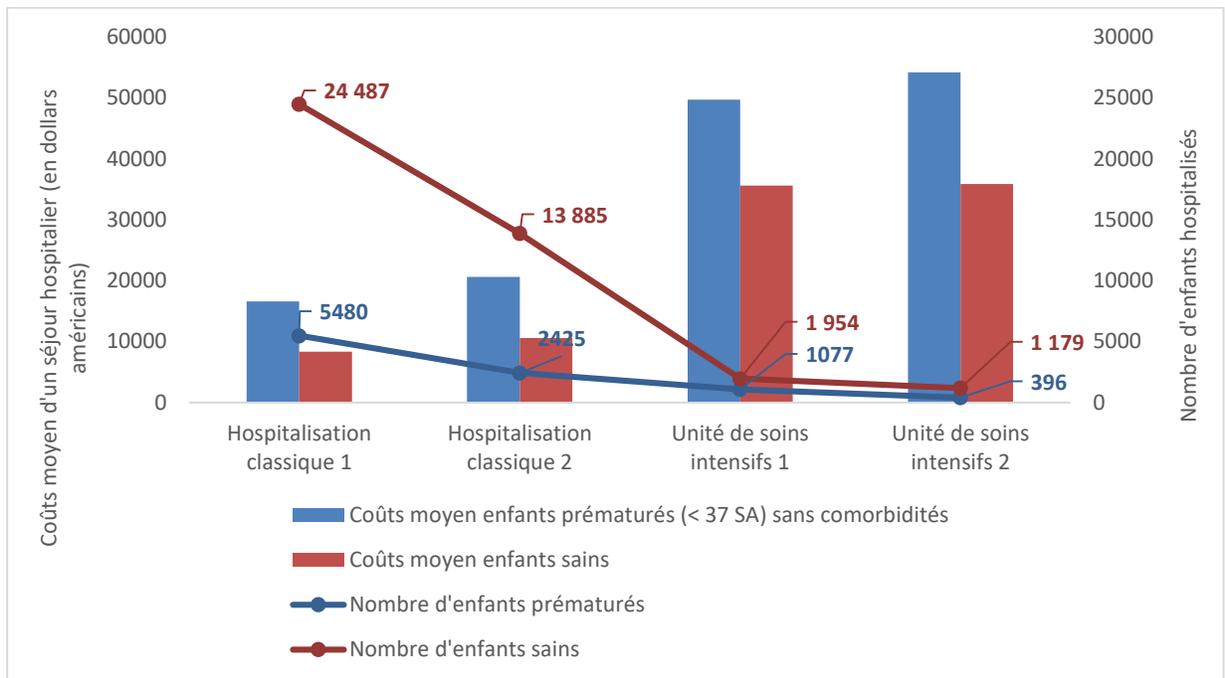


Figure 10. Coûts moyens d'un séjour hospitalier et nombre d'enfants hospitalisés pour une année selon le type de population (enfants prématurés ou sains < 1 an) et le lieu de soins (hospitalisation classique ou soins intensifs). Etude rétrospective sur deux bases de données (1 et 2), Etats-Unis, 2014

4. Prévention, prophylaxie et traitement

4.1 Prévention

En période d'épidémies, certaines mesures de prévention sont à réaliser afin de limiter la progression de la maladie, particulièrement chez les populations à risque comme les enfants en bas âge ou avec des comorbidités (73,74).

En cas de rhume, il est nécessaire de :

- Se couvrir la bouche lors d'éternuements ou de toux avec le coude ou sa manche
- Porter un masque lors de contact avec des personnes à risque (e.g. nourrissons)
- Eviter les contacts étroits comme les embrassades ou les poignées de mains
- Se laver les mains régulièrement avec du savon pendant au moins 20 secondes
- Nettoyer les surfaces contaminantes, comme les poignées de porte, régulièrement

De plus, afin de prévenir le risque chez les nourrissons, il est nécessaire de :

- Ne pas partager les biberons, sucettes ou couverts de cuisine
- Laver régulièrement les doudous et les jouets
- Ne pas fumer à côté d'eux
- Limiter les endroits publics confinés comme les transports, les centres commerciaux.

4.2 Prophylaxie

En l'absence de traitement réellement efficace à l'heure actuelle, l'effort de recherche est fortement concentré sur la recherche de prophylaxie permettant d'éliminer les épidémies liées au VRS et de limiter sa propagation. L'OMS a reconnu le poids élevé de la maladie et fait du développement des vaccins contre le RSV une priorité (75). Elle a donc réalisé une feuille de route « RSV Vaccine Research and Development Technology Roadmap » afin de définir les objectifs prioritaires. De futures vaccinations pédiatriques, immunisation maternelle ou injection d'anticorps monoclonaux devraient arriver dans les cinq à dix prochaines années.

4.2.1 Premier vaccin : preuve d'une immunogénicité complexe de la maladie

Dans les années 1960, un premier vaccin inactivé (« formalin-inactivated virus vaccin ») a été testé sur des enfants et des nourrissons. Il a échoué dans la protection des enfants contre le VRS car 64,5 % des enfants vaccinés ont développé la maladie (76). Il a de plus entraîné une réponse clinique disproportionnée, menant à des formes sévères de la maladie lorsque les personnes séronégatives vaccinées étaient exposées naturellement pour la première fois au VRS, ce qui a nécessité des hospitalisations chez 80% des enfants présentant une infection à VRS et conduit au décès de deux enfants de 14 et 16 mois.

Cette réponse est liée d'une part à un taux élevé d'anticorps dirigés contre la protéine F mais qui possède un faible pouvoir neutralisant (77). Cela est probablement lié à la réduction, par l'inactivation à la formaline, de l'antigénicité des épitopes des protéines G et F qui permettent la formation de ces anticorps neutralisants. D'autre part, le vaccin a créé une balance déséquilibrée de la réponse immunitaire cellulaire : il a été retrouvé une prolifération exagérée de lymphocytes T CD4 + chez les enfants vaccinés au contact du virus par rapport aux enfants infectés non vaccinés tandis que le vaccin n'induit aucune réponse liée aux lymphocyte T CD8 au contact du virus.

Cette dérégulation du système immunitaire a entraîné une multiplication trop rapide des lymphocytes T CD4 +, provoquant des lésions de l'appareil bronchique, tandis que les réponses liées aux CD8 et aux anticorps neutralisants, permettant toutes deux d'éliminer le virus, étaient plus faibles que chez les non vaccinés.

4.2.2 Prophylaxie actuellement sur le marché

En termes de prévention, il n'existe actuellement sur le marché qu'un anticorps monoclonal, le pavilizumab. Il est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves dues au VRS chez les enfants à haut risque d'hospitalisation.

Il est commercialisé depuis 1998 aux Etats-Unis et les recommandations concernant son utilisation, réalisées par « the American Academy of Pediatrics » (AAP), ont été mises à jour 5 fois. La dernière mise à jour date de 2014 et restreint notamment l'indication aux très grands prématurés (< 29 SA) (78).

En Europe, il est autorisé à la commercialisation depuis août 1999 via une procédure centralisée de l'Agence européenne des médicaments (EMA) (79). Il est indiqué pour les populations suivantes :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS.
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois.
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

Du fait de sa demi-vie courte, il est nécessaire de réaliser une injection mensuelle durant l'épidémie à VRS.

4.2.3 Prophylaxie en développement

Afin éviter de nouveaux échecs, le développement clinique des vaccins est soumis à des exigences réglementaires. L'EMA a notamment développé des recommandations d'évaluation clinique de la sécurité et de l'efficacité des produits liés à la prophylaxie ou le traitement du VRS (80). Elles préconisent notamment de commencer les essais cliniques sur des enfants séropositifs

avant de les réaliser sur les enfants séronégatifs ainsi que sur des femmes non enceintes avant de les réaliser sur les femmes enceintes. De plus, les vaccins destinés à la population pédiatrique ne doivent être développés qu'avec des vaccins contenant des virus vivants atténués et non plus des virus inactivés.

La stratégie d'immunisation optimale définie par l'OMS est dans un premier temps d'immuniser temporairement les nourrissons de moins de 6 mois grâce à une immunisation passive (i.e. injection directe d'anticorps ou transmission materno-fœtale d'anticorps) par le biais d'une immunisation maternelle ou d'une injection d'anticorps monoclonaux au nouveau-né afin de les protéger pour leurs premiers mois de vie (75). Dans un second temps, une fois que le système immunitaire du nourrisson est assez mature, l'immunisation active (i.e. injection d'antigène dans le but de créer des anticorps contre ces antigènes) est réalisée *via* une vaccination pédiatrique en relais de la première stratégie afin de protéger durablement l'enfant et de limiter la propagation du virus chez les enfants de moins de deux ans.

Les antigènes utilisés pour le développement des vaccins sont majoritairement la protéine F et la protéine G, protéines du virus principalement responsables de la production d'anticorps neutralisants.

Il y a un renouvellement important des vaccins candidats, avec beaucoup de vaccins qui rentrent en développement, mais avec également une importante partie de ces vaccins dont le développement est arrêté prématurément car ils n'ont pas atteint les objectifs fixés. Depuis 2015, seulement 40% des vaccins en développement clinique à cette période le sont encore en 2018 tandis que des essais cliniques ont débuté pour 10 nouveaux vaccins candidats (3).

Il y a à l'heure actuelle 19 vaccins candidats en développement clinique, dont 10 vaccins pédiatriques et quatre pour l'immunisation maternelle, répartis en cinq types de vaccins ou anticorps monoclonaux (Tableau 7) (3).

- Vaccins à base de particules pseudo-virales : ces vaccins sont destinés à trois populations : les nouveau-nés via l'immunisation maternelle, les enfants de 6 mois à 5 ans, les adultes âgés de 60 et plus.
- Vaccins recombinants à base de vecteur : cinq vaccins de ce type sont en cours de développement dont trois en phase 2 (deux pour la population pédiatrique).

- Vaccins sous unités : en raison de l'épisode lié au premier vaccin atténué chez les enfants, ce type de vaccin est principalement étudié pour les femmes enceintes et les personnes âgées.
- Vaccins vivant atténués : ces vaccins sont recommandés pour les enfants < 2 ans car ils n'ont pas de risque d'entraîner la maladie pour les enfants séronégatifs au VRS. Ils ne sont pas recommandés en revanche pour les personnes ayant déjà été au contact du virus comme les personnes âgées, car ils ne permettent pas d'entraîner une réponse immunologique suffisamment forte.
- Deux anticorps monoclonaux sont également en développement avec notamment un anticorps monoclonal possédant une demi-vie plus longue que le pavilizumab, permettant une seule injection d'anticorps pour la saison entière du virus.

Tableau 7. Tableau récapitulatif des vaccins ou anticorps monoclonaux en cours de développement contre le VRS

Types de vaccins	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Mis sur le marché
Vivant atténué	6 vaccins			
Population cible	P*			
Vaccins à base de particules pseudo-virales	1 vaccin	1 vaccin	1 vaccin	
Population cible	P	PA**	M***	
Vaccins sous unités	5 vaccins	1 vaccin		
Population cible	1 : P et PA 2 : PA 2 : M et PA	PA et M		
Vaccins recombinants à base de vecteur	1 vaccin	3 vaccins		
Population cible	PA	1 : P 1 : PA 1 : P et PA		
Anticorps monoclonal	1 anticorps monoclonal	1 anticorps monoclonal		1 anticorps monoclonal
Population cible	P	P		P

P* : pédiatrique maternelle

PA** : Personnes âgées

M*** : Immunisation

4.3 Traitements

Aucun traitement antiviral sur le marché actuellement n'a démontré une efficacité certaine pour le traitement des IRB liées au VRS. La ribavirine, un antiviral utilisé dans le traitement contre l'hépatite C, a été évaluée mais devant le peu de bénéfice clinique démontré et un profil d'effets indésirables potentiellement important, il n'est pas recommandé en routine pour la pratique clinique (81). Il en va de même pour les bronchodilatateurs (82), les corticostéroïdes (83) ou les nébulisations d'épinéphrine (Tableau 8). Des immunoglobulines intraveineuse anti-VRS existent également et sont parfois utilisées, tout comme la ribavirine, chez les personnes immunodéprimées, en l'absence d'alternative actuelle (84).

Il n'existe pas de recommandations spécifiques aux infections à VRS mais l'AAP aux Etats-Unis et le NICE, « National Institute for Health and Care Excellence », au Royaume-Unis (85) ont développé des recommandations sur le management de la bronchiolite, largement utilisées dans la pratique clinique pour les bronchiolites à VRS dans ces pays (Tableau 8). Devant le manque de traitements efficaces, la prise en charge repose surtout sur une supplémentation en oxygène et un apport alimentaire si nécessaire.

De nouveaux agents antiviraux inhibant la réplication du virus dans l'organisme sont actuellement en développement clinique. C'est le cas du GS-058 oral (86), un inhibiteur d'entrée du VRS dans les cellules de l'organisme, ou du MDT-637 (87), un inhibiteur de fusion dirigé contre la protéine F du virus qui ont des résultats encourageants. Ces nouveaux agents pourraient permettre de diminuer rapidement la sévérité de la maladie et les durées d'hospitalisation pour les populations à haut-risque.

Tableau 8. Recommandations des Etats-Unis par l’American Academy of Pediatrics (AAP) et du Royaume-Unis par le National Institute for health and Care Excellence (NICE) concernant la prise en charge de la bronchiolite à l’hôpital.

	Recommandations Etats-Unis 2014 (AAP)	Recommandations Royaume-Unis 2015 (NICE)
Solution saline hypertonique	A considérer	Non recommandé
Nébulisation d’épinéphrine	Non recommandé	Non recommandé
Salbutamol	Non recommandé	Non recommandé
Corticoïdes inhalés ou systémiques	Non recommandé	Non recommandé
Antibiothérapie	Non recommandé sauf s’il y a également une infection bactérienne ou une forte suspicion	Non recommandé
Apport d’oxygène	A réaliser si SaO ₂ < 90%	A réaliser si SaO ₂ < 92%
Nutrition entérale	A réaliser si alimentation orale impossible	A réaliser si alimentation orale impossible
Fluide isotonique en intraveineux	A réaliser si alimentation orale impossible	A réaliser seulement en cas de : - Mauvaise tolérance de l’alimentation par voie entérale - Insuffisance respiratoire aiguë imminente
Kinésithérapie	Non recommandé	A considérer seulement chez les enfants ayant des comorbidités (e.g. trachéomalacie sévère, atrophie musculaire spinale)
Aspiration des voies aériennes supérieures		- Non recommandé en routine - A considérer chez les enfants qui ont une détresse respiratoire ou des difficultés d’alimentation à cause de sécrétions des voies supérieures - A réaliser chez les enfants présentant une apnée même en l’absence de sécrétions des voies supérieures

2^{ème} PARTIE : Description de la sévérité de la maladie

1. Introduction

Comme vu précédemment, le virus respiratoire syncytial est la première cause d'infection des voies respiratoires basses aiguës chez les enfants de moins de 5 ans (88), en particulier chez les nourrissons de moins de 1 an (40). Le poids de la maladie est élevé et a un impact clinique, social et économique significatif. Dans le monde entier, en 2015, l'infection respiratoire basse liée au VRS aigu a entraîné 33,1 millions d'épisodes, 3,2 millions d'hospitalisations et 59 600 décès à l'hôpital (38).

Dans les pays développés, le poids est principalement lié aux utilisations des soins de santé. Aux États-Unis, l'incidence moyenne des IRA associés au RSV est en hospitalisation de 3,0 / 1 000 enfants, 28/1 000 enfants aux urgences et 80/1 000 enfants en consultation pédiatrique parmi les enfants de moins de 5 ans (1).

La majorité des enfants hospitalisés avec une infection à VRS ont une infection des voies respiratoires basses, la forme la plus sévère qui comprend les bronchiolites ou les pneumonies. Le VRS est responsable de près de 80% des bronchiolites chez les nourrissons hospitalisés de moins d'un an (54).

Des facteurs pouvant influencer et augmenter la sévérité de la maladie ont été étudiés tels que les co-infections avec d'autres agents pathogènes respiratoires, une souche de VRS par rapport à l'autre (A vs B) ou bien encore une charge virale élevée du virus. Cependant, les résultats retrouvés se révèlent hétérogènes, en raison notamment de l'utilisation de méthodes de mesures ou des schémas d'étude différents. D'autres études sont donc nécessaires afin de confirmer ou non ces hypothèses.

Des scores de sévérité peuvent aider les praticiens de soins de santé d'une part à reconnaître cliniquement l'infection à VRS et d'autre part à évaluer clairement la sévérité des symptômes grâce à une classification standardisée. Le résultat de ces scores permet par la suite une prise en charge individuelle et adaptée.

De plus, l'évaluation de la sévérité de la maladie constitue un critère d'évaluation utile et important pour les essais cliniques. Dans un contexte où la recherche en développement clinique des vaccins contre les infections à VRS est en plein essor, la nécessité de déterminer avec précision la sévérité de la maladie à l'aide d'un outil validé prend donc tout son sens. C'est pourquoi il est important de déterminer quels paramètres sont pertinents pour définir la sévérité de l'infection à VRS au sein d'un score validé.

Afin de déterminer la sévérité de la maladie, il existe de nombreuses échelles de sévérité pour les infections des voies respiratoires (89,90), la pneumonie (91–93) ou la bronchiolite (94,95). Certaines de ces échelles de sévérité sont actuellement utilisées pour les infections à VRS, mais il n'existe pas, pour l'instant, de score de référence validé pour cette infection. Ces échelles ne prennent en compte que des paramètres respiratoires et ont des buts prédictifs différents (e.g. hospitalisation, apport en oxygène, ...). Des paramètres isolés sont parfois utilisés pour évaluer la sévérité des maladies comme la durée d'hospitalisation, le besoin en apport en oxygène (i.e. oxygénothérapie, ventilation mécanique) ou l'admission aux soins intensifs. Cependant, ces critères isolés sont variables selon les pratiques cliniques ou les pays et ne sont donc pas fiables pour déterminer la sévérité des infections respiratoires.

Deux échelles ont été développées récemment afin de mesurer la sévérité totale des maladies respiratoires en prenant en compte les paramètres respiratoires mais également systémiques des maladies respiratoires : l'échelle ReSVinet (96) et l'échelle « Global Respiratory Severity Score » (GRSS) (97). L'un des avantages de l'échelle ReSVinet est l'existence d'une version adaptée à l'usage parental ou hors hospitalisation, ne nécessitant pas d'évaluation par un médecin ni de mesures (e.g. saturation en oxygène).

