

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

ANNEE : 2020

THESE 2020/TOU3/2075

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

BOURCIER MAXIMIN

**INFECTIONS A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL TYPE A ET TYPE B AU CHU
DE TOULOUSE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE RETROSPECTIVE ET
COMPARATIVE SUR LES HIVERS 2010-2011 ET 2017-2018**

Le 29 octobre 2020 à Toulouse

Directeur de thèse : Docteur MANSUY Jean-Michel

JURY

Président :

Mr PASQUIER Christophe, PU-PH, Bactériologie-Virologie-Hygiène, CHU de Toulouse

Membres :

Mme CLAUDET Isabelle, PU-PH, Cheffe du Pôle Enfants, Pédiatrie, CHU de Toulouse

Mr MARTIN-BLONDEL Guillaume, PU-PH, Maladies Infectieuses et tropicales, CHU de Toulouse

Mr MANSUY Jean-Michel, PH, Bactériologie-Virologie-Hygiène, CHU de Toulouse

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

ANNEE : 2020

THESE 2020/TOU3/2075

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

BOURCIER MAXIMIN

**INFECTIONS A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL TYPE A ET TYPE B AU CHU
DE TOULOUSE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE RETROSPECTIVE ET
COMPARATIVE SUR LES HIVERS 2010-2011 ET 2017-2018**

Le 29 octobre 2020 à Toulouse

Directeur de thèse : Docteur MANSUY Jean-Michel

JURY

Président :

Mr PASQUIER Christophe, PU-PH, Bactériologie-Virologie-Hygiène, CHU de Toulouse

Membres :

Mme CLAUDET Isabelle, PU-PH, Cheffe du Pôle Enfants, Pédiatrie, CHU de Toulouse

Mr MARTIN-BLONDEL Guillaume, PU-PH, Maladies Infectieuses et tropicales, CHU de Toulouse

Mr MANSUY Jean-Michel, PH, Bactériologie-Virologie-Hygiène, CHU de Toulouse

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
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 BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAEEVE 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 GADEA A.	Pharmacognosie
		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. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO 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		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christophe PASQUIER,

Je suis honoré que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse et vous en remercie. Je vous remercie également pour ce que j'ai appris grâce à vous en virologie.

Avec mes respectueux hommages, veuillez accepter, Monsieur, l'expression de ma considération la plus distinguée.

A Monsieur le Professeur Guillaume MARTIN BLONDEL

Votre participation à ce jury de thèse est pour moi un grand honneur. Soyez assuré de ma plus sincère gratitude et de mon plus grand respect.

A Madame la Professeure Isabelle CLAUDET,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury. Merci aussi pour vos conseils et la participation à l'évaluation de ce travail.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel MANSUY

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail, pour votre soutien, votre disponibilité, votre investissement, vos nombreux conseils, relectures et corrections. Je vous remercie également pour les stages au laboratoire de virologie qui m'ont fait découvrir et aimer cette discipline que je trouve passionnante.

A tous les biologistes et techniciens du CHU de Toulouse, merci de m'avoir accueilli et formé durant ces trois premières années d'internat.

A Chloé Dimeglio, un très grand merci pour ton aide précieuse dans la réalisation des analyses statistiques mais aussi pour tes conseils et ta disponibilité. Le travail statistique n'aurait pas été possible sans ta participation.

A **mes Parents**, difficile de vous remercier en quelques lignes, merci pour tout, votre soutien depuis le début, durant toutes ces années d'études et aujourd'hui encore malgré la distance, merci pour vos encouragements, vos conseils et vos sacrifices. C'est grâce à vous que je suis arrivé jusqu'ici.

A **ma sœur**, merci de m'avoir supporté durant ces mois de révisions pendant les concours mais aussi en dehors tout simplement, merci pour ton soutien et ta bonne humeur, je suis fier du parcours que tu suis et je serais toujours là pour te soutenir.

A **mon coloc et ami d'enfance Florent**, merci pour tous ces bons moments passé dans cette coloc de l'ambiance, ces fous rires (n'est-ce pas ?) et ton soutien durant la rédaction de cette thèse.

Aux **amis de la fac**, Alexandre, Arnaud, Brad, Gökhan, Thibault, pour toutes ces années passées à Angers avec vous que ce soit à la fac ou en dehors (Chevalerie, WEI, la liste est trop longue).

A **Anaïs**, ma première co-interne, merci de m'avoir supporté durant ce premier semestre lorsque nous étions jeunes internes, pour ton organisation et ta rigueur de chaque instant (une gestion du planning parfaite oui oui !).

A **Ali**, pour toutes tes blagues incroyables, ton humour et toutes ces parties de baby à l'internat, pleins de bon moments passés avec toi durant ces années d'internat et ce n'est pas fini !
(Pouloulou !)

A **Hugo**, pour ta bonne humeur permanente, toutes ces soirées d'internat, tous ces bons moments passés en ta compagnie (toutes ces défaites au babyfoot aussi...).

A **Nolwenn et Julien**, merci pour ces premières années à l'internat et tous ces moments passés avec vous, c'est toujours un plaisir de vous revoir, petite pensée pour vous même à distance !

A **Imane, Charlotte et Samuel** pour ces instants Pouloulou passés avec vous, un début d'internat incroyable passé en votre compagnie et qui n'aurait pas été le même sans vous !

A **Lorène**, merci pour ton soutien, tes encouragements et conseils tout au long de cette thèse.

Aux **autres internes Toulousains**, Tristan (incroyable la Réunion j'espère te revoir là-bas !), Julien, Dorian, Alban et Théo (notamment ce super stage d'hémato avec vous, le groupe d'étude et oui), Nicolas (pour tous ces débats scientifiques), Laurie, Emeline (pour ta joie de vivre permanente et ces soirées pharma), Aude J, Marie (co-VP ski incroyable merci !), les vieux (Grégoire, Samuel Z), Marine, Gauthier, Julie (ta gentillesse et ces moments de galères à rédiger la thèse), Florence, Céline P, Paul, Céline G, Sabine, Alizée, Emilie, Léa, Jean, Orancie, Mouaffak, Pierre-Luc, Jamal, Delphine, Rémi et tous les autres (ceux que j'ai oublié aussi) ce fut un plaisir d'être interne avec vous !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
TABLE DES MATIERES	8
LISTE DES ANNEXES	11
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	18
1 ^{ère} partie : Etat des connaissances sur le virus respiratoire syncytial.....	20
1. Historique et découverte	20
2. Phylogénie/classification.....	20
3. Caractéristiques structurales et organisationnelles du VRS.....	21
3.1. Structure et organisation de la particule virale.....	21
3.2. Propriétés physiques du virus	22
3.3. Génétique du VRS.....	23
3.4. Organisation protéique du VRS	25
4. Cycle viral.....	29
5. Epidémiologie	32
5.1. Saisonnalité	32
5.2. Influence des conditions climatiques et environnementales.....	33
5.3. Populations touchées	34
5.4. Sous-groupes antigéniques	34
6. Physiopathologie et immunité	35
6.1. Transmission.....	35
6.2. Tropisme viral	36
6.3. Physiopathologie	36
6.4. Réponse immunitaire	37
7. Symptomatologie clinique.....	40
7.1. Infection chez l'enfant.....	40
7.2. Infection chez l'adulte	41
7.3. Infection chez la femme enceinte	42
7.4. Facteurs de risque d'infection sévère à VRS	42