L'association entre la sévérité de la maladie et l'utilisation des soins de santé est également un point important à examiner, en déterminant quels paramètres cliniques prévalent dans chaque lieu de soins (i.e. hospitalisation, urgences, médecin généraliste ou consultation ambulatoire à l'hôpital). Au-delà des lieux de soins, les paramètres peuvent varier selon les pays, les recommandations nationales, l'âge de l'enfant, les pratiques du praticien clinique ou le comportement des parents. Il est donc également important de déterminer les facteurs qui peuvent faire varier ces paramètres cliniques afin de les prendre en compte dans la mesure de la sévérité, notamment lors des essais cliniques.

Cette revue systématique de la littérature et méta-analyse visent à décrire ces paramètres cliniques pour chaque lieu de soins, en essayant d'expliquer l'hétérogénéité et de voir comment le lien entre l'utilisation des soins de santé et la sévérité de la maladie pourrait varier d'un pays à l'autre.

2. Objectif

Le but de cette revue de littérature et de cette méta-analyse est de répondre à la question suivante : quels paramètres cliniques de sévérité des infections à VRS détermineront l'utilisation des soins de santé chez des enfants âgés de moins de trois ans, nés prématurément ou à terme ?

3. Méthode

3.1 Stratégie de recherche

Une revue systématique de la littérature a été réalisée à l'aide d'une recherche, sur les bases de données MedLine et Embase (annexe 1), d'articles en anglais publiés du 01/01/2007 au 15/01/2018. Les études se finissant avant 2007 n'ont pas été incluses.

Les études étaient incluses selon les critères d'éligibilité suivants : études observationnelles ou interventionnelles portant sur des enfants en bonne santé, nés prématurément ou à terme ou sur une population d'enfants sains et d'enfants avec des comorbidités. Les études ne portant que sur les enfants avec des comorbidités ont été exclues tout comme les études portant sur des enfants détectés hors des soins de santé (e.g. étude suivant les enfants depuis leur naissance). Les différentes populations d'étude sont décrites dans le tableau 9.

Les enfants inclus dans les études devaient être âgés de moins de trois ans et atteints d'une infection à VRS acquise en communauté et confirmée en laboratoire.

Les neuf paramètres cliniques sont basés sur les paramètres de l'échelle ReSVinet et incluent : besoin en oxygène, ventilation mécanique, apnée, respiration sifflante, intolérance alimentaire, tachypnée (i.e. augmentation de la fréquence respiratoire), hypoxie (i.e. diminution de la saturation en oxygène SaO₂), tirage intercostal et fièvre. Les études ont été incluses lorsque le nombre d'enfants ayant le paramètre et le nombre d'enfants total ayant une infection à VRS étaient disponibles, afin de calculer les pourcentages de ces paramètres dans les différents lieux de soins.

Tableau 9. Description des différents types de population incluses pour la méta-analyse

Type de population	Description
Tous les enfants	Enfants avec ou sans comorbidités, nés prématurément ou à terme
Enfants sains prématurés	Enfants sans comorbidités nés prématurément (< 37 SA)
Enfants sains nés à terme	Enfants sans comorbidités nés à terme (\geq 37 SA)
Enfants sains	Enfants sans comorbidités nés prématurément ou à terme
Enfants prématurés	Enfants avec ou sans comorbidités nés prématurément (< 37 SA)

Seules les études ayant été réalisées dans les pays suivants ont été incluses : Espagne, Italie, Royaume-Uni, Allemagne, France, États-Unis, Japon, Pays-Bas, Australie, Canada et Chine.

Les lieux de soins étudiés étaient les suivants : les consultations chez le médecin généraliste, les consultations aux urgences, les consultations à l'hôpital, l'hospitalisation dans un service classique ou une unité de soins intensifs pédiatrique (USIP).

Les lieux étaient définis de la façon suivante :

- Les patients hospitalisés étaient les patients admis à l'hôpital depuis plus de 24 heures. Les patients hospitalisés dans un service de médecine classique seront inclus dans le lieu « hospitalisation ». Les patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs seront inclus dans le lieu « USIP ».
- Les patients non hospitalisés étaient les patients admis moins de 24 heures à l'hôpital tels que les consultations aux urgences, ou les patients consultants soit à l'hôpital « consultation externe », soit chez un médecin généraliste.

3.2 Processus de sélection

Les articles identifiés à partir des bases de données électroniques ont été gérés *via* le programme *Endnote*, exportés vers une feuille Excel et les articles en double ont été supprimés. Une première sélection sur les titres et les résumés des articles a été réalisée afin de supprimer les articles non pertinents en fonction des critères d'éligibilité. Ensuite, l'éligibilité du texte intégral a été évaluée et les motifs d'exclusion ont été décrits. Seules les études présentant les paramètres de sévérité d'intérêt ont été incluses.

Le processus ci-dessus a été représenté dans un diagramme de flux PRISMA.

3.3 Extraction de données et évaluation de la qualité

Les informations clés ont été extraites des articles conformément à un modèle d'extraction de données dans Excel. Les caractéristiques des études extraites étaient le pays, la méthodologie de l'étude, les saisons du RSV, le lieu de soins, la population, la définition de cas, les échantillons prélevés et la méthode de détection utilisée.

Le critère de jugement est la proportion du nombre d'enfants ayant le paramètre de sévérité parmi le nombre total des enfants infectés par le VRS. Afin de pouvoir calculer ces proportions, le numérateur (i.e. nombre d'enfants infectés par le VRS avec le paramètre d'intérêt) et le dénominateur (i.e. nombre d'enfants total infectés par le VRS) ont été extraits.

La qualité des articles inclus pour l'analyse a été évaluée à l'aide d'un score basé sur l'échelle Newcastle-Ottawa-Scale (98). L'échelle a été modifiée pour correspondre aux études épidémiologiques sur le RSV.

- 1) Sélection de la cohorte : représentativité ? / 1
- 2) Description de l'exposition : définition du cas clairement expliquée ? / 1
- 3) Paramètre de sévérité : définition présente ? / 1
- 4) La période d'exposition au VRS est-elle suffisamment longue (d'octobre à avril) ? /1
- 5) Gestion des données manquantes, patients exclus : décrit ? /1

Une note sur 5 a été obtenue après l'évaluation de chaque article. La qualité a été jugée de bonne si l'article avait une note de 4 ou 5 tandis que les articles avec une note inférieure ou égale à 3 étaient considérés de moins bonne qualité pour l'objectif de cette méta-analyse.

3.4 Synthèse et analyse de données

3.4.1 Analyses statistiques

Les proportions ont été calculées de la façon suivante pour chaque paramètre de sévérité :

$$p = \frac{\text{nombre de cas à VRS avec le paramètre d'intérêt}}{\text{nombre total de cas à VRS inclus dans l'étude}}$$

A partir de deux pourcentages pour un même paramètre dans un même lieu de soin, les pourcentages ont été combinés afin d'obtenir un pourcentage poolé avec un intervalle de confiance à 95%. Pour les paramètres décrits par une seule étude pour un lieu de soin, le pourcentage est calculé à partir de cette étude avec son intervalle de confiance à 95%.

En raison de l'hétérogénéité potentielle des études incluses, avec notamment des méthodologies d'étude différentes, un modèle à effets aléatoires utilisant la méthode de DerSimonian et de Laird (99) a été utilisé pour effectuer l'analyse statistique après une transformation double de Arcsine de Freeman-Tukey des proportions (100). Les analyses ont été réalisées grâce à la commande metaprop du logiciel STATA (101).

L'hétérogénéité a été évaluée à l'aide du I^2 et du test Q de Cochran. L'hétérogénéité a été calculée lorsque la méta-analyse a été réalisée sur un minimum de quatre études. Afin d'explorer cette hétérogénéité, des analyses de sous-groupe et de sensibilité ont été réalisées.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA 15.0.

3.4.2 Analyse de sous-groupe et de sensibilité

L'hétérogénéité a été explorée pour chaque paramètre avec trois analyses de sous-groupe selon trois critères : la population d'étude, la définition de cas et le pays. Chaque paramètre a été étudié selon les différents groupes de ces trois critères.

Des analyses de sensibilité ont également été réalisées selon les résultats de l'évaluation de la qualité, en réalisant une analyse avec seulement les articles de bonne qualité. D'autres études de sensibilité ont été réalisées en enlevant un par un chaque pays afin d'étudier l'impact de chaque pays sur les pourcentages des paramètres.

4. Résultat

4.1 Sélection d'articles

Plus de 8 000 articles ont été identifiés dans la base de données. Après le processus de sélection, il restait 54 articles qui ont été extraits (Figure 11) (43,89,97,102–153). La principale raison d'exclusion est l'absence de données sur les paramètres de sévérité (Annexe 2).

Parmi les 54 articles inclus, 21 études ont été menées aux États-Unis, 38 en milieu hospitalier, et 37 étaient des études prospectives. En termes de population étudiée, 22 études incluaient des enfants âgés de moins de 2 ans, 26 incluaient tous les enfants (y compris les enfants atteints de comorbidités) et seulement 16 études sur 57 portaient sur des enfants sains nés à terme. En ce qui concerne la définition de cas, la plus utilisée était la bronchiolite dans 21 articles (Annexe 3).

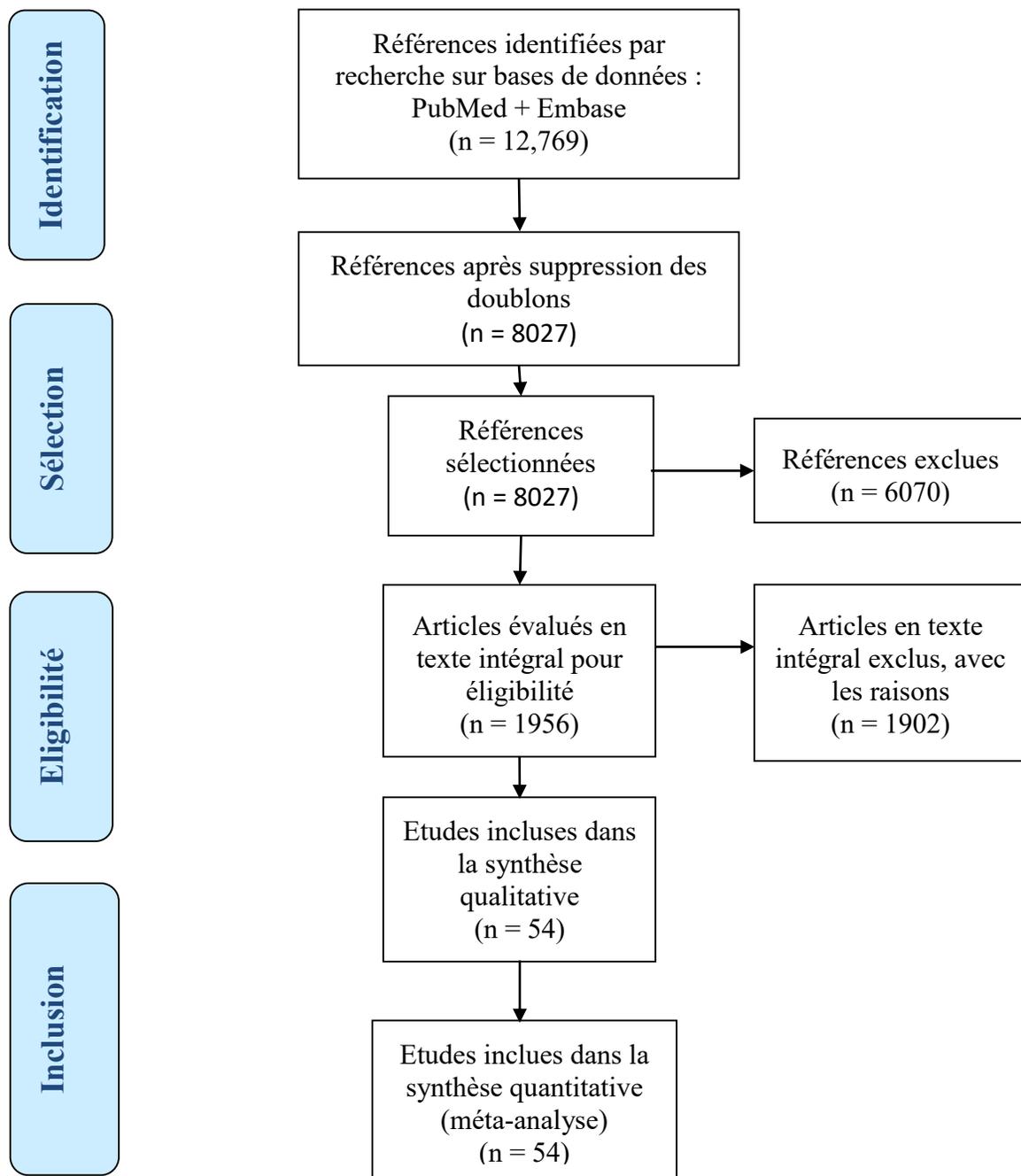


Figure 11. Diagramme de flux : processus de sélection des articles pour la méta-analyse

4.2 Analyse principale

L'analyse principale a été réalisée pour chaque paramètre de sévérité selon les lieux de soins. Les différentes définitions utilisées pour les paramètres et les définitions de cas selon les études sont décrites dans les tableaux 10 et 11.

La définition de la tachypnée est homogène pour les articles qui l'ont décrite avec l'utilisation de la définition de l'OMS. En revanche, en l'absence de définition standardisée, les définitions sont hétérogènes avec par exemple, une saturation en oxygène de $< 90\%$ à $\leq 95\%$ pour définir l'hypoxie ou différents seuils et mesures de la température corporelle pour la fièvre. Enfin, la description des paramètres n'était pas disponible dans plus de la moitié des études.

Les définitions de cas sont également hétérogènes et sont déterminées soit prospectivement par un examen clinique, soit rétrospectivement à l'aide d'un code (CIM – Classification internationale des maladies). De plus, les signes cliniques diffèrent d'une définition à l'autre. Dans tous les cas, le diagnostic a été confirmé avec les données virologiques afin de ne détecter seulement les cas liés aux infections à VRS.

Tableau 10. Différentes définitions des paramètres de sévérité utilisées dans les études ou définitions tirées du dictionnaire médical de l'association de médecine

Paramètre de sévérité	Définition (nombre d'études utilisant cette définition)
Apnée	Interruption de durée variable de la respiration [§]
Fièvre	<ul style="list-style-type: none">- $\geq 37,5\text{ °C}$ (1)- $> 38\text{ °C}$ (1)- $> 38,5\text{ °C}$ (3)- Température axillaire $\geq 37,5\text{ °C}$ (1)- Fièvre $< 38\text{ °C}$ ou $38 - 39\text{ °C}$ ou $> 39\text{ °C}$ (1)- Température $\geq 38\text{ °C}$ (3)- Température axillaire $\geq 38\text{ °C}$ (1)- Température rectale $\geq 38\text{ °C}$ (1)- Non décrit (8)- Etat morbide d'hyperthermie (température supérieure à $37,5\text{ °C}$) avec tachycardie, tachypnée et souvent déshydratation (oligurie, sécheresse de la langue)[§]

Paramètre de sévérité	Définition (nombre d'études utilisant cette définition)
Hypoxie	Définie selon la diminution de saturation en oxygène : <ul style="list-style-type: none"> - SaO₂^a ≤ 95 % (1) - SaO₂ < 95 % (4) - SaO₂ < 94 % (2) - SaO₂ < 93 % (1) - SaO₂ ≤ 92 % (1) - SaO₂ < 92 % (1) - SaO₂ < 90 % (1) - Insuffisance d'alimentation en oxygène des tissus, pouvant conduire à une acidose lactique[§]
Intolérance alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> - Difficulté pour s'alimenter (1) - Diminution d'appétit (1) - Apport alimentaire réduit (1)
Indication support en oxygène*	<ul style="list-style-type: none"> - En cas de détresse respiratoire ou hypoxie (1) - En cas de tachypnée, tachycardie, hypercapnie ou hypoxémie (1) - Maintenir une SaO₂ > 95% (1) - Apport d'oxygène jusqu'à ce que SaO₂ ≥ 94 % (1) - Si SaO₂ ≤ 95 % (1) - Si SaO₂ < 93% pendant plus de 10 minutes (1) - Si SaO₂ ≤ 92 % persistante (1) - Si SaO₂ ≤ 92 % (1) - Si SaO₂ < 90 % pendant plus de 10 minutes (1) - Evalué en fonction de la saturation en oxygène (1) - Non décrit (26)
Tachypnée	<ul style="list-style-type: none"> - Définition de l'OMS^b : ≥ 60 bpm^c (âge < 2 mois), ≥ 50 bpm (âge 2-12 mois) et ≥ 40 bpm (≥ 12 mois) (3) - Non décrit (3) - Respiration à fréquence rapide[§]
Tirage intercostal	Déterminé lors de l'examen clinique : dépression visible des parties molles dans les espaces intercostaux. Signe de détresse respiratoire.

Paramètre de sévérité	Définition (nombre d'études utilisant cette définition)
Indication de la ventilation mécanique	<ul style="list-style-type: none"> - Toute intervention, y compris l'intubation, plus toute modalité de ventilation ou oxygénation par membrane extra-corporelle traitement spécifique de la détresse respiratoire (1) - Augmentation de l'effort respiratoire, hypercapnie et hypoxie (1) - Lié au jugement du médecin, pas d'indication imposé par le protocole de l'étude (1) - Détresse respiratoire grave, apnée, acidose respiratoire (pH < 7,25) ou hypoxie (saturation en oxygène < 92% malgré l'oxygénothérapie) (1) - Apnée, épuisement ou insuffisance respiratoire (1) - Non décrit (18)
Wheezing	Sibilances de timbre variable, perceptibles à l'inspiration et à l'expiration, causées par un rétrécissement bronchique ou trachéal [§]

§ Définition issue du dictionnaire médical de l'académie de médecine

* Inclut tous les types de support en oxygène

** Définit comme une assistance de la respiration spontanée à l'aide d'une ventilation. Elle peut être non invasive, masque à oxygène facial ou nasal, ou invasive, intubation ou trachéotomie. Dans certaines études, le terme ventilation mécanique est utilisé pour l'intubation uniquement

SaO₂ : Saturation en Oxygène

OMS^b : Organisation Mondiale de la Santé

bpm^c : battements par minute

Tableau 11. Définition de cas à partir desquelles les enfants ont été inclus dans les différentes études.