7.5.	Facteurs liés au virus : Influence des sous-groupes antigéniques A, B et des autres génotypes sur la symptomatologie clinique et la sévérité de la maladie	50
7.6.	Influence de la charge virale.....	51
7.7.	Complications aiguës et chroniques.....	52
7.8.	Co-infections et association à d'autres pathogènes	54
8.	Diagnostic au laboratoire	54
8.1.	Prélèvement	54
8.2.	Culture	55
8.3.	Recherche d'antigène viral	55
8.4.	Biologie moléculaire	56
8.5.	Sérologie	57
9.	Traitement et prise en charge	57
9.1.	Traitement symptomatique	57
9.2.	Traitement spécifique médicamenteux	58
10.	Prévention	60
10.1.	Prévention de l'infection	60
10.2.	Prophylaxie	62
2 ^{ème} partie : Etude rétrospective des infections à VRS A et VRS B diagnostiquées au laboratoire du CHU de Toulouse de 2010 à 2018 et étude des périodes hivernales 2010-2011 et 2017-2018.....		69
1.	Population étudiée	69
2.	Méthode.....	69
2.1.	Recueil des données.....	69
2.2.	Données collectées.....	70
2.3.	Analyse statistique	71
3.	Matériel.....	72
3.1.	Les PCR multiplex respiratoires utilisées au CHU de Toulouse	72
3.2.	Test de diagnostic direct et rapide (TDR) : détection de l'antigène du VRS	80
4.	Résultats	82
4.1.	La PCR multiplex respiratoire au CHU de Toulouse de 2010 à 2018.....	82
4.2.	Etude rétrospective comparative des infections à VRS type A et VRS type B et épidémiologie du VRS au CHU de Toulouse de 2010 à 2018	85
4.3.	Etude rétrospective comparative des infections à VRS type A et VRS type B durant les hivers 2010-2011 et 2017-2018 au CHU de Toulouse.....	105
5.	Discussion	149
CONCLUSION		158

BIBLIOGRAPHIE.....	159
ANNEXES.....	171

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Diagnostics retenus, évolution et définitions	171
ANNEXE 2 : Support respiratoire et définitions.....	173
ANNEXE 3 : Signes cliniques et définitions	173

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des Pneumoviridae établie par le comité international de classification des virus [18]	20
Figure 2 : Images tomographiques des virions de VRS humain. Forme complètement filamenteuse (A), complètement sphérique (C), formes intermédiaires (B et D) [7]	21
Figure 3 : Structure du virus respiratoire syncytial [20]	22
Figure 4 : Carte génique du VRS (souche A2) [6]	23
Figure 5 : Taux évolutif des séquences d'ADN codantes respectif de VRS-A et VRS-B (les barres d'erreur représentent les valeurs HPD à 95%) [30]	25
Figure 6 : Cycle viral du VRS [11]	29
Figure 7 : Attachement de la protéine F et fusion [11]	30
Figure 8 : Modèle schématique de l'assemblage du VRS [21]	31
Figure 9 : Saisonnalité du VRS observée par les réseaux non-sentinel (n = 14 pays) et sentinelle (n = 6 pays) de 2010 à 2016 [40]	33
Figure 10 : Principe de la technologie MLPA [136]	73
Figure 11 : Principe de la technologie TOCE™ [137]	76
Figure 12 : Principe de la technologie MuDT™ [138]	79
Figure 13 : Prescriptions de PCR multiplex respiratoire d'octobre 2010 à mai 2018 (CHU Toulouse)	82
Figure 14 : Nombre moyen de prescriptions de PCR multiplex respiratoires par semaines de l'année sur la période 2010-2018	83
Figure 15 : Pyramide des âges des prescriptions de PCR multiplex respiratoires (CHU Toulouse, 2010-2018)	84
Figure 16 : Répartition des prescriptions par service (2010-2018)	85
Figure 17 : Le VRS dans les PCR multiplex respiratoires (CHU de Toulouse, 2010-2018)	86
Figure 18 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire d'octobre 2010 à mai 2011 inclus (CHU Toulouse)	87
Figure 19 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2011 à mai 2012 inclus (CHU Toulouse)	88
Figure 20 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2012 à mai 2013 inclus (CHU Toulouse)	88
Figure 21 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2013 à mai 2014 inclus (CHU Toulouse)	89
Figure 22 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2014 à mai 2015 inclus (CHU Toulouse)	89
Figure 23 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2015 à mai 2016 inclus (CHU Toulouse)	90
Figure 24 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2016 à mai 2017 inclus (CHU Toulouse)	90
Figure 25 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2017 à mai 2018 inclus (CHU Toulouse)	91
Figure 26 : Répartition en pourcentage des virus détectés par PCR selon l'âge des patients en années (CHU Toulouse, 2010-2018)	92

Figure 27 : Les virus respiratoires détectés par PCR chez les enfants de moins de 36 mois (CHU Toulouse, 2010-2018)	93
Figure 28 : Pourcentage de VRS parmi les virus respiratoires détectés en milieu hospitalier chez les enfants de moins de 48 mois (CHU Toulouse, 2010-2018) (en bleu avec la courbe de tendance en rouge)	94
Figure 29 : Distribution des infections à VRS documentées par PCR selon l'âge des patients (CHU Toulouse, 2010-2018)	95
Figure 30 : Nombre de PCR positives à VRS par tranche d'âge (CHU de Toulouse, 2010-2018)	96
Figure 31 : Nombre de cas de VRS et des sous-groupes A et B chez les enfants de moins de 36 mois (CHU Toulouse, 2010-2018)	97
Figure 32 : Part relative des sous types A et B dans les infections à VRS selon l'âge des patients (2010-2018)	98
Figure 33 : Infection à VRS et services prescripteurs (CHU de Toulouse, 2010-2018).....	99
Figure 34 : PCR positives à VRS et services prescripteurs selon l'âge des patients (CHU de Toulouse, 2010-2018)	100
Figure 35 : Saisonnalité des virus Influenza A, Influenza B, Rhinovirus, VRS A et VRS B au CHU de Toulouse (2010-2018)	103
Figure 36 : Saisonnalité du VRS et de ses sous-types selon les semaines de l'année (CHU Toulouse, 2010-2018)	104
Figure 37 : PCR positives à VRS selon l'âge des patients durant les hivers 2010-2011 et 2017-2018 (CHU Toulouse)	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Pourcentage d'homologie des séquences d'acides aminés entre les protéines du VRS-A et des autres virus de la famille des Pneumoviridae [22]	24
Tableau 2 : Recommandations d'hygiène du Center for Disease Control pour le VRS [20][122][123]	61
Tableau 3 : Programme de pré-amplification sur thermocycleur 9700 (durée : 2h30).....	74
Tableau 4 : Programme d'hybridation sur thermocycleur 9700 (durée : 1h05).....	74
Tableau 5 : Programme de ligation-amplification sur thermocycleur 9700 (durée 2h00).....	74
Tableau 6 : Programme de reverse transcription (durée : 67 min).....	77
Tableau 7 : Programme de la PCR Anyplex™ II RV16 (durée : 2h45)	78
Tableau 8 : Programme de la PCR Allplex™ Respiratory Full panel Assay (durée : 2h29)	80
Tableau 9 : Nombre de PCR positives à VRS, ses sous types A et B et sex-ratio des patients positifs (CHU Toulouse, 2010-2018).....	94
Tableau 10 : Nombre de PCR positives à VRS A et B et âge des patients (CHU Toulouse, 2010-2018)	97
Tableau 11 : Distribution des sous types A et B du VRS en fonction de l'âge (CHU Toulouse, 2010-2018).....	98
Tableau 12 : Répartition des VRS A et B dans les principaux services prescripteurs (CHU Toulouse, 2010-2018)	100
Tableau 13 : Infection à VRS et comorbidités des patients de 0 à 15 ans	108
Tableau 14 : Infections à VRS et comorbidités des patients de la population hospitalière	110
Tableau 15 : Infections à VRS et signes cliniques des patients de 0 à 15 ans.....	115
Tableau 16 : Infections à VRS et signes cliniques des patients de la population hospitalière.....	117
Tableau 17 : Analyse multivariée finale des symptômes cliniques chez les enfants de moins de 4 ans	118
Tableau 18 : Analyse multivariée finale des symptômes cliniques chez les adultes (> 15 ans).....	118
Tableau 19 : Infections à VRS et examen clinique pulmonaire des patients de 0 à 15 ans	120
Tableau 20 : Infections à VRS et examen clinique pulmonaire des patients de la population hospitalière	121
Tableau 21 : Analyse multivariée finale de l'examen clinique pulmonaire chez les moins de 4 ans	122
Tableau 22 : Infections à VRS et radiologie pulmonaire des patients de 0 à 15 ans.....	124
Tableau 23 : Infections à VRS et radiologie pulmonaire des patients de la population hospitalière	125
Tableau 24 : Analyse multivariée finale de la radiologie pulmonaire chez les enfants de moins de 4 ans	126
Tableau 25 : Analyse multivariée finale de la radiologie pulmonaire chez les adultes (> 15 ans) ..	126
Tableau 26 : Infections à VRS et diagnostic retenu chez les patients de 0 à 15 ans	128
Tableau 27: Infections à VRS et diagnostic retenu chez les patients de la population hospitalière	129
Tableau 28 : Analyse multivariée finale des diagnostics retenus chez les enfants de moins de 4 ans	130
Tableau 29 : Infections à VRS et évolution des patients de 0 à 15 ans.....	132
Tableau 30 : Infections à VRS et évolution des patients de la population hospitalière.....	132