Définition de cas	Code ou examen clinique	Description des définitions de cas
Bronchiolites	Code [§]	<p>Code CIM^a 9 Bronchiolite à VRS : 466.11 Bronchiolites attribuées à un autre agent pathogène : 466.19</p>
	Examen clinique	<p>Code CIM 10 Bronchiolite aiguë</p> <p>Infection aiguë des voies respiratoires inférieures caractérisée par une augmentation de l'effort respiratoire et du wheezing et / ou craquements pulmonaires et / ou apnée</p> <p>Symptômes cliniques compatibles avec une bronchiolite de gravité variable</p> <p>Premier épisode de dyspnée expiratoire aiguë précédé de signes d'infection respiratoire virale - associé ou non à une détresse respiratoire ou à une pneumonie chez les enfants de moins de deux ans.</p> <p>Critères établis par l'AAP^b : symptômes et signes cliniques comprenant un prodrome viral des voies respiratoires supérieures et une augmentation de l'effort respiratoire et du wheezing chez les enfants de moins de 2 ans.</p> <p>Diagnostic basé sur des critères bien établis (Scarfone et al 2005)</p> <p>Toux, wheezing, râles, utilisation de muscles accessoires respiratoires et / ou battement des ailes du nez</p> <p>Protocole standardisé, diagnostic de bronchiolite par le médecin</p> <p>Maladie respiratoire aiguë avec une combinaison de signes de rhinite, toux, tachypnée, wheezing, craquements et tirage intercostal</p> <p>Signes cliniques de bronchiolite selon la conférence de consensus française</p>

Définition de cas	Code ou examen clinique	Description des définitions de cas
		<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents prodromiques compatibles avec une infection virale des voies respiratoires supérieures (toux, rhume, rhinorrhée) - Augmentation de l'effort respiratoire (tachypnée) et tirage intercostale ou utilisation des muscles accessoires respiratoires <p>Et / ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résultats anormaux d'auscultation (craquements ou wheezing) <p>Premier épisode d'IRBA^c : apparition brutale de signes de toux, tachypnée, tirage et craquements diffus à l'auscultation thoracique</p> <p>Wheezing et / ou râles ayant été précédé d'une maladie des voies respiratoires supérieures</p> <p>Rhume, avec ou sans fièvre, chez les enfants avec des symptômes ou signes respiratoires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tachypnée, tirage et autres signes de travail respiratoire accru - Wheezing - Hyperinflation et / ou infiltrats épars sur la radiographie thoracique <p>Présence de rhinite, de tachypnée, de wheezing, de toux, de craquements, d'utilisation de muscles accessoires et / ou de battement des ailes du nez avec ou sans fièvre</p> <p>Episode d'infections respiratoires hautes suivi d'une apparition brutale de détresse respiratoire avec toux, tachypnée, rétraction et craquements diffus à l'auscultation (la respiration sifflante seule n'était pas un motif suffisant pour être inclus dans l'étude).</p> <p>Signes de toux, tachypnée, respiration sifflante, craquements, respiration sifflante à l'auscultation et hyperinflation</p>

Définition de cas	Code ou examen clinique	Description des définitions de cas
Infections respiratoires aiguës : IRA	Examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> - La maladie est apparue dans les deux ans suivant la naissance. - L'apparition était aiguë, accompagnée d'une respiration sifflante et d'une dyspnée, ainsi que de signes d'infection respiratoire haute - Le patient présentait de l'agitation, une accélération de la respiration et du rythme cardiaque, des symptômes nasaux et une cyanose - L'examen physique a révélé une wheezing, accompagnée de fins râles ou de crépitations. <p>Basé sur les dossiers médicaux des patients lors de leur présentation au service des urgences. Premier épisode d'infection des voies respiratoires associée au VRS^d. Le diagnostic clinique d'IRA^e a été posé par le médecin traitant</p> <p>Signes / symptômes d'infection respiratoire basse, définis comme la présence de toux et de fièvre (≥ 38 °C) ou de signes évocateurs à l'auscultation (étourdissements / wheezing)</p>
Infection respiratoire basse : IRB	Code Examen clinique	<p>Code CIM 10 : Bronchiolite ou pneumonie ou pneumonie virale non spécifié</p> <ul style="list-style-type: none"> - Admission à l'USIP^f - Une aide respiratoire était indiquée <p>Diagnostic médical de</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie - Bronchiolite - Tirages, wheezing, râles / craquements - La présence d'un nouvel infiltrat diagnostiqué par un médecin urgentiste ou un radiologue <p>Wheezing, tachypnée, tirage intercostal, anomalies de l'auscultation (respiration sifflante et craquements), présence de fièvre et signes radiologiques indiquant une IRB</p> <p>Symptômes de rhinorrhée, toux, détresse respiratoire ou wheezing avec ou sans fièvre.</p>

Définition de cas	Code ou examen clinique	Description des définitions de cas
Pneumonie communautaire aiguë	Examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes respiratoires : rhinorrhée, toux ou difficulté à respirer - avec fièvre et infiltrats pulmonaires - Confirmé par radiographie pulmonaire
Influenza-like-illness : ILI →Syndrome pseudo-grippal	Examen clinique	<p>Affection respiratoire aiguë d'apparition soudaine avec fièvre (température axillaire supérieure à 38°C)</p> <p>ET au moins un des symptômes généraux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maux de tête, malaise généralisé, sensation de fièvre (transpiration et frissons) ou asthénie <p>ET un des symptômes respiratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toux, pharyngodynie ou congestion nasale
Cas identifiés à partir des résultats virologiques		Tous les cas d'infections respiratoires positives à VRS ont été inclus dans l'étude.

§ Tous les cas identifiés par code dans des bases de données ont été couplés aux données de laboratoires pour confirmer l'infection à VRS

CIM^a : Classification Internationale des Maladies

AAP^b : American Academy of Pediatrics

IRBA^c : Infections respiratoires basses aiguës

VRS^d : Virus Respiratoire Syncytial

IRA^e : Infections respiratoires aiguës

USIP^f : Unité de Soins Intensifs Pédiatrique

En ce qui concerne les paramètres de sévérité, le plus décrit dans la littérature est le pourcentage d'enfants sous oxygénothérapie (n= 40 articles), suivi du pourcentage de mise sous ventilation mécanique (n= 26 articles). L'intolérance alimentaire, la présence de tachypnée, d'apnée ou de signe de tirage intercostal sont en revanche peu décrits (moins de 10 articles). Les paramètres sont étudiés le plus souvent chez les enfants hospitalisés (deux tiers des articles) (Tableau 12).

Tableau 12. Nombre d'article décrivant chaque paramètre de sévérité selon les lieux de soins.

Lieu de soins	Intolérance Alimentaire	Oxygénothérapie	Ventilation mécanique	Tachypnée	Hypoxie
Nombre d'article avec le paramètre d'intérêt					
Urgences		6	4	2	1
Hospitalisation	3	30	19	4	9
Consultation externe	1	1			
USIP		3	3		1
Total	4	40	26	6	11

Lieu de soins	Tirage intercostal	Fièvre	Apnée	Wheezing
Nombre d'article avec le paramètre d'intérêt				
Urgences	2	2	2	3
Hospitalisation	4	17	3	10
Consultation externe		1	1	1
USIP	1	1	1	1
Total	7	21	7	14

4.2.1 Pourcentages poolés des différents paramètres selon les lieux de soins

La présence d'apnée est l'un des paramètres le moins fréquemment retrouvés chez les enfants dans chaque lieu de soins, de 1% en consultation externe à 32% en USIP. Au contraire, le tirage intercostal est plus fréquemment retrouvé dans chaque lieu de soins par rapport aux autres paramètres, allant de 61% aux urgences à 85% en hospitalisation. Les besoins en oxygène diffèrent

grandement selon les lieux de soins, allant de 0% en consultation externe, à 96% à l'USIP, 96% (Figures 12-15).

L'intolérance alimentaire est le paramètre le plus retrouvé chez les enfants vus en consultation externe (résultat basé sur une étude). Aux urgences, les autres paramètres sont retrouvés environ chez la moitié des enfants, à l'exception de la fièvre, la mise sous ventilation mécanique et la présence d'apnée. En hospitalisation, la présence de tirage intercostal (85 %), signe de détresse respiratoire, ainsi que la présence d'insuffisance alimentaire sont les paramètres retrouvés chez plus de 70 % des enfants. Enfin, aux soins intensifs, les paramètres les plus retrouvés chez les enfants sont la fièvre, l'oxygénothérapie et l'hypoxie (Annexe 3).

Excepté aux Urgences, l'hétérogénéité obtenue liée aux résultats étaient très élevée, allant de 93,4 % à 99,0 %.

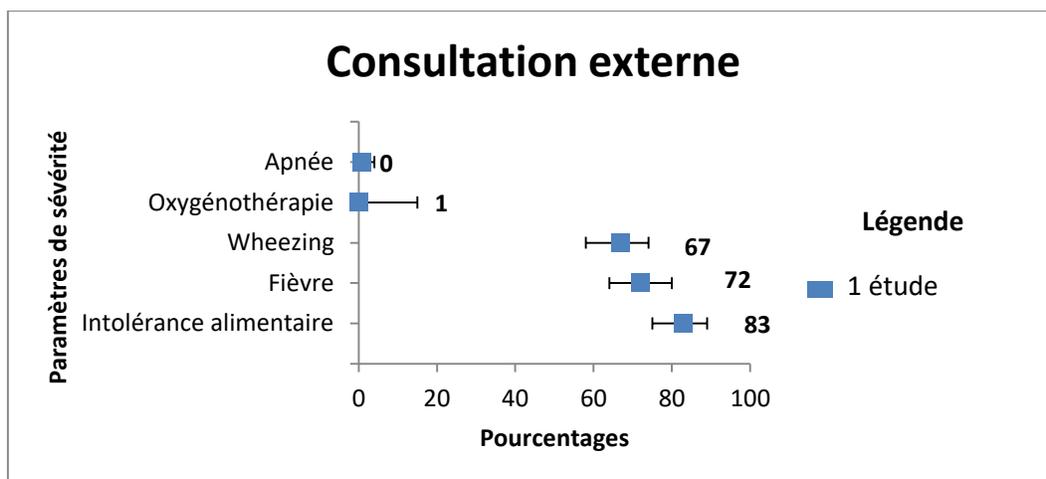


Figure 12. Pourcentages et intervalle de confiance à 95% chez les enfants vus en consultation externe

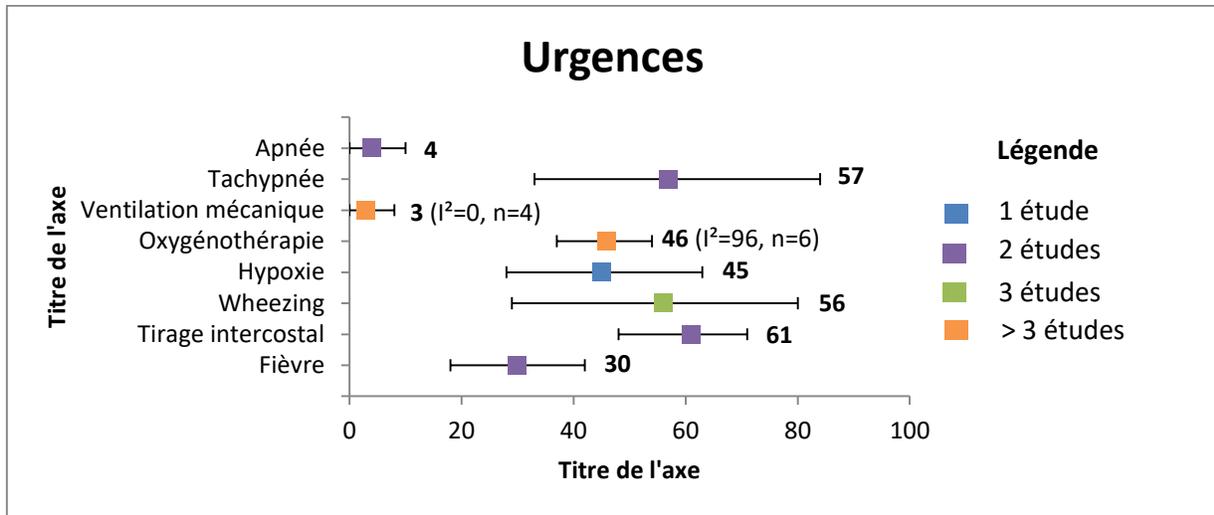


Figure 13. Pourcentages poolés et intervalle de confiance à 95 % (si > 2 études pour un paramètre) ou non (si une étude) chez les enfants vus aux urgences avec l'hétérogénéité I^2 et le nombre d'articles inclus (si > 3 études pour un paramètre)

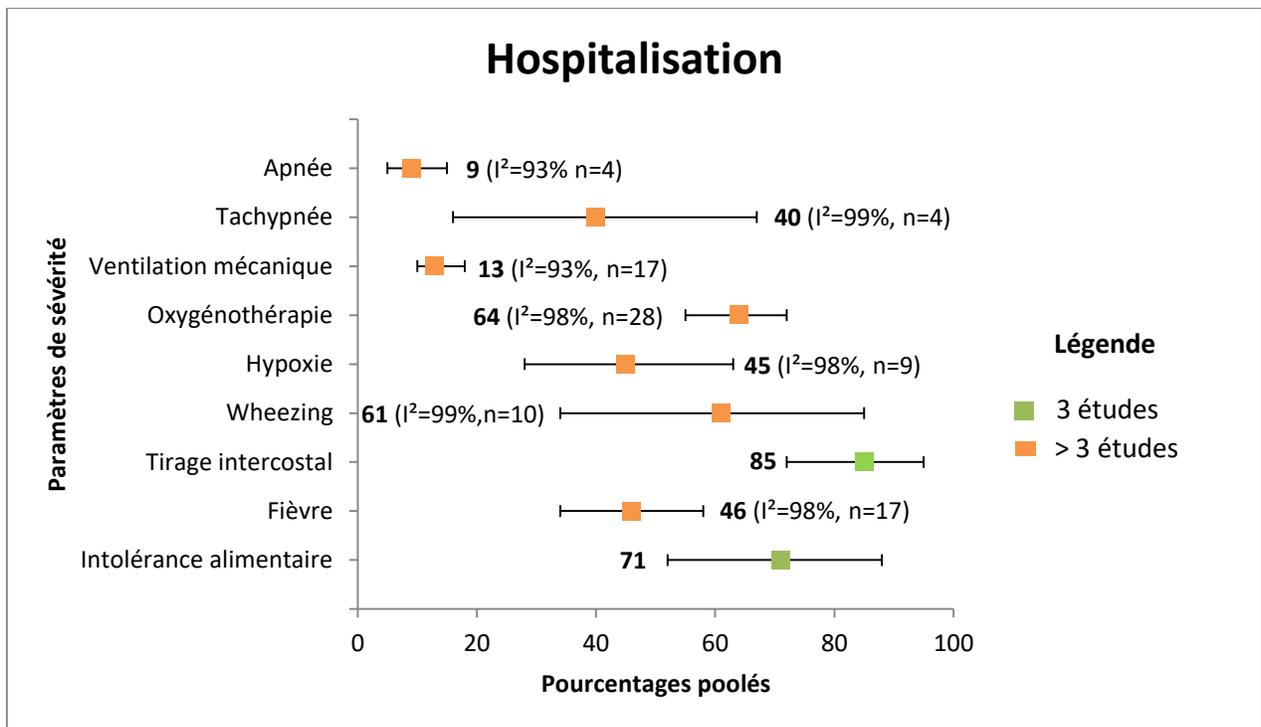
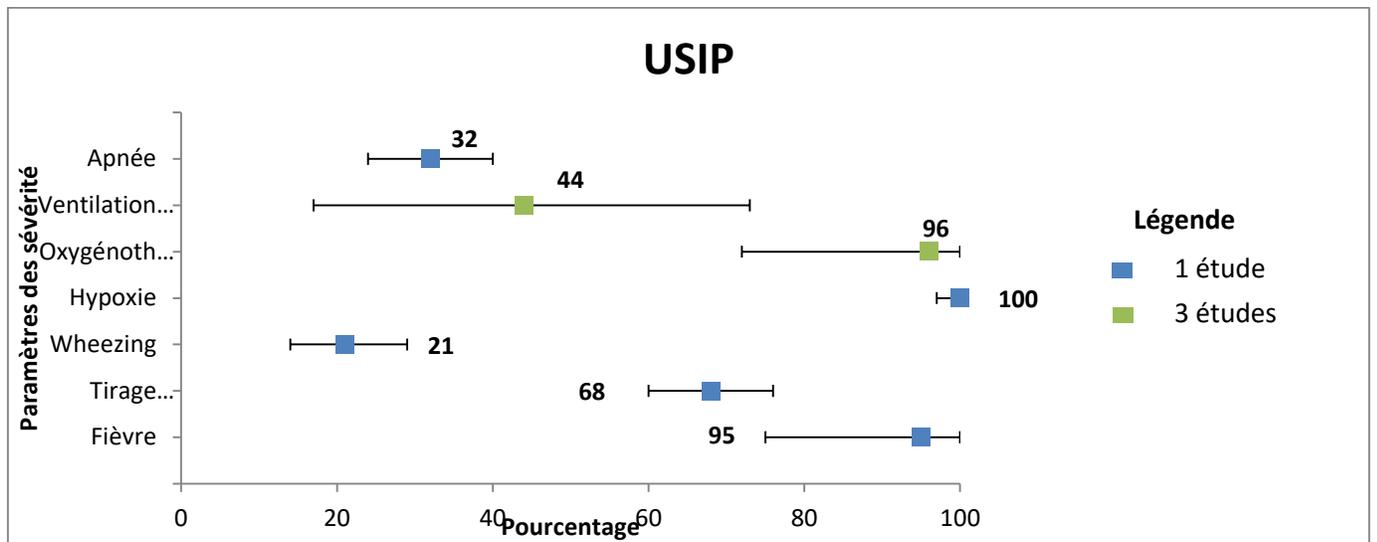