Tableau 31 : Infections à VRS et traitement des patients de 0 à 15 ans	135
Tableau 32 : Infections à VRS et traitement des patients de la population hospitalière	136
Tableau 33 : Analyse multivariée finale du traitement chez les enfants de moins de 4 ans	137
Tableau 34 : Infections respiratoires à VRS et co-infections	138
Tableau 35 : Echantillons positifs à VRS et types de prélèvements	138
Tableau 36 : Infections graves à VRS chez les patients de 0 à 15 ans	140
Tableau 37 : Infections graves à VRS dans la population hospitalière	140
Tableau 38 : Régression logistique des cas graves (critères non HAS) de VRS par tranches d'âges (tranche référente : 0-3 mois)	141
Tableau 39 : Caractéristiques et comorbidités des patients associées aux infections graves à VRS	142
Tableau 40 : Eléments cliniques et paracliniques des patients associés aux infections graves à VRS	144
Tableau 41 : Analyse multivariée finale des comorbidités définissant des facteurs de risque d'infection grave chez les enfants de moins de 4 ans	146
Tableau 42 : Analyse multivariée finale des comorbidités définissant des facteurs de risque d'infection grave chez les adultes	146
Tableau 43 : Analyse multivariée finale des signes cliniques associée à une infection grave chez les enfants de moins de 4 ans	147
Tableau 44 : Analyse multivariée finale des signes cliniques associés à une infection grave à VRS chez les adultes de plus de 15 ans	147
Tableau 45 : Taux de positivité de l'antigène VRS selon l'évolution des patients chez les moins de 4 ans	148

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADNc** : Acide désoxyribonucléique complémentaire
- ALRI** : Acute Lower Respiratory Tract Infection
- AMPVA** : Avian Metapneumovirus subgroup A
- APRIL** : A Proliferation Inducing Ligand
- ARNdb** : Acide RiboNucléique double brin
- ARNm** : Acide RiboNucléique messenger
- BAFF** : B-cell Activating Factor
- BPCO** : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
- BRSV** : Bovine Respiratory Syncytial Virus
- CCA** : Chimpanzee Coryza Agent
- eIF-2a** : Eukaryotic translation Initiation Factor 2a
- ELISA** : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
- GE** : Gene End
- GS** : Gene Start
- GTP** : Guanosine TriPhosphate
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HMPVA** : Human Metapneumovirus subgroup A
- HPD** : Highest Probability Density
- HRSV** : Human Respiratory Syncytial Virus : Virus Respiratoire Syncytial Humain
- HSPG** : Heparan Sulfate ProteoGlycan
- IFN** : Interferon
- MPV** : Murine Pneumonia Virus
- NET** : Neutrophil Extracellular Traps
- OMA** : Otite Moyenne Aiguë
- ORF** : Open Reading Frame : Cadre de lecture ouvert
- POCT** : Point of care test
- PRR** : Pattern Recognition Receptor : Récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires

RADT : Rapid Antigen Detection Test

RNP : RiboNucléoProtéines

RSVA : Respiratory Syncytial Virus subgroup A

RSVB : Respiratory Syncytial Virus subgroup B

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SCID : Severe Combined ImmunoDeficiency

VEMS : Volume Expiratoire Maximale par Seconde

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

INTRODUCTION

Selon l'Organisation mondiale de la santé, les infections aiguës des voies respiratoires inférieures (ALRI) sont la quatrième cause de décès dans le monde, responsable d'environ 3,1 millions (5,5%) des 56 millions de décès estimés par an. La grande majorité de ces infections respiratoires sont d'origine virale. Ces infections virales sont associées à une importante morbidité chez les enfants où elles sont responsables de 20% à 60% des hospitalisations en pédiatrie [1].

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est la première cause d'ALRI chez les nourrissons du monde entier, sa pathogénicité a été beaucoup étudiée en pédiatrie et son importance nettement démontrée [1][2]. Chez les adultes, le VRS est également responsable de nombreuses ALRI menant à des hospitalisations, en particulier chez les personnes âgées, les patients avec des pathologies cardio-pulmonaires et ceux qui sont immunodéprimés [3][4][5].

Chez les adultes, l'impact du VRS dans les infections respiratoires est probablement sous-estimé en raison de la symptomatologie, qui est non différenciable des autres virus respiratoires, et du nombre de tests qui sont moins fréquemment réalisés dans cette population. L'infection peut aller de la maladie aiguë légère à la maladie grave nécessitant un support respiratoire [5][6][7].

Le VRS est responsable d'une importante morbidité dans la population (pédiatrique et adulte) engendrant par là même des coûts de santé conséquents. A titre d'exemple, en 2000, le coût total des infections au VRS aux Etats-Unis était estimé à 652 millions de dollars chez les enfants de moins de 5 ans [2][8]. Il est donc essentiel d'avoir une bonne compréhension de son épidémiologie et de sa transmission dans la population afin de limiter le nombre de cas et de réduire les coûts de santé par des actions de prévention, notamment dans les populations à risques (prématurés, immunodéprimés, insuffisants respiratoires, insuffisants cardiaques).

Des tests de biologie moléculaire permettent depuis quelques années une détection très sensible et spécifique du virus et représentent un vrai progrès dans le diagnostic étiologique des infections respiratoires. Certains kits proposent notamment de différencier les sous types A et B du VRS.