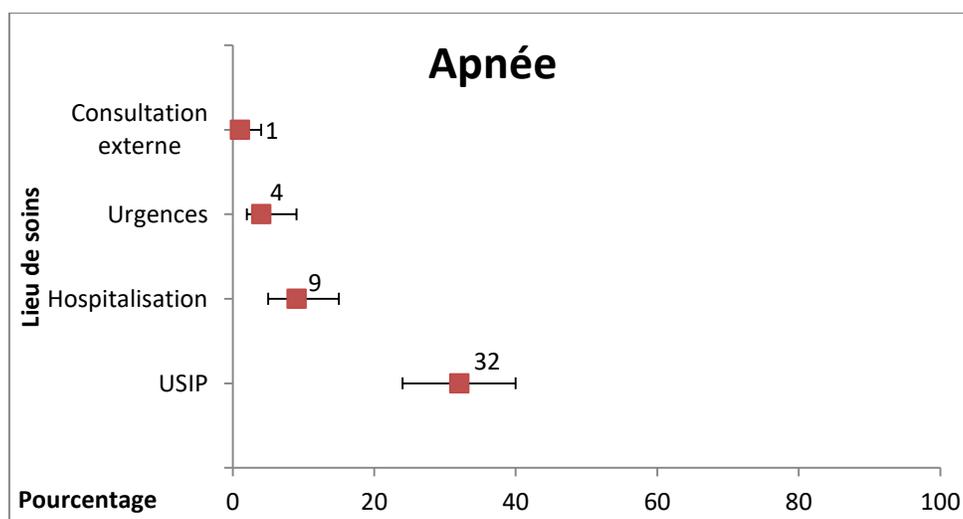
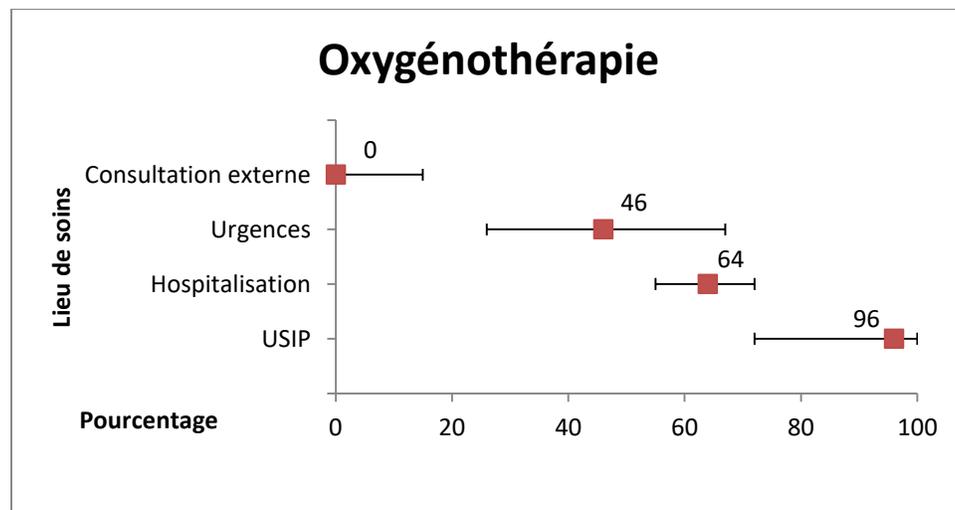
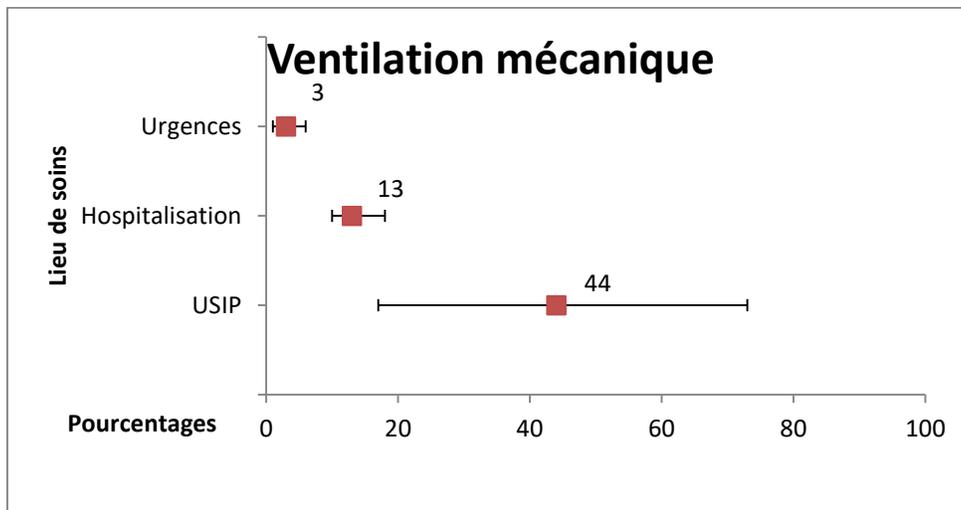
Figure 14. Pourcentages poolés et intervalle de confiance à 95 % chez les enfants hospitalisés avec l'hétérogénéité I^2 et le nombre d'articles inclus (si > 3 études pour un paramètre)

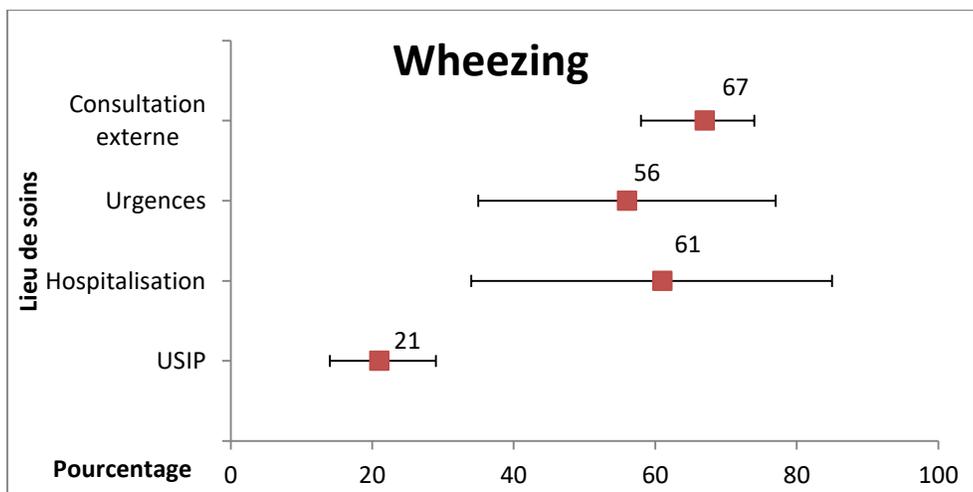
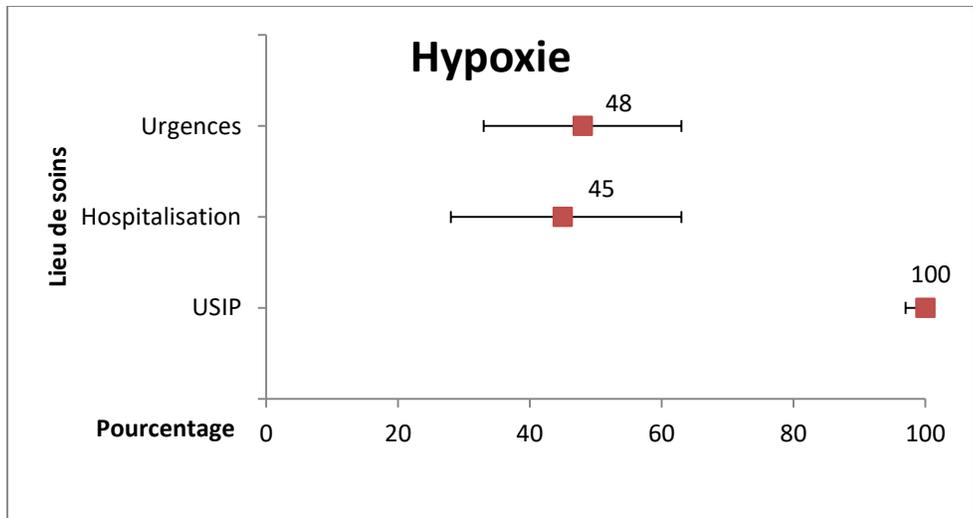
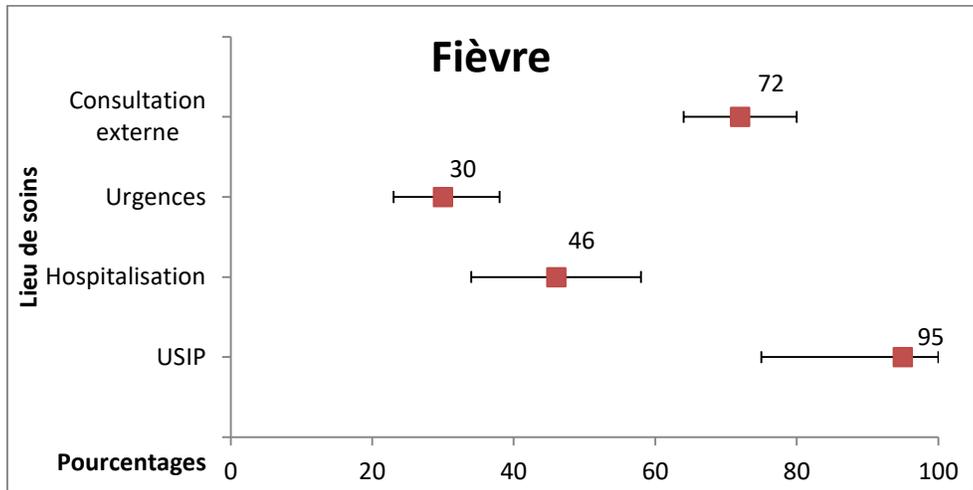


Figures 15. Pourcentages poolés et intervalle de confiance à 95 % (si > 2 études pour un paramètre) ou non (si une étude) chez les enfants admis à l'USIP

4.2.2 Pourcentage des paramètres dans les différents lieux de soins par paramètre

Quatre paramètres montrent une augmentation de pourcentages corrélée avec la sévérité des lieux de soins, soit consultation externe < urgences < hospitalisation < USIP : l'apnée, l'utilisation de ventilation mécanique, l'oxygénothérapie et l'hypoxie (augmentation USIP par rapport à hospitalisation/urgences). Ces quatre paramètres sont liés à un manque d'oxygène. Au contraire, le wheezing ne semblent pas être associé à un pourcentage plus élevé d'hospitalisation et d'admission aux USIP. Cependant les pourcentages en hospitalisation pour ce paramètre étaient très hétérogènes, allant de 10 % à 100% (Figure 16).





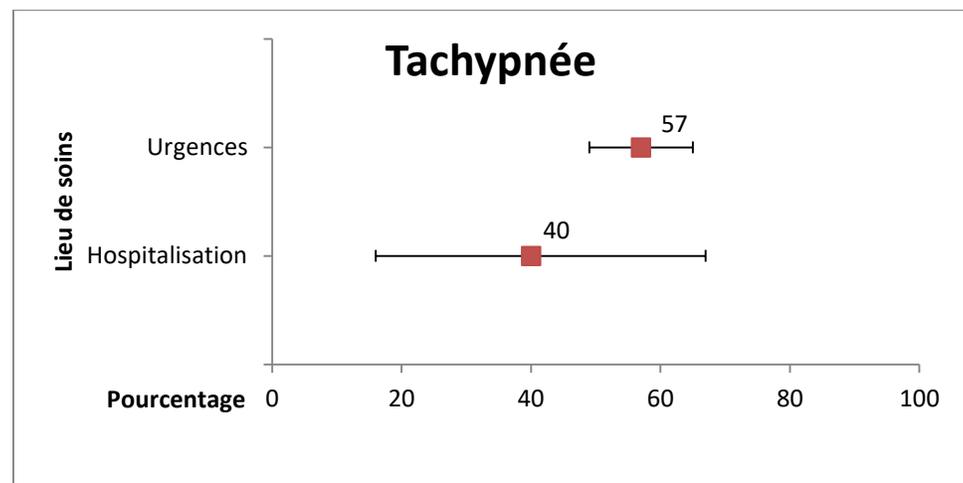
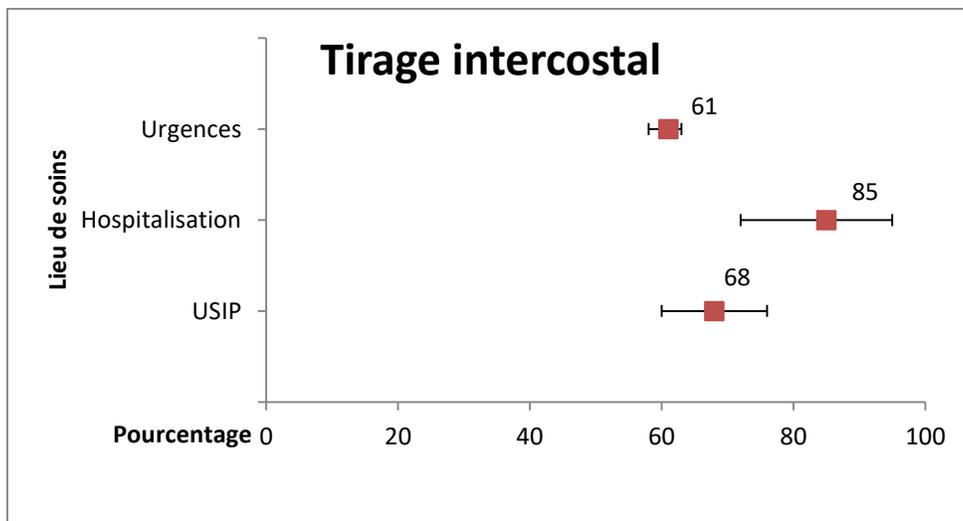
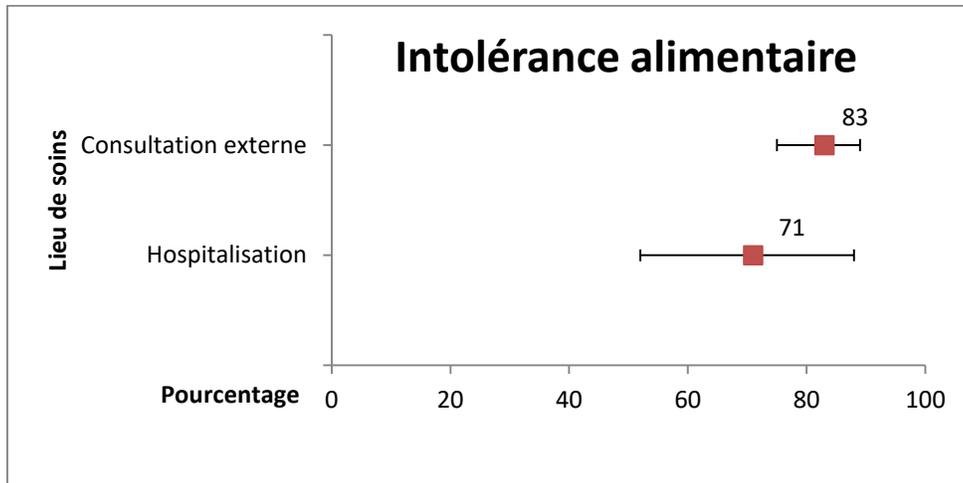


Figure 16. Pourcentages avec l'intervalle de confiance à 95% dans les différents lieux de soins selon les paramètres.

4.3 Analyse de sous-groupe

4.3.1 Résultats des analyses de sous-groupe

En raison de l'hétérogénéité des résultats, 3 analyses de sous-groupes ont été effectuées : par type de population, par pays, par définition de cas (Tableau 13).

Les analyses n'ont été réalisées que sur les études réalisées chez les enfants hospitalisés car c'est le seul lieu de soins dans lequel il y avait suffisamment de données disponibles.

L'analyse de sous-groupes par définition de cas ne diminue pas l'hétérogénéité I^2 de chaque sous-groupe et ne semble pas expliquer l'hétérogénéité des résultats. Pour le paramètre fièvre, l'analyse par sous-groupe augmente l'incertitude exprimée par l'intervalle de confiance : l'IC 95 % est plus large dans les différents sous-groupes que pour l'estimation globale.

L'analyse de sous-groupes par type de population ne permet de diminuer l'hétérogénéité que pour certains sous-groupes. De plus, aucune tendance claire ne se dégage : il n'y a pas un sous-groupe dans lequel il y a des pourcentages plus élevés ou plus faibles pour tous les paramètres.

En revanche, l'analyse par pays permet de diminuer l'hétérogénéité pour la plupart des paramètres dans chaque sous-groupe et des tendances se dégagent pour certains pays.