La différence entre les deux groupes antigéniques A et B réside au niveau de l'ectodomaine de la protéine G qui est impliquée dans l'attachement aux cellules et la protection face au système immunitaire hôte. Ainsi, des différences dans la structure de cette protéine pourraient potentiellement agir sur la réponse immunitaire, la capacité du virus à infecter les cellules de l'appareil respiratoire et donc influencer le pouvoir pathogène du virus. Il a été démontré que les anticorps neutralisants du sérum pouvaient être spécifiques du type de VRS. Ainsi d'une année sur l'autre, la dominance d'un type viral peut influencer sur l'immunité dans la population et potentiellement favoriser la dissémination de l'autre type viral [9][10][11][12].

La distribution et l'épidémiologie des VRS A et VRS B dans la population est intéressante à étudier, de même que leur pouvoir pathogène respectif. Peu d'études comparent les infections à VRS selon ces sous-types à l'hôpital, notamment chez l'adulte. Actuellement, peu de données sont disponibles dans la littérature sur les populations touchées et le pouvoir pathogène de chacun de ces types viraux. Les études sont discordantes mais certaines suggèrent un pouvoir pathogène plus prononcé du type A en pédiatrie [13][14].

Il semble donc nécessaire d'apporter une étude supplémentaire sur ce sujet afin d'analyser la répartition des VRS A et VRS B dans la population hospitalière et d'étudier leur pouvoir pathogène respectif. Ainsi il sera possible de déterminer s'il existe une différence de morbidité, de sévérité dans les infections selon le type viral et de montrer s'il y a un intérêt à différencier les types de VRS pour la pratique clinique.

Nous avons réalisé une étude rétrospective comparative des infections à VRS type A et B documentées par biologie moléculaire au CHU de Toulouse d'octobre 2010 à mai 2018.

Nous commencerons par faire un état des lieux des connaissances sur le VRS puis nous étudierons les infections à VRS documentées à l'hôpital en deux parties, une première sur la période 2010-2018 permettant l'étude générale de l'épidémiologie du virus et de ses types A et B ; une seconde plus détaillée, portant sur les hivers 2010-2011 et 2017-2018, permettant l'étude des populations touchées et la comparaison du pouvoir pathogène des deux types viraux.

1^{ère} partie : Etat des connaissances sur le virus respiratoire syncytial

1. Historique et découverte

Le virus respiratoire syncytial (VRS) a été isolé pour la première fois en 1956 lorsqu'un nouveau virus est découvert chez des chimpanzés atteints de rhume et de rhinopharyngite. Il a été initialement nommé *chimpanzee coryza agent* (CCA). Un premier lien étiologique entre le CCA et une maladie respiratoire contractée par un employé du laboratoire étant en contact étroit avec les chimpanzés est établi. En effet, il est constaté une apparition d'anticorps neutralisant le CCA chez cette personne. Blount et al présentent également des données sérologiques montrant qu'un certain nombre d'humains ont été infectés par le CCA ou un virus proche [15].

Le rôle pathogène du CCA chez l'homme est confirmé lorsque, pour la première fois, des isolats indiscernables du CCA (nommés alors virus Long et virus Snyder) sont obtenus chez deux enfants atteints d'une maladie respiratoire grave des voies respiratoires inférieures. Les agents isolés sont caractérisés par un effet cytopathogène syncytial (les cellules infectées fusionnent donnant des cellules multinucléées appelées syncytias) dans la culture de tissus hépatiques et ne sont alors reliés à aucun virus respiratoire connu [16].

Par la suite, des anticorps neutralisants spécifiques contre le virus Long ont été retrouvés chez la plupart des enfants d'âge scolaire et leur apparition chez les enfants a été associée à des bronchopneumonies. Le CCA, le virus Long et le virus Snyder étant indissociables ils ont été regroupés sous le même nom. Ils ont été rebaptisés de manière plus appropriée pour désigner leurs manifestations en clinique et en culture cellulaire sous le nom de virus respiratoire syncytial [17].

2. Phylogénie/classification

Le VRS appartient à l'ordre des *Mononegavirales* (virus à ARN simple brin non segmenté sens négatif), à la famille des *Pneumoviridae* qui comprend elle-même deux genres : *Métapneumovirus* avec le *Métapneumovirus* humain et *Orthopneumovirus* avec les VRS humain, bovin et caprin qui sont morphologiquement proches [18][19].

Ordre	Famille	Genre	Espèce
<i>Mononegavirales</i>	<i>Pneumoviridae</i>	<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Virus respiratoire syncytial humain</i>
			<i>Virus respiratoire syncytial bovin</i>
			<i>Virus de la pneumonie murine</i>
		<i>Métapneumovirus</i>	<i>Metapneumovirus humain</i>
			<i>Metapneumovirus aviaire</i>

Figure 1 : Classification des Pneumoviridae établie par le comité international de classification des virus [18]

3. Caractéristiques structurales et organisationnelles du VRS

3.1. Structure et organisation de la particule virale

Le VRS humain est un virus enveloppé de taille moyenne (120-300 nm) avec un génome à ARN sens négatif, non segmenté et monocaténaire [20].

Les particules virales sont pléomorphes, elles sont principalement sphériques mais peuvent aussi être de forme filamenteuse, intermédiaire et de différentes tailles. Les formes filamenteuses obtenues en culture ont une longueur très variable de 0,5 à 12 μm pour une largeur d'environ 130 nm. Les formes sphériques sont issues de la maturation des formes filamenteuses [21].

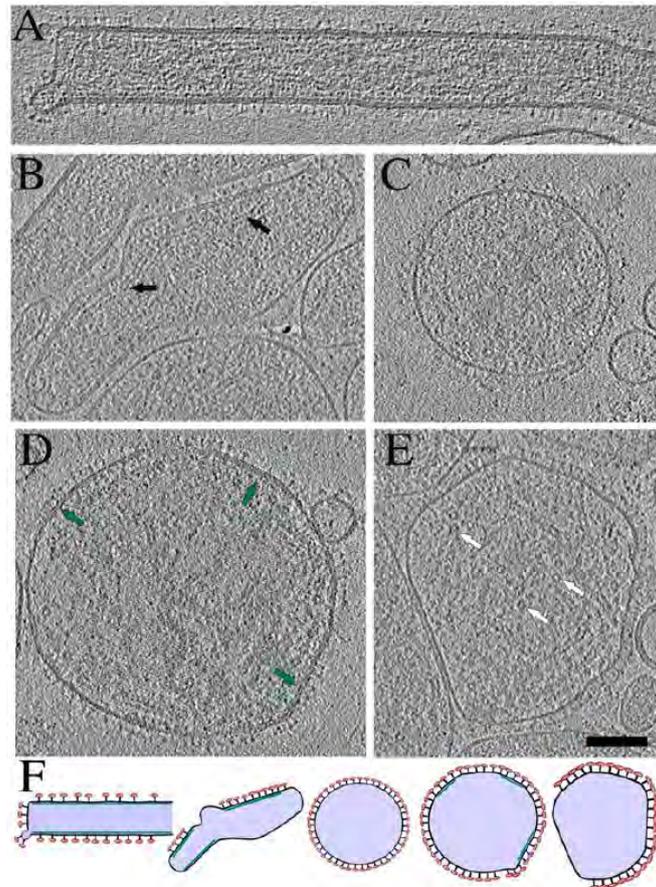


Figure 2 : Images tomographiques des virions de VRS humain. Forme complètement filamenteuse (A), complètement sphérique (C), formes intermédiaires (B et D) [7]

Le VRS possède une enveloppe, dérivée de la membrane plasmique cellulaire, composée d'une double couche lipidique et de glycoprotéines transmembranaires formant des spicules de 11 à 16 nm de long. L'enveloppe contient trois glycoprotéines : la glycoprotéine d'attachement (G), la protéine de fusion (F) et la petite protéine hydrophobe (SH) [20][22].

Sous la membrane, notamment celle des formes filamenteuses, se situe une couche contenant la protéine M, protéine responsable de la formation de protubérances filamenteuses dans les cellules infectées par le VRS. Sous cette couche se trouve une formation de protéine M2-1 qui réalise la médiation de l'interaction entre M et les RNP [21][23].

La ribonucléocapside est hélicoïdale et les RNP s'organisent en hélices à pas gauche comme chez la plupart des *Mononegavirales*. Elle contient une seule molécule d'ARN viral associée à des nucléoprotéines N et une ARN polymérase ARN dépendante. Le virus contient également des protéines d'origine cellulaire comme l'actine et des protéines chaperones [21].

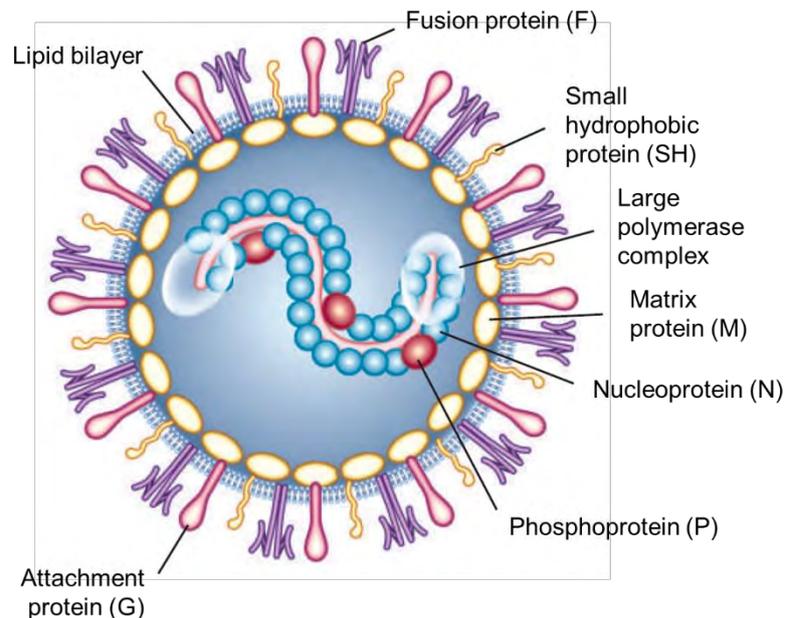


Figure 3 : Structure du virus respiratoire syncytial [20]

3.2. Propriétés physiques du virus

Température :

Le VRS est un virus fragile, il résiste mal à la décongélation et à la congélation lente. Son infectiosité diminue lorsque la température augmente, à 55°C elle diminue rapidement. A température ambiante, il ne persiste que 10% d'infectiosité après 48 heures, à 4°C il ne persiste que 1% à 7 jours. A température ambiante, dans les sécrétions des patients, il demeure infectieux de 3 à 30 heures sur des surfaces non poreuses et moins d'une heure sur les surfaces poreuses [24][25].

pH :

Le virus est sensible aux variations de pH, il est rapidement inactivé lorsque le pH est inférieur à 5 [25].

Sensibilité aux détergents :

Le virus est très sensible aux détergents, au chloroforme et à l'éther qui l'inactivent rapidement [25].

Survie sur les fomites :

Sur les vêtements et tissus, le virus reste infectieux 2 heures en moyenne, tandis que sur du papier absorbant, sa « survie » moyenne est de 30 min. La durée d'infectiosité du virus sur les mains est variable en fonction des conditions mais elle est généralement inférieure à 1 heure [25].

3.3. Génétique du VRS

3.3.1. Organisation du génome

Le génome compte de 15191 à 15226 nucléotides (variabilité selon les souches) et comprend 10 gènes disposés dans l'ordre suivant 3' NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-M2-L 5' [22].

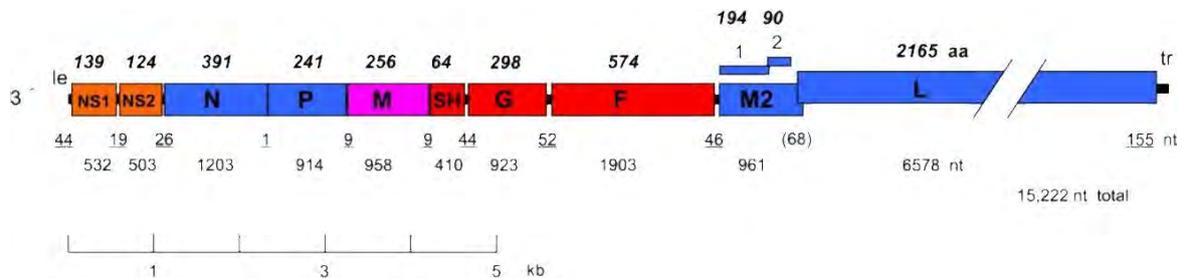


Figure 4 : Carte génétique du VRS (souche A2) [6]

(Chiffres en gras : nombre d'acides aminés (aa) des protéines, chiffres en dessous des cartes : longueur en nucléotides (nt), le : leader 3', tr : trailer 5')

Le génome est dépourvu de coiffe 5' ou de queue polyA 3' contrairement aux ARNm. Les 24-26 premiers nucléotides en 3' sont très conservés et constituent les éléments promoteurs. La région leader 3' est impliquée dans l'initiation de la transcription et de la réplication. Les 11 premiers nucléotides sont indispensables à la transcription-réplication et l'efficacité de la transcription est améliorée par une courte séquence riche en uracile à l'extrémité (nt 36-44) de la région leader. Les nucléotides 16 à 34 comprennent eux un signal d'encapsidation [22].

Chaque gène commence par un signal de 9 nucléotides hautement conservé et se termine par un signal de fin de gène de 12 à 14 nucléotides modérément conservé se terminant lui-même par 4 à 7 résidus uraciles U (génomme sens) qui codent une queue polyA. Les 9 premiers gènes sont séparés par des régions intergéniques de longueur variable qui sont mal conservées entre les différentes souches et qui sont des espaceurs sans importance dans la plupart des cas même si le premier nucléotide peut parfois avoir un rôle clé dans la terminaison de l'ARNm [22].

Un gène est transcrit en un ARNm qui code pour une protéine, hormis l'ARNm de M2. Ce dernier présente un cadre ouvert de lecture (ORF) en amont codant la protéine M2-1 et un second en aval (chevauchant en partie celui en amont) qui code la protéine M2-2. La traduction de l'ORF M2-2 dépend de la ré-initiation par les ribosomes lorsqu'ils sortent de l'ORF M2-1. Le gène M2 code donc pour 2 protéines : M2-1 (facteur de processivité de transcription : anti-terminateur de transcription) et M2-2 (protéine régulatrice de transcription) [6].