Tableau 13. Analyses de sous-groupes : Pourcentages poolés pour les neuf paramètres selon le type de population (a), le pays (b) ou la définition de cas (c)

(a)	Apnée			Fièvre			Intolérance alimentaire			Hypoxie			Apport oxygène		
	n ^a	% ^b	IC 95% ^c	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Résultats analyse principale	3	8,0	3,6 – 14,0	17	46,2	34,5 – 58,0	3	71,4	51,9 – 87,6	9	45,2	27,8 – 63,3	30	63,8	54,9 – 72,1
Tous les enfants	2	10,0	18,1 – 80,1	11	48,2	31,9 – 64,6	2	78,8	65,9 – 89,4	6	53,4	26,3 – 79,4	11	59,1	43,4 – 73,9
Enfants sains nés à terme	1	4,1	1,0 – 9,3	2	51,1	30,6 – 71,4				1	32,8	17,9 – 49,8	10	59,9	44,6 – 74,2
Enfants sains prématurés													3	60,0	29,2 – 86,9
Enfants sains				4	38,2	21,7 – 56,3	1	52,9	36,5 – 68,9	2	26,1	21,7 – 30,8	8	72,1	57,3 – 84,8

^a Nombre d'articles inclus dans l'analyse

^b Pourcentage poolé estimé

^c Intervalle de confiance à 95% du pourcentage

(a)	Tirage intercostal			Tachypnée			Ventilation mécanique			Wheezing		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Résultats analyse principale	3	85,1	71,7 – 94,9	4	39,8	15,8 – 66,8	20	12,8	9,3 – 16,8	10	60,9	33,7 – 85,0
Tous les enfants	1	78,2	76,1 – 80,1	2	27,5	0,7 – 72,6	4	6,8	4,5 – 9,6	6	49,3	21,9 – 77,0
Enfants sains nés à terme	1	92,4	85,8 – 97,0	1	79,7	64,3 – 91,6	7	11,4	5,3 – 19,5	1	75,5	63,7 – 82,3
Enfants sains prématurés							4	10,9	6,3 – 16,4			
Enfants sains	2	53,3	8,1 – 95,1	1	28,6	24,0 – 33,5	7	19,7	12,3 – 28,3	3	78,1	24,1 – 99,3
Enfants prématurés							1	26,7	16,2 – 38,8			

(b)	Apnée			Fièvre			Intolérance alimentaire			Hypoxie			Apport oxygène		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Résultats analyse principale	3	8,0	3,6 – 14,0	17	46,2	34,5 – 58,0	3	71,4	51,9 – 87,6	9	45,2	27,8 – 63,3	30	63,8	54,9 – 72,1
Etats-Unis	1	4,1	1,0 – 9,3	2	50,0	26,6 – 73,5				1	28,1	9,5 – 51,8	15	67,4	60,8 – 73,7
Canada	1	14,0	11,0 – 17,3	1	70,0	65,7 – 74,1	1	83,6	80,1 – 86,9				2	86,7	63,8 – 99,0
Italie				1	40,6	26,5 – 55,6	1	52,9	36,5 – 68,9				4	43,8	28,4 – 59,8
Pays-Bas				2	44,9	34,0 – 55,9	1	71,0	57,8 – 82,6	1	36,6	25,0 – 49,1	5	71,8	59,7 – 82,5
Espagne				4	57,8	41,6 – 73,2				3	69,5	61,4 – 77,1	3	71,9	61,3 – 81,3
Chine				4	24,1	12,3 – 38,4				2	39,0	14,7 – 66,6	2	18,0	15,9 – 20,2

(b)	Tirage intercostal			Tachypnée			Ventilation mécanique			Wheezing		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Résultats analyse principale	3	85,1	71,7 – 94,9	4	39,8	15,8 – 66,8	20	12,8	9,3 – 16,8	10	60,9	33,7 – 85,0
Etats-Unis	2	88,6	75,3 – 97,2				12	14,2	8,7 – 20,8	2	71,7	62,6 – 79,9
Canada										1	92,1	89,5 – 94,4
Italie	1	28,2	20,9 – 36,1				1	1,5	1,3 – 12,4	2	39,9	24,6 – 56,3
Pays-Bas				1	79,7	64,3 – 91,6	4	24,1	15,5 – 33,9			
Espagne							2	7,6	3,3 – 13,4	1	93,6	88,1 – 97,5
Chine				3	27,9	7,0 – 55,9	1	4,5	2,6 – 6,9	4	46,6	10,1 – 85,5

(c)	Apnée			Fièvre			Intolérance alimentaire			Hypoxie			Apport oxygène		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Résultats analyse principale	3	8,0	3,6 – 14,0	17	46,2	34,5 – 58,0	3	71,4	51,9 – 87,6	9	45,2	27,8 – 63,3	30	63,8	54,9 – 72,1
Bronchiolites	1	6,8	5,7 – 8,1	7	41,9	32,1 – 52,1	1	52,9	36,5 – 68,9	5	37,0	18,6 – 57,5	9	56,6	45,6 – 67,4
IRA	1	14,0	11,0 – 17,3	2	54,3	23,8 – 83,0	1	83,6	80,1 – 86,9	1	53,6	42,9 – 64,2	2	46,8	2,0 – 95,7
Virologie	1	4,1	1,0 – 9,3	3	57,9	27,2 – 85,5				1	32,8	17,9 – 49,8	10	68,6	59,6 – 77,0
IRB				2	31,1	13,0 – 52,9	1	71,0	57,8 – 82,6				9	61,0	36,1 – 83,1
Pneumonie										1	72,1	63,0 – 80,3			

(c)	Tirage intercostal			Tachypnée			Ventilation mécanique			Wheezing		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Résultats analyse principale	3	85,1	71,7 – 94,9	4	39,8	15,8 – 66,8				10	60,9	33,7 – 85,0
Bronchiolites	3	62,3	23,7 – 93,4	1	28,6	24,0 – 33,5	6	10,5	6,7 – 15,1			
Virologie	1	92,4	85,8 – 97,0	1	79,7	64,3 – 91,6	10	16,6	10,3 – 23,9			
IRB				1	50,6	45,3 – 55,8	6	10,6	3,0 – 22,0			

4.3.2 Analyse de sous-groupe par pays en hospitalisation

Afin d'étudier les tendances par pays, les pourcentages combinés pour chaque paramètre selon les pays ont été représentés graphiquement.

En Chine et en Italie, les pourcentages retrouvés pour les paramètres en hospitalisation sont faibles, avec des pourcentages $< 50\%$ pour tous les paramètres. Cela sous-entend que potentiellement, des facteurs autres que ceux étudiés ici expliquent l'hospitalisation des enfants dans ce pays. En Chine, les pourcentages variaient beaucoup en ce qui concerne la présence de wheezing, allant de 10% pour une étude à 100% pour une autre étude (Figure 17).

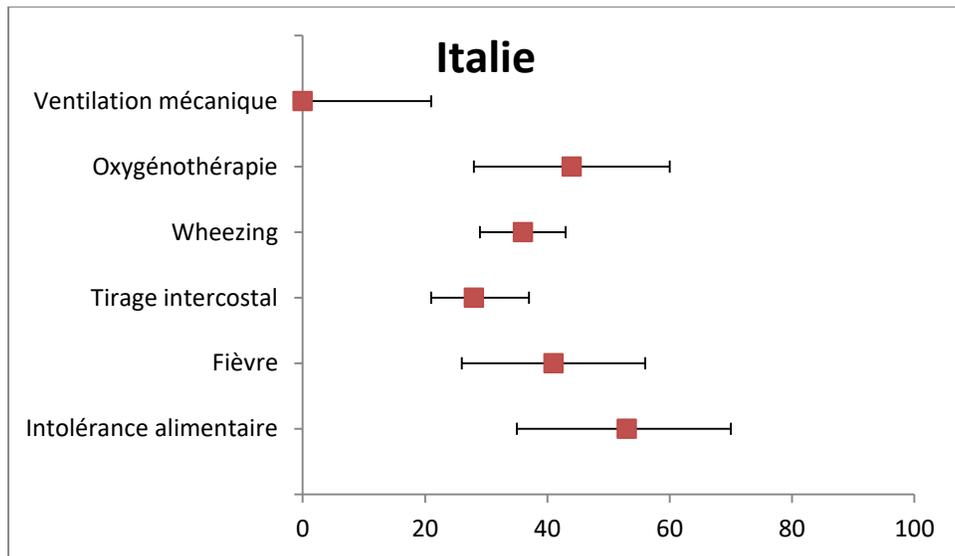
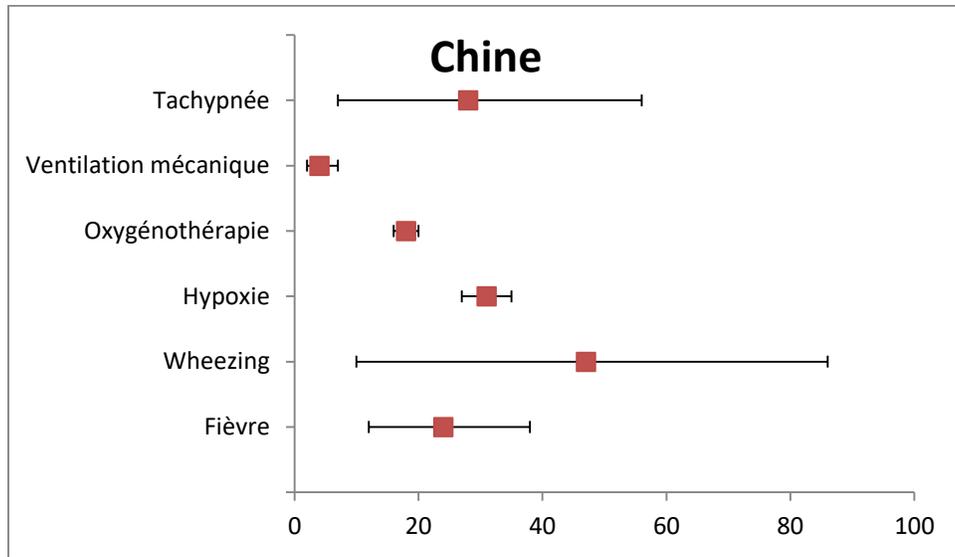


Figure 17. Pourcentages avec intervalle de confiance à 95 % des neuf paramètres chez les enfants hospitalisés dans les études réalisées en Chine et Italie

En revanche, au Canada et en Espagne, les pourcentages sont beaucoup plus élevés (> 50 %) pour la plupart des paramètres, exceptés pour la mise sous ventilation mécanique ou la présence d'apnée (Figure 18).

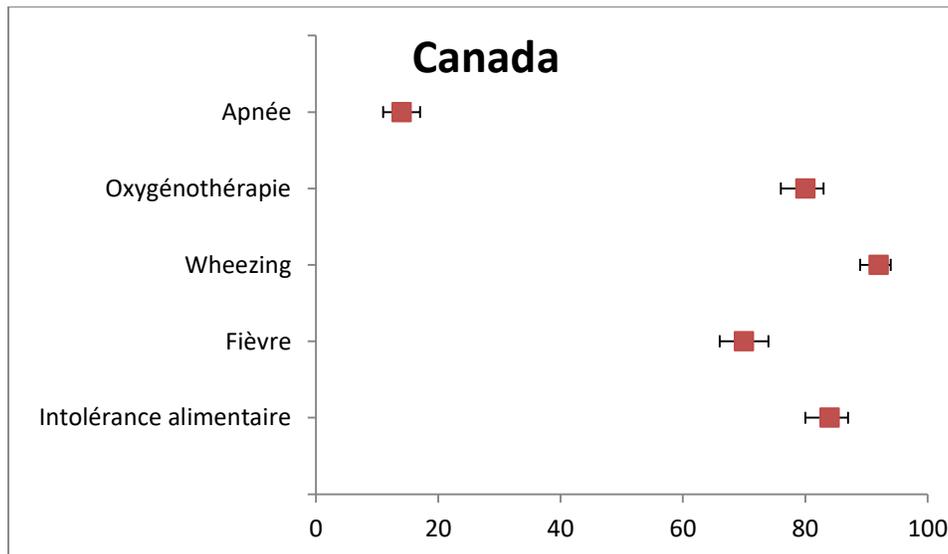
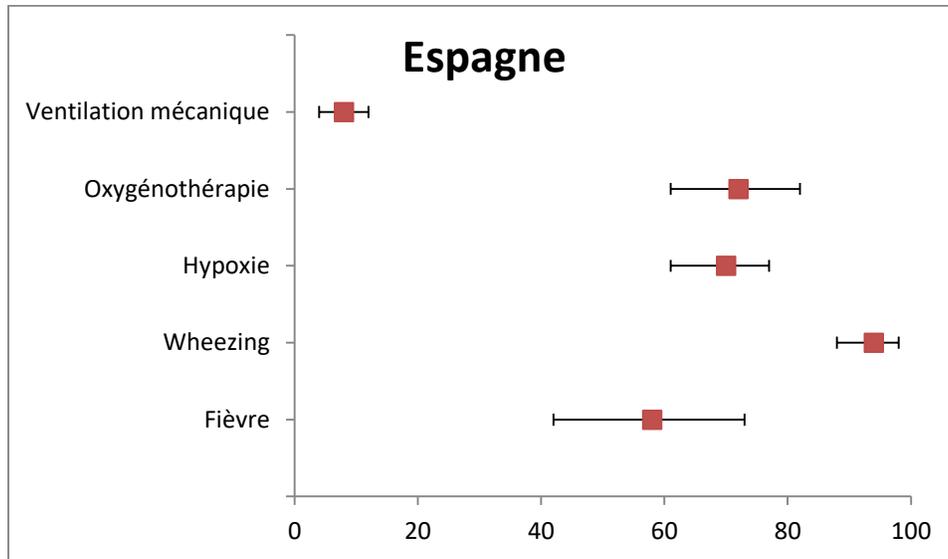
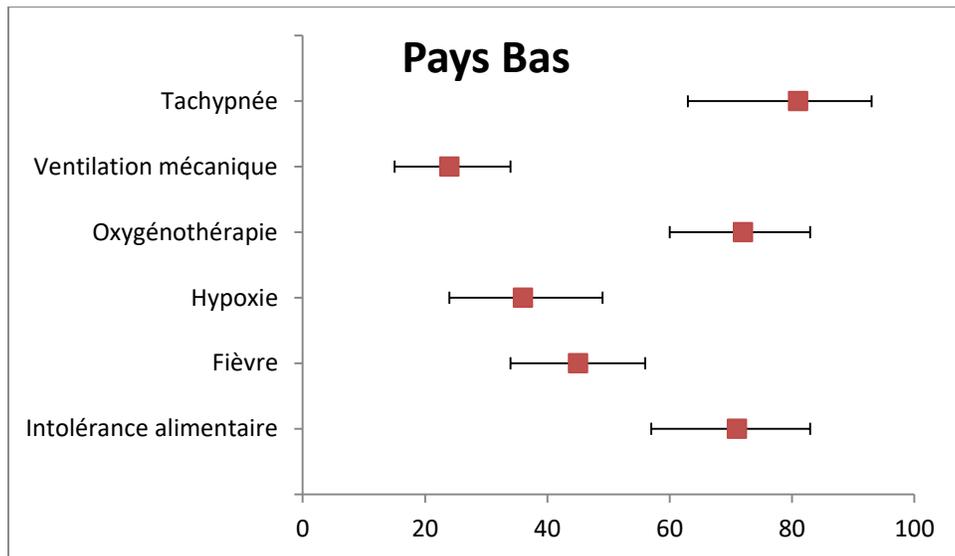
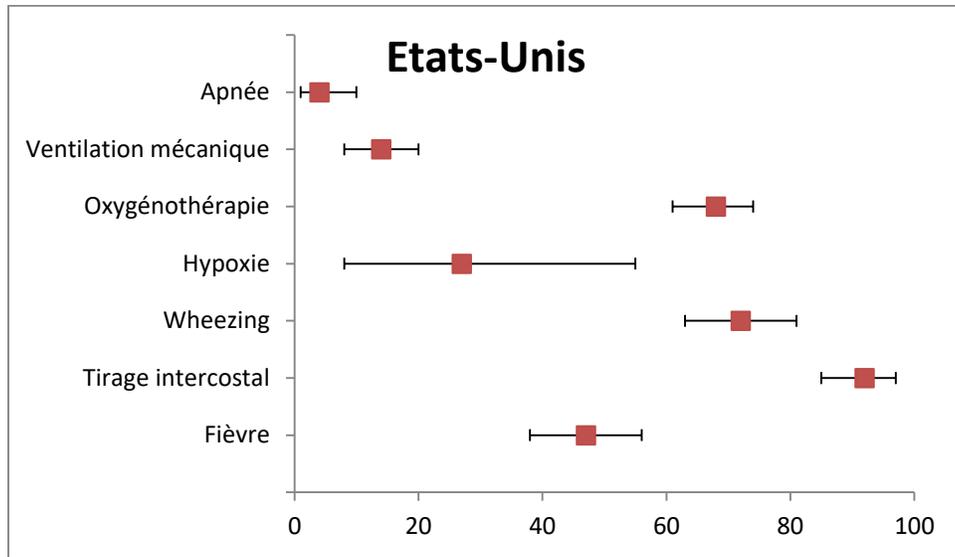


Figure 18. Pourcentages avec intervalle de confiance à 95 % des neuf paramètres chez les enfants hospitalisés dans les études réalisées en Espagne et au Canada

Enfin, pour les Etats-Unis et les Pays-Bas, les pourcentages selon les paramètres varient grandement, de 24 à 81 % pour les Pays-Bas et de 4 à 92 % pour les Etats-Unis (Figure 19).



Figures 19. Pourcentages avec intervalle de confiance à 95 % des neuf paramètres chez les enfants hospitalisés dans les études réalisées aux Etats-Unis et aux Pays-Bas

4.4 Analyse de sensibilité

4.4.1 Analyse de sensibilité par pays

Pour rappel, les pourcentages représentent le nombre d'enfants présentant le paramètre étudié parmi tous les enfants atteints d'infections à VRS.

Les pourcentages des différents paramètres étant faibles dans les études réalisées en Chine, lorsque l'on exclut les études de ce pays, les pourcentages combinés augmentent pour chaque

paramètre. Cela est particulièrement constaté pour le paramètre fièvre, dont le pourcentage d'enfants passe de 46,2 % retrouvée à 54,1 % ou le wheezing dont le pourcentage passe de 60,9 % à 70,6 %.

Les autres analyses confirment également les résultats retrouvés dans les analyses de sous-groupe : les pourcentages combinés pour chaque paramètre diminuent légèrement lorsque les études du Canada ou de l'Espagne sont exclues tandis qu'ils augmentent quand ce sont les études de l'Espagne qui sont exclues (Tableau 14).

Tableau 14. Analyse de sensibilité : pourcentages poolés des neuf paramètres, en hospitalisation, en fonction des pays.

	Apnée			Fièvre			Intolérance alimentaire			Hypoxie			Apport oxygène		
	n ^a	% ^b	IC 95% ^c	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Résultats analyse principale	3	8,0	3,6 – 14,0	17	46,2	34,5 – 58,0	3	71,4	51,9 – 87,6	9	45,2	27,8 – 63,3	30	63,8	54,9 – 72,1
Sans Canada	2	6,4	5,3 – 7,6	16	44,6	33,5 – 55,9	2	64,1	53,3 – 74,2				28	61,4	52,9 – 69,7
Sans Chine				13	54,1	44,2 – 63,8				7	46,9	21,8 – 72,9	28	66,5	60,1 – 72,6
Sans Italie				14	47,6	33,9 – 61,6	2	82,9	79,4 – 86,1				26	65,6	56,6 – 74,1
Sans Espagne				13	42,6	29,6 – 56,2				6	31,6	20,7 – 43,7	27	62,3	53,2 – 71,0
Sans les Pays-Bas				15	46,3	33,8 – 59,0	2	82,3	78,8 – 85,7	7	47,6	27,3 – 68,2	25	61,7	52,4 – 70,6
Sans les Etats-Unis	2	8,1	7,0 – 9,2	15	45,6	33,2 – 58,4				8	47,2	28,6 – 66,2	18	59,1	44,2 – 73,2

^a Nombre d'articles inclus dans l'analyse

^b Pourcentage poolé estimé

^c Intervalle de confiance à 95% du pourcentage

	Tirage intercostal			Tachypnée			Ventilation mécanique			Wheezing		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Résultats analyse principale	3	85,1	71,7 – 94,9	4	39,8	15,8 – 66,8	20	12,8	9,3 – 16,8	10	60,9	33,7 – 85,0
Sans Canada										9	56,5	29,3 – 81,8
Sans Chine				1	80,7	62,5 – 92,6	19	13,6	9,9 – 17,7	6	70,6	43,9 – 91,5
Sans Italie							19	13,5	10,0 – 17,4	8	65,7	34,2 – 91,0
Sans Espagne							18	13,7	10,0 – 17,9	9	56,2	28,0 – 82,4
Sans les Pays-Bas				3	27,8	6,9 – 56,0	16	10,5	7,4 – 13,9			
Sans les Etats-Unis	1	78,2	76,1 – 80,2				11	12,5	7,2 – 19,0	8	59,1	28,7 – 86,1

4.4.2 Analyse de sensibilité selon l'évaluation de la qualité des études

La moitié (27 sur 54) des études ont été notées de bonne qualité. Cela est principalement expliqué par le fait que beaucoup d'études n'avaient pas comme objectif de décrire la sévérité de la maladie chez les enfants infectés par le VRS. Par conséquent, le schéma de l'étude n'était pas forcément adapté pour décrire les différents paramètres de sévérité chez des enfants représentatifs de la population générale. La période de recrutement était parfois courte, ne couvrant qu'une partie de la saison des infections à VRS ou ne recrutant que peu d'enfants. La mesure ou la définition des paramètres n'étaient pas non plus beaucoup décrites dans ces études.