Les gènes M2 et L se chevauchent et l'ARNm de L est exprimé par un mécanisme de « backtracking ». Après transcription du gène M2, la polymérase virale scanne à la fois en amont et en aval pour localiser le site de départ du gène L et le transcrire. La transcription du gène L s'arrête souvent prématurément sur le signal de fin de transcription du gène M2 ce qui fait qu'une bonne partie des ARNm issus de la transcription de L sont tronqués et non effectifs. La transcription complète de L dépendrait donc d'une erreur de lecture du signal de fin de M2 par la polymérase qui continue alors à transcrire L jusqu'à la fin de la séquence L [6][22].

3.3.2. VRS A et VRS B : 2 lignées génétiques

La variabilité entre les isolats de VRS a été démontré initialement par la différence de neutralisation entre des souches en laboratoire en présence de sérum polyclonal. Par la suite on a découvert que ces isolats se divisaient en deux groupes antigéniques, A et B, en se basant sur des réactions avec des panels d'anticorps monoclonaux [26][27]. Enfin il a été découvert que ces deux groupes antigéniques constituaient bien 2 lignées génétiques distinctes [28].

Les différences antigéniques se situent au niveau de l'ectodomaine de la protéine d'attachement G. En effet, la plus faible homologie de séquence des deux groupes est celle codant G (tableau 1). Les sous-groupes A et B sont des lignées génétiques distinctes qui auraient divergées il y a environ 350 ans [9].

La protéine G est l'un des éléments les plus variables retrouvé chez les virus humains. Cette variabilité importante de G entre les VRS A et B apparait donc logique et n'est peut-être le fait que de la versatilité génétique de G [6].

La protéine F est quant à elle très conservée, cela serait lié à une restriction dans les conformations structurelles fonctionnelles de F [6].

Le génotypage des VRS A et B est basé sur la variabilité génétique du gène de la protéine G. 13 génotypes sont décrits pour le VRS A, ce sont GA1 à GA7, SAA1 (Afrique du Sud), NA1 à 4 et ON1. Pour VRS B, 23 génotypes sont décrits, GB1 à 4, SAB1 et 4, BA1 à 12, URU1 et 2 et THB [1][29].

Chaque gène viral à une séquence de début de gène (GS) de 9 nucléotides qui dirige l'initiation de la transcription et qui est presque totalement conservée pour l'ensemble des gènes entre VRS A et VRS B. Seuls les gènes de la polymérase et SH ont des séquences différentes [30].

Tableau 1 : Pourcentage d'homologie des séquences d'acides aminés entre les protéines du VRS-A et des autres virus de la famille des Pneumoviridae [22]

Virus comparés	Identité de la séquence d'acides aminés pour la protéine indiquée (%)										
	NS1	NS2	N	P	M	SH	G	F	M2-1	M2-2	L
VRS-A versus VRS-B	87	92	96	91	91	76	53	89	92	72	93
BRSV	69	84	93	81	89	38	30	81	80	42	84
MPV	16	20	60	33	42	23	12	43	43	10	53
HMPV-A	/	/	42	35	38	23	15	33	36	17	45
AMPV-A	/	/	41	32	38	19	16	35	37	12	43

3.3.3. Evolution du VRS

Le VRS a un taux élevé de substitutions nucléotidiques (10^{-3} à 10^{-4} substitutions/site/année), ce qui est typique des virus à ARN. Les groupes A et B évoluent à la même vitesse [9].

Des recombinaisons peuvent se produire lorsque la polymérase saute d'une matrice à une autre durant la réplication. Ce mécanisme est fréquemment retrouvé chez les *Mononegavirales*, mène le plus souvent à la formation de génomes défectueux mais peut potentiellement générer des génomes mosaïques compétents capables d'être répliqués. Les changements de séquence et d'antigénicité s'accumulent progressivement chez le VRS circulant, principalement au niveau de la protéine G, en lien

avec la pression de sélection de la réponse immunitaire. L'évolution du VRS se fait donc en relation avec l'immunité. Cependant, le schéma évolutif n'est pas le même que pour la grippe A dans lequel une forte sélection est dictée par les anticorps dominants dans la population, induisant un remplacement rapide de la souche dominante dans le monde entier. Dans le cas du VRS, la sélection immunitaire est moins forte et favorise la co-évolution lente de plusieurs branches. C'est un processus long se produisant sur des décennies [6][22][30].

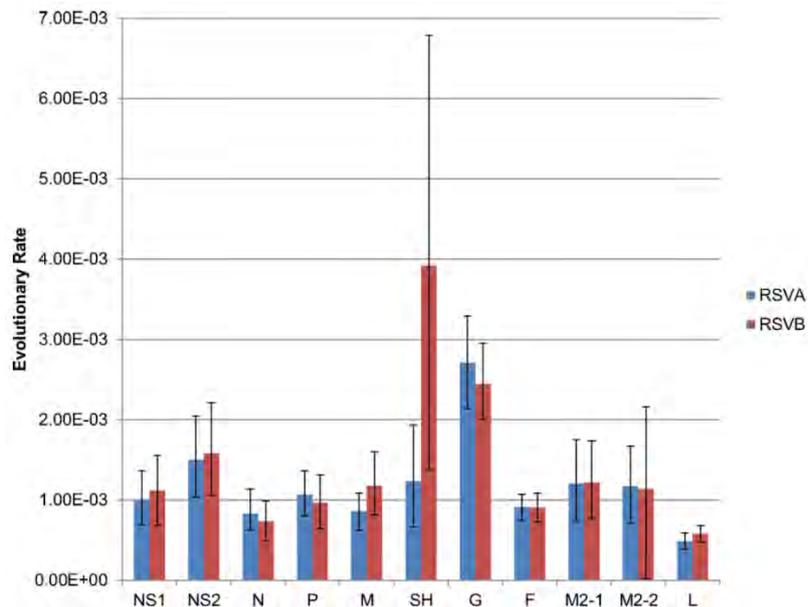


Figure 5 : Taux évolutif des séquences d'ADN codantes respectif de VRS-A et VRS-B (les barres d'erreur représentent les valeurs HPD à 95%) [30]

3.4. Organisation protéique du VRS

Onze **protéines distinctes** caractérisent le VRS :

- **F : Protéine de Fusion** : Glycoprotéine de fusion virale de classe 1 (proche des protéines F des *Paramyxoviridae*) :

F est synthétisée en polypeptide précurseur F0 inactif. La maturation de F se fait au niveau intracellulaire dans le réseau trans-Golgi lorsque F est transportée vers la membrane plasmique. A ce niveau, une protéase humaine de type furine réalise un clivage de F0. La protéolyse donne 2 sous-unités, F1 et F2, liées de manière covalente par deux liaisons disulfures qui forment un protomère hétérodimérique. 3 protomères s'associent pour donner la forme trimérique mature de la protéine F qui adopte la conformation pré-fusionnelle donnant une forme sphéroïdale de 12 nm au-dessus de la membrane virale. Les peptides de fusion de la protéine sont situés aux terminaisons aminées de F1 à l'intérieur de la cavité centrale de la protéine F.

La forme de pré-fusion est instable et présente une faible barrière énergétique au repliement. Lors du repliement les peptides de fusion sont retirés de la cavité centrale et projetés loin de la membrane virale. Etant des éléments de structure secondaire de la sous-unité F1, ils entraînent le repliement de cette dernière en une longue hélice α . Si une membrane de cellule est à proximité, les peptides de fusion s'y insèrent et la protéine F s'étend alors sur les 2 membranes. Cette conformation de F intermédiaire est appelée « prehairpine ». La protéine F va continuer de se replier sous forme de

motifs de répétition heptade, au niveau des terminaisons N et C-terminales de la sous-unité F1 associée, pour former un trimère d'épingle qui rapproche les deux membranes afin de faciliter la fusion. Le processus de repliement est irréversible et mène à la conformation post-fusion de F mesurant 17 nm et qui est extrêmement stable.

La différence d'énergie libre entre les conformations de pré et post-fusion fournit l'énergie nécessaire pour déformer et fusionner les deux membranes apposées. En résumé F agit comme un harpon. Elle participe à l'attachement du virus aux cellules en se liant à la nucléoline à la surface cellulaire (forme pré-fusionnelle de la protéine F) : suite à sa fixation sous cette forme cela entraîne une modification structurelle de F qui se transforme en forme post-fusionnelle qui va permettre de débiter la fusion entre la membrane du virus et celle de la cellule hôte. Cette transformation nécessite un double clivage par des protéases [6][11][21].

- **M2-1 : Facteur de processivité de transcription :**

M2-1 est un homotétramère qui par son interaction avec l'ARN et la protéine P fonctionne comme un facteur de processivité transcriptionnelle, empêchant la terminaison prématurée pendant la transcription, améliorant ainsi la lecture transcriptionnelle aux jonctions géniques et permettant l'accès de la polymérase du VRS aux unités transcriptionnelles en aval. M2-1 se lie également à la protéine M et permet son transport vers les corps d'inclusion et son interaction avec les nucléocapsides [6][22].

- **M2-2 : Protéine régulatrice de transcription :**

M2-2 est une protéine qui s'accumule tout au long de l'infection de la cellule par le virus et qui semble influencer sur la synthèse d'ARN. Elle serait impliquée dans le changement du programme de synthèse de l'ARN avec le passage de la transcription à la réplication pour obtenir de l'ARN génomique qui soit incorporé dans les virions. M2-2 favorise également le compactage de l'ARN [6][31].

- **NS1 et NS2 : Protéines non structurales de type 1 et 2 :**

Ces protéines peuvent agir séparément mais elles fonctionnent aussi en synergie et peuvent se complexer. Elles inhibent l'activité des interférons cellulaires de type 1 et 3 (notamment en induisant la dégradation de STAT2 qui participe au signal de transduction du récepteur de l'interféron) et jouent un rôle dans la réponse immunitaire adaptative au VRS. NS1 et 2 inhibent également la transcription et la réplication d'ARN et donc limitent la synthèse d'ARN afin d'éviter l'accumulation de génome non encapsidé et d'ARNdb dans la cellule pour que ces derniers ne soient pas reconnus par le système immunitaire (notamment par RIG-1). Enfin NS1 et NS2 activent la production de facteurs anti-apoptotiques, notamment NF- κ B, favorisant la survie de la cellule infectée et permettant d'augmenter le rendement viral [6][22][32].

- **M : Protéine de Matrice :**

M joue un rôle dans le bourgeonnement (cf cycle viral) et la synthèse d'ARN en s'associant aux nucléocapsides par son interaction avec M2-1 (inhibition de la transcription pour faciliter l'encapsidation) [6][23].

- **L : ARN polymérase virale :**

Elle permet la synthèse d'ARN viral. La matrice est la RNP virale ou nucléocapside, un complexe d'ARN génomique ou antigénomique viral lié à la protéine N [6][23].

- **N : Nucléoprotéine :**

Protéine qui lie étroitement et complètement l'ARN génomique ou antigénomique viral et permet une encapsidation serrée qui empêche l'ARN viral de se dégrader. En effet, ce dernier n'est pas stabilisé par un cap 5' et une queue polyA 3' [6].

N limite également l'action du système immunitaire sur le virus de deux manières :

Premièrement via l'encapsidation, qui restreint la détection de l'ARN par les récepteurs de l'immunité de la cellule hôte, en particulier les hélicases cytoplasmiques RIG-1 et MDA-5. Ces hélicases détectent l'ARN triphosphorylé cytoplasmique et l'ARNdb et induisent un signal activant les facteurs de transcription cellulaire IRF3 et NFkB impliqués dans l'induction de l'IFN de type 1.

Deuxièmement, via la liaison de N à la protéine kinase R qui empêche l'activation de cette dernière. La protéine kinase R est activée par l'ARNdb et active également le NFkB ainsi que eIF-2a pour inhiber la synthèse des protéines virales [6][22].

- **P : Phosphoprotéine :**

P est un homotétramère phosphorylé. Ses activités sont régulées par phosphorylation-déphosphorylation dynamique sur plusieurs de ses sites (10 à 12 sur la protéine) contenant du phosphore qui agit comme un adaptateur avec N, L et M2-1 pour médier les interactions dans le complexe nucléocapside-polymérase. Ainsi P est un cofacteur essentiel de la polymérase. Elle interagit avec l'extrémité C-terminale de N pour ouvrir la structure du RNP afin que la polymérase elle-même attachée à P puisse atteindre la matrice d'ARN viral. P interagit avec les monomères de N nouvellement synthétisés pour empêcher leur auto-agrégation précoce ou leur attachement non spécifique à de l'ARN non viral et permettre ainsi de les livrer à la chaîne d'ARN naissante lors de la réplication du génome. P pourrait également se lier à la M2-1 soluble et lui permettre d'interagir avec la matrice d'ARN [22][33].

N et P permettent donc la formation de corps d'inclusion viraux dans le cytoplasme de la cellule hôte. Ces inclusions sont de grandes structures cytoplasmiques et sont les sites de synthèse de l'ARN viral [22].

- **G : Glycoprotéine de type 2 :**

G est un polypeptide membranaire : elle possède un domaine intracellulaire, un domaine transmembranaire et un ectodomaine qui se compose lui-même de deux grands domaines divergents flanquant un court domaine central conservé portant un motif CX3C. Les domaines divergents ont une fréquence élevée dans leur variabilité en acides aminés chez le VRS. La protéine G est fortement glycosylée, non lobulaire et très variable.

Les deux fonctions principales de G sont l'attachement du virus à la cellule hôte et la protection contre le système immunitaire de l'hôte.

L'attachement médié par G se fait de deux manières :

- Via le motif CX3C qui permet l'interaction du virus avec le récepteur CX3CR1 (récepteur de la chimiokine fractalkine) des cellules de l'épithélium respiratoire et du système immunitaire.
- Via une séquence d'acides aminés chargés positivement entre les 2 domaines de type mucine nommé domaine de liaison à l'héparine. Ce domaine permet la liaison aux GAGs du glycocalyx cellulaire.

La protection contre le système immunitaire de l'hôte est permise par plusieurs mécanismes :

La forte glycosylation de G gêne la reconnaissance du virus par le système immunitaire, le motif fractalkine-like peut modifier la réponse immunitaire cellulaire en limitant le recrutement au niveau pulmonaire des cellules immunitaires impliquées dans les réponses innées et adaptatives, enfin le domaine cystéiné de G inhibe TLR2, 4 et 9 des monocytes et bloque ainsi la réponse immunitaire innée.

Toutefois, la protéine G n'est pas indispensable au virus, en effet, le virus dépourvu de G se réplique aussi bien que le virus sauvage dans certaines lignées cellulaires [6][11][12][22].