Selon l'inclusion des études de moins bonne qualité ou non dans l'analyse, les pourcentages varient légèrement pour la fièvre (46,2 % vs 48,6 %) allant jusqu'à varier d'environ 5% pour l'hypoxie, l'oxygénothérapie, la tachypnée ou le tirage intercostal (Tableau 15). Le pourcentage de mise sous ventilation mécanique est quant à lui divisé environ par deux (12,8 % vs 7,7 %).

Tableau 15. Analyse des pourcentages poolés avec tous les articles inclus (n=54) ou avec les articles notés de bonne qualité seulement (n=27), en hospitalisation

Paramètres de sévérité	Tous les articles n= 54				Articles de bonne qualité n= 27			
	N ^a	n ^b	% ^c	IC 95% ^d	N	n	%	IC 95%
Apnée	3	2308	8,0	3,6 – 14,0	3	2308	8,0	3,6 – 14,0
Fièvre	17	4188	46,2	34,5 – 58,0	11	2760	48,6	31,1 – 66,4
Intolérance alimentaire	3	543	71,4	51,9 – 87,6	2	509	82,9	79,4 – 86,08
Hypoxie	9	2581	45,2	27,8 – 63,3	5	2114	51,7	21,0 – 81,6
Oxygénothérapie	30	6923	63,8	54,9 – 72,1	15	5126	59,9	49,6 – 69,8
Tachypnée	4	1631	39,8	15,8 – 66,8	3	1288	44,3	9,5 – 82,7
Tirage intercostal	3	1745	85,1	71,7 – 94,9	2	1729	79,2	77,2 – 81,1
Ventilation mécanique	20	6734	12,8	9,3 – 16,8	7	5474	7,7	5,5 -10,1
Wheezing	10	3292	60,9	33,7 – 85,0	5	1902	63,1	25,8 – 93,0

^a Nombre d'article inclus dans l'analyse

^b Nombre d'effectifs inclus dans l'analyse

^c Pourcentage poolé estimé

^d Intervalle de confiance à 95% du pourcentage combiné

5. Discussion

5.1 Synthèse des résultats

Sur les 54 articles identifiés et analysés, 21 études ont été menées aux États-Unis, 38 en milieu hospitalier, et 37 étaient des études prospectives. De plus, l'oxygénothérapie et la mise sous ventilation mécanique étaient étudiées dans 40 et 26 articles respectivement.

En consultation externe, l'intolérance alimentaire (83 %) et la fièvre (72 %) sont les paramètres les plus retrouvés. Si l'intolérance alimentaire est également un facteur retrouvé en hospitalisation (71%), ce n'est pas le cas pour la fièvre qui est retrouvée chez 30 % des enfants aux urgences et 46% des enfants en hospitalisation (pourcentage poolé).

En ce qui concerne la présence de tirage intercostal, cela semble être un critère justifiant une visite aux urgences ou l'hospitalisation avec respectivement 61% et 85 % des enfants présentant ce signe (pourcentages poolés).

Enfin, les enfants hospitalisés ou en soins intensifs semblent être les enfants nécessitant des soins liés à un manque d'oxygène en comparaison avec les enfants vus aux urgences et en consultation externe : l'oxygénothérapie est réalisée chez 64 % des enfants hospitalisés et 96 % des enfants en USIP tandis que la mise sous ventilation mécanique est retrouvée chez 13 % des enfants hospitalisés et 44 % des enfants admis en soins intensifs (pourcentages poolés).

Les analyses de sous-groupe ont, quant à elles, mis en évidence une variation des pourcentages selon les pays plutôt que selon la définition de cas ou le type de population.

5.2 Comparaison avec la littérature

Devant le manque de données « hors hospitalisation », la comparaison de la proportion d'enfants avec les différents paramètres dans les différents lieux de soins est donc difficile. Deux études incluses dans cette méta-analyse étudiaient les paramètres de sévérité des enfants dans deux lieux de soin différents.

Une étude a été effectuée au Canada et compare des enfants de moins de trois ans avec des infections à VRS hospitalisés à des enfants vus en consultation externe dans une clinique (102). Les paramètres ont été recueillis et mesurés de la même manière dans les deux lieux de soins. Comparativement aux enfants vus en consultation, les enfants hospitalisés sont plus atteints de

wheezing (92,2 % vs 66,7 %), d'apnée (0,7 % vs 13,9 %) ou d'une augmentation du travail respiratoire (93,7 % vs 27,0 %). Les paramètres plus souvent retrouvés chez les enfants en consultation concernent plutôt les voies respiratoires hautes avec une proportion plus élevée d'enfants présentant une rhinorrhée (99,3 % vs 75,6 %) ou une otalgie (28,4 % vs 19,1 %). La perte d'appétit, la fièvre et la toux sont retrouvées identiquement dans les deux lieux avec des pourcentages d'environ 83 %, 72% et 98 % des cas. Les différences ou non de proportions dans les deux lieux de soins ne sont donc pas liées ici au pays où a été réalisée l'étude ni à la mesure des paramètres.

Une autre étude réalisée aux Etats-Unis sur des enfants de moins de deux ans avec des infections à VRS a comparé les enfants venant aux urgences puis rentrant par la suite chez eux aux enfants hospitalisés suite à leur passage aux urgences (103). Sur 79 enfants consultés aux urgences, 52 % ont été hospitalisés. Les enfants hospitalisés avaient en moyenne une respiration et un rythme de battements de cœur plus rapide que les enfants non hospitalisés. La saturation en oxygène était également plus basse pour les enfants hospitalisés tandis que des signes de tirage intercostal étaient plus fréquemment retrouvés. La température corporelle était en revanche identique dans les deux populations.

D'autres méta-analyses ont également étudiées la sévérité d'autres maladies infectieuses. C'est le cas d'une étude qui compare la sévérité de la maladie du norovirus et du rotavirus à l'aide d'une échelle de sévérité (154), le Vesikari score. L'hétérogénéité retrouvée entre les études étaient également élevée ($I^2 > 95\%$). Il est à noter que plusieurs versions du score (version originale ou version modifiée) ont été utilisées selon les études. En ce qui concerne les infections à VRS, il n'était pas possible de réaliser cette méta-analyse sur les résultats de score de sévérité car il n'en existe pas un de référence : les scores utilisés diffèrent selon les pays, les lieux de soins ou les pratiques de prise en charge dans chaque établissement.

5.3 Forces

Cette revue de la littérature et méta-analyse est la première à se porter sur les paramètres de sévérité des infections respiratoires basses liées au VRS chez les enfants. Cela a permis de faire un état des lieux des paramètres étudiées, leurs définitions et de mettre en évidence des pourcentages qui diffèrent selon les études.

La moitié des études avaient une évaluation de la qualité qualifiée de bonne. L'analyse de sensibilité a permis de montrer que, mis à part pour la mise sous ventilation mécanique ou

l'intolérance alimentaire, les pourcentages des différents paramètres ne varient pas drastiquement. De plus, en raison de la perte d'effectifs, il y a une perte de puissance avec des intervalles de confiance plus larges. La qualité des études n'a donc pas un grand impact globalement sur les résultats.

Les analyses de sous-groupe et de sensibilité ont permis d'explorer l'hétérogénéité élevée retrouvée dans les résultats dans le lieu de soins en hospitalisation. L'hétérogénéité diminue si l'on prend en compte les pays comme le montre l'analyse de sous-groupe par pays. Cela est confirmé par l'analyse de sensibilité qui montre bien qu'en enlevant certains pays, comme la Chine, les pourcentages varient. L'hétérogénéité diminue également avec le type de population. Le fait d'avoir des populations hétérogènes, avec des pourcentages différents selon les études d'enfants prématurés, avec ou sans comorbidités, a pu jouer un rôle dans l'hétérogénéité retrouvée. Cependant, seule une tendance selon les pays est retrouvée.

L'analyse de sous-groupes selon les différentes définitions de cas utilisées pour recruter les enfants ne permet pas de diminuer l'hétérogénéité des résultats. Le choix de la définition de cas utilisée pour recruter les enfants (i.e. IRA, IRB, bronchiolite ...) n'a au final pas d'impact sur les paramètres de sévérité.

L'équation de recherche était élargie permettant l'identification de nombreux articles étudiant les paramètres cliniques, même dans des études de petite taille d'échantillon.

Au-delà de la recherche élargie, la force de cette étude repose sur l'inclusion d'articles se basant sur des infections à VRS confirmées avec des données virologiques, limitant ainsi les biais de classement.

5.4 Limites

Cette étude comporte également plusieurs limitations.

Le nombre d'articles sélectionnés dans les différents lieux de soins était déséquilibré. La plupart des études se sont déroulées à l'hôpital sur des enfants hospitalisés, quelques-unes aux urgences et seulement deux études ont été réalisées sur des enfants vus en consultation externe. De plus, aucune donnée n'était disponible sur les enfants consultant un médecin généraliste. Le manque d'études provenant d'enfants non hospitalisés rend l'interprétation des résultats difficile sur les différences ou non des paramètres selon les différents lieux de prise en charge.

Le nombre d'articles sélectionnés pour chaque paramètre est également différent, avec très peu de données disponibles sur l'intolérance alimentaire ou la tachypnée, contrairement à l'oxygénothérapie ou la mise sous ventilation mécanique. Ce déséquilibre entre le nombre d'articles décrivant les paramètres complique également la comparaison entre les paramètres dans chaque lieu de soins.

Les résultats de l'analyse principale évaluant la proportion de neuf paramètres représentatifs de la sévérité de la maladie selon les lieux de soins sont hétérogènes. Cela est démontré par le calcul du I^2 qui est dans la majorité des cas supérieur à 90 %.

Les définitions de cas et les définitions des paramètres de sévérité utilisés étaient hétérogènes et non standardisées, excepté la tachypnée qui est définie par l'OMS. Cette absence de standardisation de mesures et de définitions des paramètres de sévérité pourrait expliquer en partie l'hétérogénéité retrouvée tout comme le pays dans lequel a été réalisé l'étude. L'accès aux soins liés au statut socio-économique ou les différences dans les prises en charge ont pu également influencer l'hétérogénéité retrouvée.

Enfin, la réalisation de l'analyse par groupe d'âge n'était pas possible car la plupart des études n'étudiaient pas des sous-groupes d'âge : par exemple les observations portaient sur les enfants de moins de 2 ans et non sur les enfants de 0-6 mois, 6-12 mois, 12-24 mois.

5.5 Conclusion

Cette revue de la littérature systématique a permis de faire un état des lieux sur les différentes définitions utilisées pour les définitions de cas et les paramètres évaluant la sévérité du VRS. L'impact de l'hétérogénéité de ces définitions est mis en lumière grâce à la méta-analyse qui retrouve une hétérogénéité importante des pourcentages combinés, rendant difficiles les comparaisons de proportion de ces paramètres entre les différents lieux de soins ou l'interprétation des résultats. Le peu de données dans les lieux de soins hors hospitalisation rend encore plus difficile la mise en évidence de paramètres prédictifs de ces lieux de soins.

L'hétérogénéité des résultats est également expliquée par des pourcentages différents selon les pays, avec de faibles pourcentages retrouvés en Chine tandis que les pourcentages sont beaucoup plus élevés au Canada.

Etant donné le contexte actuel, avec une recherche intense dans le domaine de la vaccination contre l'infection à VRS et beaucoup d'essais cliniques à venir, la standardisation

de la mesure des paramètres de sévérité dans les différents pays est primordiale afin de pouvoir comparer les effets des nouveaux vaccins sur la sévérité de la maladie.

De plus, afin de déterminer l'impact des vaccins sur la sévérité de la maladie dans les différents lieux de soins, il aurait été intéressant de déterminer les paramètres les plus fréquents pour chaque lieu. Cependant, de nouvelles études sont nécessaires afin de décrire précisément quels paramètres sont retrouvés chez les enfants infectés, par le VRS hors hospitalisation, selon plusieurs groupes d'âge. L'association entre la sévérité de la maladie et les utilisations de soins de santé dans les pays en voie de développement serait également un point intéressant à regarder dans le futur.

Bibliographie

1. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 5 févr 2009;360(6):588-98.
2. RSV in Older Adults and Adults with Chronic Medical Conditions - Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV) [En ligne]. 2018 [consulté le 10 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html>
3. Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, Melero JA, Langedijk AC, Horsley N, et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis*. oct 2018;18(10):e295-311.
4. Anderson LJ, Hierholzer JC, Tsou C, Hendry RM, Fernie BF, Stone Y, et al. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus strains with monoclonal antibodies. *J Infect Dis*. avr 1985;151(4):626-33.
5. Mufson MA, Orvell C, Rafnar B, Norrby E. Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. *J Gen Virol*. oct 1985;66 (Pt 10):2111-24.
6. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 sept 2001;33(6):792-6.
7. McNamara PS, Smyth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. *Br Med Bull*. 2002;61:13-28.
8. RSV | Symptoms and Care | Respiratory Syncytial Virus | CDC [En ligne]. 2018 [consulté le 10 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/rsv/about/symptoms.html>
9. Chartrand C, Tremblay N, Renaud C, Papenburg J. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. déc 2015;53(12):3738-49.
10. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1 juill 1956;92(3):544-9.
11. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA) isolation, properties and characterization. *Am J Epidemiol*. 1 nov 1957;66(3):281-90.
12. Chanock RM, Kim HW, Vargosko AJ, Deleva A, Johnson KM, Cumming C, et al. Respiratory syncytial virus. I. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. *JAMA*. 27 mai 1961;176:647-53.
13. Parrott RH, Vargosko AJ, Kim HW, Cumming C, Turner H, Huebner RJ, et al. Respiratory syncytial virus. II. Serologic studies over a 34-month period of children with

- bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases. *JAMA*. 27 mai 1961;176:653-7.
14. Kravetz HM, Knight V, Chanock RM, Morris JA, Johnson KM, Rifkind D, et al. Respiratory syncytial virus. III. Production of illness and clinical observations in adult volunteers. *JAMA*. 27 mai 1961;176:657-63.
 15. Johnson KM, Chanock RM, Rifkind D, Kravetz HM, Knight V. Respiratory syncytial virus. IV. Correlation of virus shedding, serologic response, and illness in adult volunteers. *JAMA*. 27 mai 1961;176:663-7.
 16. Hall CB, Geiman JM, Biggar R, Kotok DI, Hogan PM, Douglas GR. Respiratory syncytial virus infections within families. *N Engl J Med*. 19 févr 1976;294(8):414-9.
 17. Hall CB, Douglas RG, Geiman JM. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr*. juill 1976;89(1):11-5.
 18. Hall CB, Douglas RG, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun*. sept 1981;33(3):779-83.
 19. Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr*. juill 1981;99(1):100-3.
 20. Hall CB, Douglas RG, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. janv 1980;141(1):98-102.
 21. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1960. juin 1986;140(6):543-6.
 22. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med*. 8 mars 1979;300(10):530-4.
 23. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. févr 2009;94(2):99-103.
 24. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EAF, Bont L, Checchia PA, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther*. déc 2016;5(4):417-52.
 25. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Bont L, Checchia PA, Simões EAF, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. *Infect Dis Ther*. déc 2016;5(4):453-71.
 26. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EAF, Fauroux B, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther*. mars 2017;6(1):37-56.

27. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. déc 2015;5(2):020416.
28. Lloyd PC, May L, Hoffman D, Riegelman R, Simonsen L. The effect of birth month on the risk of respiratory syncytial virus hospitalization in the first year of life in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. juin 2014;33(6):e135-140.
29. Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R, Ellis J, Zhao H, Donati M, et al. Epidemiology of laboratory-confirmed respiratory syncytial virus infection in young children in England, 2010–2014: the importance of birth month. *Epidemiol Infect*. juill 2016;144(10):2049-56.
30. WHO | RSV surveillance case definitions [En ligne]. WHO. [consulté le 12 janv 2019]. Disponible sur : http://www.who.int/influenza/rsv/rsv_case_definition/en/
31. WHO | WHO Global RSV surveillance pilot - objectives [En ligne]. WHO. [consulté le 12 janv 2019]. Disponible sur : http://www.who.int/influenza/rsv/rsv_objectives/en/
32. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis*. 11 avr 2018;217(9):1356-64.
33. Broberg EK, Waris M, Johansen K, Snacken R, Penttinen P, Network EIS. Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016. *Eurosurveillance*. 1 févr 2018;23(5):17-00284.
34. RSV | Trends and Surveillance | Respiratory Syncytial Virus | CDC [En ligne]. 2018 [consulté le 12 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html>
35. Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, Van Caesele P, et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect*. oct 2007;135(7):1077-90.
36. Meerhoff TJ, Paget JW, Kimpen JL, Schellevis F. Variation of respiratory syncytial virus and the relation with meteorological factors in different winter seasons. *Pediatr Infect Dis J*. oct 2009;28(10):860-6.
37. du Prel J-B, Puppe W, Gröndahl B, Knuf M, Weigl JAI, Schaaff F, et al. Are meteorological parameters associated with acute respiratory tract infections? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 sept 2009;49(6):861-8.
38. 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 Lond Engl*. 2 sept 2017;390(10098):946-58.
39. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther*. sept 2016;5(3):271-98.

40. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. août 2013;132(2):e341-348.
41. Cromer D, van Hoek AJ, Newall AT, Pollard AJ, Jit M. Burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunisation strategies: a modelling and cost-effectiveness analysis for England. *Lancet Public Health*. août 2017;2(8):e367-74.
42. Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R, Warburton F, Ellis J, Pebody RG. Estimating the burden of respiratory syncytial virus (RSV) on respiratory hospital admissions in children less than five years of age in England, 2007-2012. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(2):122-9.
43. Cebey-López M, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martín-Torres N, Martín-Sánchez JM, Justicia-Grande A, et al. Bacteremia in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *PLOS ONE*. 12 févr 2016;11(2):e0146599.
44. Paul SP, Mukherjee A, McAllister T, Harvey MJ, Clayton BA, Turner PC. Respiratory-syncytial-virus- and rhinovirus-related bronchiolitis in children aged <2 years in an English district general hospital. *J Hosp Infect*. 1 août 2017;96(4):360-5.
45. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Úbeda-Sansano I, Alemán-Sánchez S, Pérez-Vilar S, Puig-Barberà J, et al. Population-based Analysis of Bronchiolitis Epidemiology in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. mars 2016;35(3):275-80.
46. Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez-Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):693-8.
47. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Hospitalization rates for human metapneumovirus infection among 0- to 3-year-olds in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. *Epidemiol Infect*. janv 2009;137(1):66-72.
48. Zuccotti G, Dilillo D, Zappa A, Galli E, Amendola A, Martinelli M, et al. Epidemiological and clinical features of respiratory viral infections in hospitalized children during the circulation of influenza virus A(H1N1) 2009. *Influenza Other Respir Viruses*. nov 2011;5(6):e528-534.
49. Cangiano G, Nenna R, Frassanito A, Evangelisti M, Nicolai A, Scagnolari C, et al. Bronchiolitis: Analysis of 10 consecutive epidemic seasons. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(12):1330-5.
50. Caracciolo S, Minini C, Colombrita D, Rossi D, Miglietti N, Vettore E, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease: virologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J*. mai 2008;27(5):406-12.
51. Canducci F, Debiaggi M, Sampaolo M, Marinozzi MC, Berrè S, Terulla C, et al. Two-year prospective study of single infections and co-infections by respiratory syncytial virus and viruses identified recently in infants with acute respiratory disease. *J Med Virol*. avr 2008;80(4):716-23.

52. Laurent C, Dugué AE, Brouard J, Nimal D, Dina J, Parienti J-J, et al. Viral epidemiology and severity of respiratory infections in infants in 2009: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. août 2012;31(8):827-31.
53. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. In very young infants severity of acute bronchiolitis depends on carried viruses. *PloS One*. 2009;4(2):e4596.
54. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. août 2012;166(8):700-6.
55. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 26 févr 2015;372(9):835-45.
56. Zhang Y, Yuan L, Zhang Y, Zhang X, Zheng M, Kyaw MH. Burden of respiratory syncytial virus infections in China: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. déc 2015;5(2):020417.
57. Parikh RC, McLaurin KK, Margulis AV, Mauskopf J, Ambrose CS, Pavilack M, et al. Chronologic Age at Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Among Preterm and Term Infants in the United States. *Infect Dis Ther*. déc 2017;6(4):477-86.
58. Camps M, Ricart S, Dimova V, Rovira N, Muñoz-Almagro C, Garcia JJ, et al. Prevalence of human metapneumovirus among hospitalized children younger than 1 year in Catalonia, Spain. *J Med Virol*. août 2008;80(8):1452-60.
59. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. mai 2000;161(5):1501-7.
60. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. déc 2010;65(12):1045-52.
61. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*. avr 1995;95(4):500-5.
62. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2005;171(2):137-41.
63. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. août 2013;32(8):820-6.
64. Homaira N, Briggs N, Oei J-L, Hilder L, Bajuk B, Jaffe A, et al. Association of age at first severe RSV disease with subsequent risk of severe asthma: a population-based cohort study. *J Infect Dis*. 4 déc 2018;

65. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(4):257-64.
66. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T, 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.* déc 2015;15(12):1398-408.
67. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 1 nov 2017;17(11):1133-61.
68. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory syncytial virus-associated mortality in hospitalized infants and young children. *Pediatrics.* janv 2015;135(1):e24-31.
69. McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, Stewart DL. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2016;36(11):990-6.
70. Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* août 2012;31(8):1975-81.
71. Palmer L, Hall CB, Katkin JP, Shi N, Masaquel AS, McLaurin KK, et al. Healthcare costs within a year of respiratory syncytial virus among Medicaid infants. *Pediatr Pulmonol.* août 2010;45(8):772-81.
72. Paramore LC, Ciuryła V, Ciesla G, Liu L. Economic impact of respiratory syncytial virus-related illness in the US: an analysis of national databases. *PharmacoEconomics.* 2004;22(5):275-84.
73. RSV | Prevention | Respiratory Syncytial Virus | CDC [Internet]. 2018 [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/rsv/about/prevention.html>
74. INPES - La bronchiolite : tout ce qu'il faut savoir pour limiter les risques de transmission [En ligne]. [consulté le 12 janv 2019]. Disponible sur : http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/virus_saisonnier_hiver/bronchiolite.asp
75. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, Smith PG, Moorthy VS, WHO RSV Vaccine Consultation Expert Group. WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23-24 March 2015. *Vaccine.* 4 janv 2016;34(2):190-7.
76. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* avr 1969;89(4):422-34.

77. Chanock RM, Parrott RH, Connors M, Collins PL, Murphy BR. Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: prospects for improved therapy and effective immunization. *Pediatrics*. juill 1992;90(1 Pt 2):137-43.
78. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis | From the American Academy of Pediatrics | Pediatrics [En ligne]. [consulté le 12 janv 2019]. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/134/5/e1474>
79. Synagis | European Medicines Agency [En ligne]. [consulté le 12 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synagis>
80. Treatment and prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) disease | European Medicines Agency [En ligne]. [consulté le 12 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/treatment-prophylaxis-respiratory-syncytial-virus-rsv-disease>
81. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 janv 2007;(1):CD000181.
82. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 juin 2014;(6):CD001266.
83. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 juin 2013;(6):CD004878.
84. Gorcea CM, Tholouli E, Turner A, Saif M, Davies E, Battersby E, et al. Effective use of oral ribavirin for respiratory syncytial viral infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Hosp Infect*. févr 2017;95(2):214-7.
85. Bronchiolitis in children: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [En ligne]. [consulté le 12 janv 2019]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>
86. Devincenzo J, Whitley RJ, Mackman RL, Scaglioni-Weinlich C, Harrison L, Farrell E, et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med*. 1 janv 2014;371(8):711-22.
87. Kim Y-I, Pareek R, Murphy R, Harrison L, Farrell E, Cook R, et al. The antiviral effects of RSV fusion inhibitor, MDT-637, on clinical isolates, vs its achievable concentrations in the human respiratory tract and comparison to ribavirin. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(6):525-30.
88. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 1 mai 2010;375(9725):1545-55.
89. Rodriguez H, Hartert TV, Gebretsadik T, Carroll KN, Larkin EK. A simple respiratory severity score that may be used in evaluation of acute respiratory infection. *BMC Res*

- Notes [En ligne]. 12 févr 2016 [consulté le 12 janv 2019];9. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4751705/>
90. Liu LL, Gallaher MM, Davis RL, Rutter CM, Lewis TC, Marcuse EK. Use of a respiratory clinical score among different providers. *Pediatr Pulmonol.* mars 2004;37(3):243-8.
 91. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* mai 2003;58(5):377-82.
 92. Charles PGP, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2008;47(3):375-84.
 93. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 23 janv 1997;336(4):243-50.
 94. Duarte-Dorado DM, Madero-Orostegui DS, Rodriguez-Martinez CE, Nino G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* déc 2013;50(10):1056-61.
 95. Golan-Tripto I, Goldbart A, Akel K, Dizitzer Y, Novack V, Tal A. Modified Tal Score: Validated score for prediction of bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol.* juin 2018;53(6):796-801.
 96. Justicia-Grande AJ, Pardo-Seco J, Cebey-López M, Vilanova-Trillo L, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, et al. Development and Validation of a New Clinical Scale for Infants with Acute Respiratory Infection: The ReSVinet Scale. *PloS One.* 2016;11(6):e0157665.
 97. Caserta MT, Qiu X, Tesini B, Wang L, Murphy A, Corbett A, et al. Development of a Global Respiratory Severity Score for Respiratory Syncytial Virus Infection in Infants. *J Infect Dis.* 01 2017;215(5):750-6.
 98. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 99. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* sept 1986;7(3):177-88.
 100. Freeman MF, Tukey JW. Transformations Related to the Angular and the Square Root. *Ann Math Stat.* déc 1950;21(4):607-11.
 101. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique.* 2014;72(1):39.
 102. Papenburg J, Hamelin M-È, Ouhoumane N, Carbonneau J, Ouakki M, Raymond F, et al. Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis.* 15 juill 2012;206(2):178-89.

103. Piedra F-A, Mei M, Avadhanula V, Mehta R, Aideyan L, Garofalo RP, et al. The interdependencies of viral load, the innate immune response, and clinical outcome in children presenting to the emergency department with respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *PloS One*. 2017;12(3):e0172953.
104. About IML, Jans J, Haroutiounian L, Simonetti ER, van der Gaast-de Jongh C, Diavatopoulos DA, et al. Reduced Expression of HLA-DR on Monocytes During Severe Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatr Infect Dis J*. mars 2016;35(3):e89-96.
105. Anderson EJ, Carbonell-Estrany X, Blanken M, Lanari M, Sheridan-Pereira M, Rodgers-Gray B, et al. Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease Among 33-35 Weeks' Gestational Age Infants Born During Multiple Respiratory Syncytial Virus Seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(2):160-7.
106. Bender JM, Taylor CS, Cumpio J, Novak SM, She RC, Steinberg EA, et al. Infants 1-90 days old hospitalized with human rhinovirus infection. *J Clin Lab Anal*. sept 2014;28(5):349-52.
107. Borckink I, Essouri S, Laurent M, Albers MJJJ, Burgerhof JGM, Tissières P, et al. Infants with severe respiratory syncytial virus needed less ventilator time with nasal continuous airways pressure than invasive mechanical ventilation. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. janv 2014;103(1):81-5.
108. Brealey JC, Chappell KJ, Galbraith S, Fantino E, Gaydon J, Tozer S, et al. Streptococcus pneumoniae colonization of the nasopharynx is associated with increased severity during respiratory syncytial virus infection in young children. *Respirol Carlton Vic*. 2018;23(2):220-7.
109. Brint ME, Hughes JM, Shah A, Miller CR, Harrison LG, Meals EA, et al. Prolonged viral replication and longitudinal viral dynamic differences among respiratory syncytial virus infected infants. *Pediatr Res*. nov 2017;82(5):872-80.
110. Bucasas KL, Mian AI, Demmler-Harrison GJ, Caviness AC, Piedra PA, Franco LM, et al. Global gene expression profiling in infants with acute respiratory syncytial virus bronchiolitis demonstrates systemic activation of interferon signaling networks. *Pediatr Infect Dis J*. févr 2013;32(2):e68-76.
111. Butt ML, Symington A, Janes M, Elliott L, Steele S, Paes BA. The impact of prophylaxis on paediatric intensive care unit admissions for RSV infection: a retrospective, single-centre study. *Eur J Pediatr*. juill 2011;170(7):907-13.
112. Calvo C, Pozo F, García-García ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juin 2010;99(6):883-7.
113. Carroll CL, Faustino EVS, Pinto MG, Sala KA, Canarie MF, Li S, et al. A regional cohort study of the treatment of critically ill children with bronchiolitis. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2016;53(10):1006-11.
114. Christiaansen AF, Syed MA, Ten Eyck PP, Hartwig SM, Durairaj L, Kamath SS, et al. Altered Treg and cytokine responses in RSV-infected infants. *Pediatr Res*. 2016;80(5):702-9.

115. de Steenhuijsen Piters WAA, Heinonen S, Hasrat R, Bunsow E, Smith B, Suarez-Arrabal M-C, et al. Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 2016;194(9):1104-15.
116. El Saleeby CM, Bush AJ, Harrison LM, Aitken JA, Devincenzo JP. Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *J Infect Dis*. 1 oct 2011;204(7):996-1002.
117. Esposito S, Piralla A, Zampiero A, Bianchini S, Di Pietro G, Scala A, et al. Characteristics and Their Clinical Relevance of Respiratory Syncytial Virus Types and Genotypes Circulating in Northern Italy in Five Consecutive Winter Seasons. *PLoS ONE*. 2015; 10(6): e0129369.
118. Esposito S, Salice P, Bosis S, Ghiglia S, Tremolati E, Tagliabue C, et al. Altered cardiac rhythm in infants with bronchiolitis and respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis*. 24 oct 2010;10:305.
119. Faber TE, Schuurhof A, Vonk A, Koppelman GH, Hennis MP, Kimpen JLL, et al. IL1RL1 Gene Variants and Nasopharyngeal IL1RL-a Levels Are Associated with Severe RSV Bronchiolitis: A Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE*. 2012; 7(5): e34364.
120. Faber TE, Kamps AW, Sjoerdsma MH, Vermeulen S, Veeger NJ, Bont LJ. Computerized Assessment of Wheezing in Children With Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Before and After Hypertonic Saline Nebulization. *Respir Care*. sept 2015;60(9):1252-6.
121. García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. déc 2010;126(6):e1453-1460.
122. García C, Soriano-Fallas A, Lozano J, Leos N, Gomez AM, Ramilo O, et al. Decreased innate immune cytokine responses correlate with disease severity in children with respiratory syncytial virus and human rhinovirus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. janv 2012;31(1):86-9.
123. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Villadangos PA, Pérez-Breña P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. août 2012;31(8):808-13.
124. García-García ML, Calvo C, Moreira A, Cañas JA, Pozo F, Sastre B, et al. Thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and periostin in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Medicine (Baltimore)*. mai 2017;96(18):e6787.
125. Gooskens J, van der Ploeg V, Sukhai RN, Vossen ACTM, Claas ECJ, Kroes ACM. Clinical evaluation of viral acute respiratory tract infections in children presenting to the emergency department of a tertiary referral hospital in the Netherlands. *BMC Pediatr*. 10 déc 2014;14:297.
126. Hasegawa K, Jartti T, Mansbach JM, Laham FR, Jewell AM, Espinola JA, et al. Respiratory syncytial virus genomic load and disease severity among children

- hospitalized with bronchiolitis: multicenter cohort studies in the United States and Finland. *J Infect Dis.* 15 mai 2015;211(10):1550-9.
127. Hasegawa K, Pérez-Losada M, Hoptay CE, Epstein S, Mansbach JM, Teach SJ, et al. RSV vs. rhinovirus bronchiolitis: difference in nasal airway microRNA profiles and NF κ B signaling. *Pediatr Res.* mars 2018;83(3):606-14.
 128. Huguenin A, Moutte L, Renois F, Leveque N, Talmud D, Abely M, et al. Broad respiratory virus detection in infants hospitalized for bronchiolitis by use of a multiplex RT-PCR DNA microarray system. *J Med Virol.* juin 2012;84(6):979-85.
 129. Jafri HS, Wu X, Makari D, Henrickson KJ. Distribution of respiratory syncytial virus subtypes A and B among infants presenting to the emergency department with lower respiratory tract infection or apnea. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2013;32(4):335-40.
 130. Jans J, Wicht O, Widjaja I, Ahout IML, de Groot R, Guichelaar T, et al. Characteristics of RSV-Specific Maternal Antibodies in Plasma of Hospitalized, Acute RSV Patients under Three Months of Age. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170877.
 131. Jong VL, Ahout IML, van den Ham H-J, Jans J, Zaaraoui-Boutahar F, Zomer A, et al. Transcriptome assists prognosis of disease severity in respiratory syncytial virus infected infants. *Sci Rep.* 11 2016;6:36603.
 132. Lu L, Yan Y, Yang B, Xiao Z, Feng X, Wang Y, et al. Epidemiological and clinical profiles of respiratory syncytial virus infection in hospitalized neonates in Suzhou, China. *BMC Infect Dis.* 15 oct 2015;15:431.
 133. Mejias A, Dimo B, Suarez NM, Garcia C, Suarez-Arrabal MC, Jartti T, et al. Whole blood gene expression profiles to assess pathogenesis and disease severity in infants with respiratory syncytial virus infection. *PLoS Med.* nov 2013;10(11):e1001549.
 134. Mella C, Suarez-Arrabal MC, Lopez S, Stephens J, Fernandez S, Hall MW, et al. Innate immune dysfunction is associated with enhanced disease severity in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis.* 15 févr 2013;207(4):564-73.
 135. Mitchell I, Defoy I, Grubb E. Burden of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Canada. *Can Respir J.* 2017;2017:4521302.
 136. Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, Pierangeli A, Leonardi S, Scagnolari C, et al. Acute bronchiolitis: Influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J Med Virol.* avr 2018;90(4):631-8.
 137. Moreno-Solís G, Dela Torre-Aguilar MJ, Torres-Borrego J, Llorente-Cantarero FJ, Fernández-Gutiérrez F, Gil-Campos M, et al. Oxidative stress and inflammatory plasma biomarkers in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Respir J.* nov 2017;11(6):839-46.
 138. Nicolai A, Frassanito A, Nenna R, Cangiano G, Petrarca L, Papoff P, et al. Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(2):179-83.

139. Rajah B, Sánchez PJ, Garcia-Maurino C, Leber A, Ramilo O, Mejias A. Impact of the Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis against Respiratory Syncytial Virus Infection: A Single Center Experience. *J Pediatr*. 2017;181:183-188.e1.
140. Ramilo O, Lagos R, Sáez-Llorens X, Suzich J, Wang CK, Jensen KM, et al. Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2014;33(7):703-9.
141. Randolph AG, Yip W-K, Falkenstein-Hagander K, Weiss ST, Janssen R, Keisling S, et al. Vitamin D-binding protein haplotype is associated with hospitalization for RSV bronchiolitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. févr 2014;44(2):231-7.
142. Rodriguez-Fernandez R, Tapia LI, Yang C-F, Torres JP, Chavez-Bueno S, Garcia C, et al. Respiratory Syncytial Virus Genotypes, Host Immune Profiles, and Disease Severity in Young Children Hospitalized With Bronchiolitis. *J Infect Dis*. 27 déc 2017;217(1):24-34.
143. Salas A, Pardo-Seco J, Cebey-López M, Gómez-Carballa A, Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, et al. Whole Exome Sequencing reveals new candidate genes in host genomic susceptibility to Respiratory Syncytial Virus Disease. *Sci Rep*. 21 nov 2017;7(1):15888.
144. Scagnolari C, Midulla F, Selvaggi C, Monteleone K, Bonci E, Papoff P, et al. Evaluation of viral load in infants hospitalized with bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. août 2012;201(3):311-7.
145. Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, DeByle C, Pruitt L, Hummel KB, et al. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *J Med Virol*. juill 2010;82(7):1282-90.
146. Thwaites RS, Ito K, Chingono JMS, Coates M, Jarvis HC, Tunstall T, et al. Nasosorption as a Minimally Invasive Sampling Procedure: Mucosal Viral Load and Inflammation in Primary RSV Bronchiolitis. *J Infect Dis*. 15 2017;215(8):1240-4.
147. Tomochika K, Ichiyama T, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H, Furukawa S. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection-associated acute otitis media. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. août 2009;51(4):484-7.
148. Van Leeuwen JC, Goossens LK, Hendrix RMGR, Van Der Palen J, Lusthusz A, Thio BJ. Equal virulence of rhinovirus and respiratory syncytial virus in infants hospitalized for lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. janv 2012;31(1):84-6.
149. Vissers M, Ahout IM, van den Kieboom CH, van der Gaast-de Jongh CE, Groh L, Cremers AJ, et al. High pneumococcal density correlates with more mucosal inflammation and reduced respiratory syncytial virus disease severity in infants. *BMC Infect Dis*. 17 mars 2016;16:129.
150. Zhang T, Zhu Q, Zhang X, Ding Y, Steinhoff M, Black S, et al. Clinical characteristics and direct medical cost of respiratory syncytial virus infection in children hospitalized in Suzhou, China. *Pediatr Infect Dis J*. avr 2014;33(4):337-41.

151. Zhang X-B, Liu L-J, Qian L-L, Jiang G-L, Wang C-K, Jia P, et al. Clinical characteristics and risk factors of severe respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infections in hospitalized infants. *World J Pediatr WJP*. nov 2014;10(4):360-4.
152. Dang J-L, Zhao J-J. Viral respiratory tract infections and their correlation with clinical presentations and outcomes among young children attending emergency department of tertiary care hospital in China. *Biomed Res*. 15 mars 2017;28(5):2327-33.
153. Wang Y, Hao C, Ji W, Yan Y, Shao X, Xu J. Bronchiolitis Associated With *Mycoplasma Pneumoniae* in Infants in Suzhou China Between 2010 and 2012. *Sci Rep*. 2015; 5: 7846.
154. Riera-Montes M, O’Ryan M, Verstraeten T. Norovirus and Rotavirus Disease Severity in Children: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. juin 2018;37(6):501-5.

ANNEXE

<i>Annexe 1.</i> Stratégie de recherche sur les bases PubMed et EMBASE	101
<i>Annexe 2.</i> Raisons pour le rejet des 1902 articles en texte intégral analysés pour l'éligibilité	101
<i>Annexe 3.</i> Description des 54 articles inclus dans la méta-analyse.....	102
<i>Annexe 4.</i> Pourcentages poolés des différents paramètres selon les lieux de soins (Analyse principale)	107

Annexe 1. Stratégie de recherche sur les bases PubMed et EMBASE

PubMed : *"Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh] OR "respiratory syncytial virus"*

Filtres: 2007-2018, English language

EMBASE:(('humanrespiratory syncytial virus'/exp OR 'humanrespiratory syncytial virus')
OR ('respiratory syncytial virus infection'/exp OR 'respiratory syncytial virus
infection') OR ('respiratory syncytial virus vaccine'/exp OR 'respiratory
syncytial virus vaccine')) AND [2007-2018]/py AND [english]/lim AND
([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim)

Annexe 2. Raisons pour le rejet des 1902 articles en texte intégral analysés pour l'éligibilité

- Pas de données sur les paramètres de sévérité, ni sur le parcours de soins ni sur score de sévérité : n = 949
- Pas de données sur les paramètres de sévérité, mais seulement données sur le parcours de soins du patient et / ou score de sévérité : n = 57
- Population non ciblée (e.g. adultes, transplantés, population à haut risque...) : n = 432
- Pas une étude observationnelle ou interventionnelle : n = 174
- Données utilisées dans une autre étude déjà prise en compte : n = 24
- Etude pas en anglais : n = 4
- Infection nosocomiale à VRS incluse dans la définition de cas : n = 9
- Infection à VRS non confirmée en laboratoire : n = 2
- Données sur les paramètres de gravité, mais ne ciblant pas l'infection à VRS (e.g. « toutes les bronchiolites ») : n = 82
- Données sur les paramètres de gravité, mais pas de pourcentages (e.g. durée de mise sous ventilation mécanique mais pas le nombre d'enfants mis sous ventilation mécanique) : n = 20
- Données sur les paramètres de gravité, mais datant d'avant 2007 : n = 66
- Données sur les paramètres de sévérité, mais sur des enfants ≥ 3 ans : n = 83

Annexe 3. Description des 54 articles inclus dans la méta-analyse

Auteur	Année	Pays	Schéma d'étude	Type de population	Groupe d'âge	Définition de cas	Lieu de soins	NOS ^a
Ahout et al.	2016	Pays Bas	Rétrospective	Tous les enfants	< 2 ans	Bronchiolites	Hospitalisation	3
Anderson et al.	2017	Italie + Pays Bas + Espagne + Etats-Unis	Rétrospective	Enfants sains prématurés	< 1 an	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	5
Bender et al.	2014	Etats-Unis	Rétrospective	Tous les enfants	< 90 jours	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	4
Borckink et al.	2014	France + Pays Bas	Rétrospective	Tous les enfants	< 6 mois	IRB ^b	USIP ^c	4
Brealy et al.	2018	Australie	Prospective	Enfants sains nés à terme	< 2 ans	Bronchiolites	Urgences	3
Brint et al.	2017	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains	< 1 an	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	4
Bucasas et al.	2013	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains nés à terme	< 2 ans	Bronchiolites	Urgences	4
Butt et al.	2011	Canada	Rétrospective	Tous les enfants	< 3 ans	IRB	USIP	4
Calvo et al.	2010	Espagne	Prospective	Tous les enfants	< 2 ans	Bronchiolites	Hospitalisation	4
Caroll et al.	2016	Etats-Unis	Rétrospective	Tous les enfants	< 2 ans	Bronchiolites	USIP	4

Auteur	Année	Pays	Schéma d'étude	Type de population	Groupe d'âge	Définition de cas	Lieu de soins	NOS ^a
Caserta et al.	2017	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains nés à terme	< 10 mois	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	5
Cebey-Lopez et al.	2016	Espagne	Prospective	Enfants sains	< 3 ans	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	4
Christiaansen et al.	2016	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains	< 1 an	IRA ^d	Hospitalisation	3
Dang et al.	2017	Chine	Rétrospective	Tous les enfants	< 3 ans	IRA	Urgences	4
de Steenhuijsen Piters et al.	2016	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains	< 2 ans	IRA	Hospitalisation	2
El Saleeby et al.	2011	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains	≤ 24 mois	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	3
Esposito et al.	2015	Italie	Rétrospective	Enfants sains nés à terme	< 2 ans	ILI ^e	Urgences	3
Esposito et al.	2010	Italie	Prospective	Enfants sains	≤ 12 mois	Bronchiolites	Hospitalisation	3
Faber et al.	2012	Pays Bas	Prospective	Enfants sains	< 1 an	Bronchiolites	Hospitalisation	3
Faber et al.	2015	Pays Bas	Prospective	Tous les enfants	< 2 ans	Bronchiolites	Hospitalisation	3
Garcia et al.	2010	Etats-Unis	Rétrospective	Tous les enfants	< 2 ans	Bronchiolites	Hospitalisation	4
Garcia et al.	2011	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains	< 2 ans	IRB	Hospitalisation	3

Auteur	Année	Pays	Schéma d'étude	Type de population	Groupe d'âge	Définition de cas	Lieu de soins	NOS ^a
Garcia-garcia et al.	2012	Espagne	Prospective	Tous les enfants	< 18 mois	PCA ^f	Hospitalisation	4
Garcia-garcia et al.	2017	Espagne	Prospective	Tous les enfants	< 2 ans	Bronchiolites	Hospitalisation	4
Gooskens et al.	2014	Pays Bas	Rétrospective	Tous les enfants	< 3 ans	IRA	Urgences	3
Hasegawa et al.	2015	Etats-Unis + Finland	Prospective	Tous les enfants	< 2 ans	Bronchiolites	Hospitalisation	4
Hasegawa et al.	2017	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains	< 1 an	Bronchiolites	Hospitalisation	3
Huguenin et al.	2012	France	Prospective	Tous les enfants	< 1 an	Bronchiolites	Hospitalisation	4
Jafri et al.	2013	Etats-Unis	Prospective	Tous les enfants	< 1 an	IRB	Urgences	5
Jans et al.	2017	Pays Bas	Prospective	Enfants sains nés à terme	< 90 jours	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	5
Jong et al.	2016	Pays Bas	Rétrospective	Enfants sains	< 2 ans	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	1
Lu et al.	2015	Chine	Prospective	Tous les enfants	< 29 jours	IRB	Hospitalisation	4
Mejias et al.	2013	Etats-Unis + Finland	Prospective	Enfants sains nés à terme	< 2 ans	IRB	Hospitalisation	3
Mella et al.	2013	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains nés à terme	< 2 ans	Bronchiolites	Hospitalisation et USIP	2

Auteur	Année	Pays	Schéma d'étude	Type de population	Groupe d'âge	Définition de cas	Lieu de soins	NOS ^a
Mitchell et al.	2017	Canada	Prospective	Tous les enfants	< 1 an	IRB	Hospitalisation	2
Moreno-solis et al.	2017	Espagne	Prospective	Enfants sains nés à terme	< 1 an	Bronchiolites	Urgences	3
Nicolai et al.	2017	Italie	Rétrospective	Tous les enfants	< 3 ans	IRA	Hospitalisation	3
Papenburg et al.	2012	Canada	Prospective	Tous les enfants	< 3 ans	IRA	Hospitalisation et Consultation externe	4
Petrarca et al.	2018	Italie	Rétrospective	Enfants sains nés à terme	< 1 an	Bronchiolites	Hospitalisation	4
Piedra et al.	2017	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains nés à terme	< 2 ans	Bronchiolites	Urgences	4
Rajah et al.	2017	Etats-Unis	Rétrospective	Preterm with comorb	< 1 an	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	4
Ramilo et al.	2014	Etats-Unis	Essai clinique	Enfants sains nés à terme	≤ 12 mois	IRB	Hospitalisation	NA ^g
Randolph et al.	2014	Etats-Unis	Rétrospective	Enfants sains nés à terme	< 2 ans	Bronchiolites	Hospitalisation	3
Rodriguez-fernandez et al.	2018	Etats-Unis	Prospective	Enfants sains nés à terme	< 2 ans	Bronchiolites	Hospitalisation	4
Salas et al.	2017	Espagne	Rétrospective	Enfants sains	< 3 ans	Bronchiolites	Hospitalisation	3
Scagnolari et al.	2012	Italie	Prospective	Enfants sains	≤ 32 mois	Bronchiolites	Hospitalisation	3

Auteur	Année	Pays	Schéma d'étude	Type de population	Groupe d'âge	Définition de cas	Lieu de soins	NOS ^a
Singleton et al.	2010	Etats-Unis	Prospective	Tous les enfants	< 3 ans	IRB	Hospitalisation	4
Thwaites et al.	2017	Royaume-Unis	Prospective	Tous les enfants	< 1 an	Bronchiolites	Hospitalisation	3
Tomochika et al.	2009	Japon	Rétrospective	Tous les enfants	6 - 35 mois	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	4
Van Leeuwen et al.	2012	Pays Bas	Prospective	Tous les enfants	< 2 ans	IRB	Hospitalisation	4
Vissers et al.	2016	Pays Bas	Prospective	Enfants sains	< 2 ans	Cas identifiés à partir des résultats virologiques	Hospitalisation	2
Wang et al.	2015	Chine	Rétrospective	Enfants sains	< 2 ans	Bronchiolites	Hospitalisation	3
Zhang et al.	2014	Chine	Rétrospective	Tous les enfants	≤ 24 mois	IRA	Hospitalisation	3
Zhang et al.	2014	Chine	Prospective	Tous les enfants	< 1 an	IRB	Hospitalisation	4

NOS^a : Evaluation de la qualité à l'aide du score Newcastle-Ottawa-Scale modifié

IRB^b : Infections respiratoires basses

USIP^c : Unité de soins intensifs pédiatrique

IRA^d : Infections respiratoires aiguës

ILI^e : Influenza-like illness

PCA^f : Pneumonie communautaire aiguë

NA^g : Non applicable

Annexe 4. Pourcentages poolés des différents paramètres selon les lieux de soins (Analyse principale)

(a) Consultation externe

Paramètres de sévérité	Nombre d'étude	Taille échantillon total	Pourcentage d'enfants avec le paramètre (%)	Intervalle de confiance à 95 %
Apnée	1	141	0,7	0,0 – 3,9
Intolérance alimentaire	1	141	83,0	75,7 – 88,8
Fièvre	1	141	72,3	64,2 – 79,5
Oxygénothérapie	1	22	0	0 – 15,4
Wheezing	1	141	66,7	58,2 – 74,

(b) Urgences

Paramètres de sévérité	Nombre d'étude	Taille échantillon total	Pourcentage d'enfants avec le paramètre %	Intervalle de confiance à 95 %
Apnée	2	148	4,5	1,5 – 8,6
Fièvre	2	159	30,1	23,2 – 37,5
Hypoxie	1	46	47,8	32,9 – 63,1
Oxygénothérapie	6	1549	46,0	25,6 – 67,1
Tachypnée	2	159	57,2	49,4 – 64,9
Tirage intercostal	2	1372	60,9	58,3 – 63,5
Ventilation mécanique	4	223	3,3	1,1 – 6,3
Wheezing	3	1465	56,4	35,1 – 76,5

(c) Hospitalisation

Paramètres de sévérité	Nombre d'étude	Taille échantillon total	Pourcentage d'enfants avec le paramètre (%)	Intervalle de confiance à 95 %
Apnée	3	2308	8,0	3,6 – 14,0
Fièvre	17	4188	46,2	34,5 – 58,0
Intolérance alimentaire	3	543	71,4	51,9 – 87,6
Hypoxie	9	2581	45,2	27,8 – 63,3
Oxygénothérapie	30	6923	63,8	54,9 – 72,1
Tachypnée	4	1631	39,8	15,8 – 66,8
Tirage intercostal	3	1745	85,1	71,7 – 94,9
Ventilation mécanique	20	6734	12,8	9,3 – 16,8
Wheezing	10	3292	60,9	33,7 – 85,0

(d) USIP

Paramètres de sévérité	Nombre d'étude	Taille échantillon total	Pourcentage d'enfants avec le paramètre (%)	Intervalle de confiance à 95 %
Apnée	1	135	31,9	24,1 – 40,4
Fièvre	1	20	95,0	75,1 – 99,9
Hypoxie	1	135	100,0	97,3 – 100,0
Oxygénothérapie	3	478	96,2	72,2 – 100,0
Tirage intercostal	1	135	68,2	59,6 – 75,9
Ventilation mécanique	3	610	44,4	17,3 – 73,4
Wheezing	1	135	20,7	14,3 – 28,6

RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS-ASSOCIATED LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION IN CHILDREN LESS THAN THREE YEARS: DESCRIPTION OF DISEASE SEVERITY IN WESTERN COUNTRIES AND CHINA – META-ANALYSIS OF NINE CLINICAL PARAMETERS

RESUME en anglais

Respiratory syncytial virus is the leading cause of acute lower respiratory tract infection in children under 5 years of age. No treatment is currently recommended, and the research mainly focuses on the prevention of the disease, with lots of vaccines currently in clinical trials.

As the severity of the disease is an important endpoint for clinical trials, the objective of this meta-analysis was to describe nine parameters of severity and to determine which ones are the most prevalent in each setting (hospitalization, emergency department ...).

A systematic review and meta-analysis was conducted, including studies, conducted in Western countries and China, with children under three years of age with community-acquired, laboratory-confirmed RSV infection. The outcome was the proportion of children with the severity parameters.

The majority of studies focused on hospitalized children and oxygen therapy parameters and mechanical ventilation. The definitions of the severity parameters were heterogeneous, partly explaining the heterogeneity found in the results. The percentages were also different depending on the country of the study. In contrast, the case definition or population type had little impact on these percentages.

The lack of data on outpatient does not allow us to conclude on the parameters most often found in children in these setting and new studies describing the severity of the disease on these setting are needed.

**INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES LIEES AU VIRUS RESPIRATOIRE
SYNCYTIAL CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS :
DESCRIPTION DE LA SEVERITE DE LA MALADIE DANS LES PAYS
OCCIDENTAUX ET LA CHINE
– META-ANALYSE DE NEUF PARAMETRES CLINIQUES**

RESUME en français

Le virus respiratoire syncytial est la première cause d'infection des voies respiratoires basses aiguës chez les enfants de moins de 5 ans. Aucun traitement n'est actuellement recommandé et la recherche est principalement portée sur la prévention de la maladie, avec des vaccins actuellement en phase de développement clinique.

La sévérité de la maladie étant un critère de jugement important pour les essais cliniques, l'objectif de cette méta-analyse était de décrire neuf paramètres de sévérité et de déterminer lesquels prévaut dans chaque lieu de soins (hospitalisation, urgences ...).

Une revue systématique et méta-analyse a été réalisée en incluant des études réalisées dans les pays occidentaux et la Chine et portant sur des enfants de moins de trois ans présentant une infection à VRS acquise en communauté, confirmée virologiquement. Le critère de jugement était la proportion d'enfants présentant les paramètres de sévérité.

La majorité des études portaient sur les enfants hospitalisés et sur les paramètres oxygénothérapie et mise sous ventilation mécanique. Les définitions des paramètres de sévérité étaient hétérogènes, expliquant en partie l'hétérogénéité retrouvée dans les résultats. Les pourcentages étaient également différents selon le pays de l'étude. En revanche, la définition de cas ou le type de population n'avaient que peu d'impact sur ces pourcentages.

Le manque de données sur les lieux de soins hors hospitalisation ne permet pas de conclure quant aux paramètres les plus souvent retrouvés chez les enfants dans ces lieux et de nouvelles études décrivant la sévérité de la maladie sur ces populations sont nécessaires.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie hospitalière, option PIBM

MOTS-CLES : Virus respiratoire syncytial, infections respiratoires basses, enfants, sévérité, pays occidentaux

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse : Docteur DEMONT Clarisse