- **Gs : Forme sécrétée et tronquée de G :**

La protéine G_s ne possède pas la partie permettant l'ancrage à la membrane. Elle représente 80% de la protéine G produite. Elle aide le virus à échapper aux anticorps neutralisants : elle fonctionne comme un leurre antigénique en limitant la clairance du virus médiée par les anticorps neutralisants et le récepteur au fragment Fc des leucocytes [34].

- **SH : la petite protéine hydrophobe :**

C'est une protéine transmembranaire produite sous plusieurs formes (présence variable de sucres liés à plusieurs sites de la protéine) par 2 sites de traduction différents. Elle forme un canal ionique pentamérique, sélectif aux cations, dont la fonction est peu claire, il pourrait limiter l'apoptose de la cellule hôte. SH se localise dans la membrane cellulaire mais également dans les organites intracellulaires (comme l'appareil de golgi) et elle induit une perméabilité de la membrane aux ions et petites molécules qui perturbe l'architecture de la membrane cellulaire. SH permet le passage de l'inflammasome NLRP3 dans le golgi, son activation, induit donc la production d'interleukine 1 β et serait par conséquent impliquée dans l'inflammation pulmonaire. SH n'est pas indispensable au virus qui se réplique même plus efficacement sans cette protéine, probablement en raison de la taille réduite du génome [6][22][35][36].

- **Protéines non virales utilisées par le virus :**

Certaines protéines non virales sont utilisées par le virus, notamment l'actine soluble cellulaire qui semble importante pour la transcription de l'ARN viral [22].

4. Cycle viral

Le cycle viral complet du VRS est complexe et fait intervenir de nombreuses protéines. Les différentes étapes du cycle ne sont pas entièrement connues et de nombreux mécanismes restent encore à préciser notamment ceux permettant l'entrée et la sortie du virus de la cellule hôte.

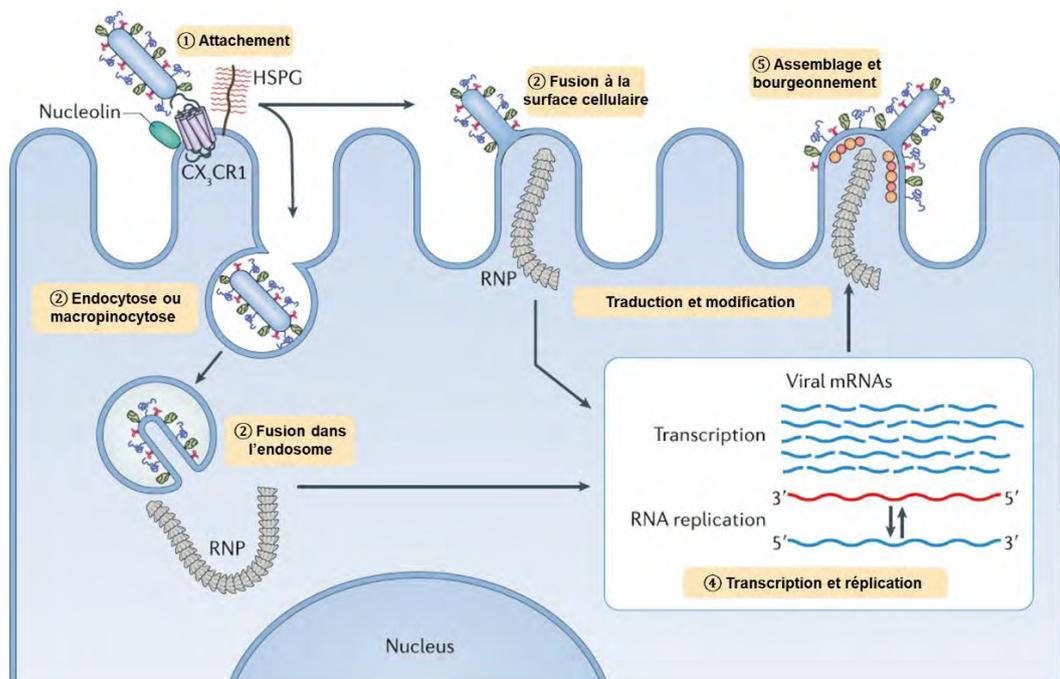


Figure 6 : Cycle viral du VRS [11]

① Attachement

Les protéines G et F se lient aux glycosaminoglycanes (GAGs : longues chaînes non ramifiées de sous-unités disaccharidiques répétitives) qui font partie du glycocalyx à la surface des cellules polarisées et ciliées des voies respiratoires. La protéine F se lie également à la nucléoline cellulaire [6][11].

② Pénétration

L'entrée du virus dans la cellule se produirait de plusieurs manières et en une ou plusieurs étapes.

Elle peut se faire soit directement par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique soit par d'autres mécanismes comme l'endocytose médiée par la clathrine ou la macropinocytose suivie d'une fusion dans les endosomes. L'efficacité de ces différents modes de pénétration du virus pourrait varier selon les conditions environnementales et le type de cellule cible [11].

La fusion est permise par un changement de la conformation de la protéine F qui est spontané. Il est possible également que le changement de conformation de F soit induit par des récepteurs cellulaires même si ce mécanisme n'a pas encore été observé à ce jour [11].

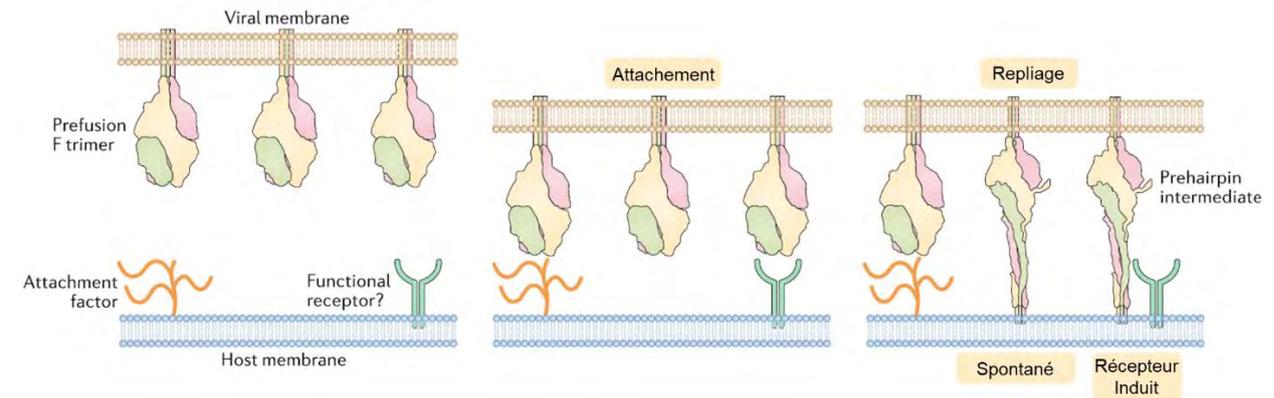


Figure 7 : Attachement de la protéine F et fusion [11]

③ Décapsidation

Le complexe RNP hélicoïdal est libéré dans le cytoplasme cellulaire.

④ Transcription et Réplication

La transcription et la réplication de l'ARN ont lieu simultanément. Elles ont lieu dans le cytoplasme et suivent le modèle général des *Mononegavirales*. Elles se produisent dans des inclusions cytoplasmiques qui vont concentrer les éléments viraux.

Les nucléocapsides entrantes s'engagent dans la transcription par des polymérases préformées (transcription primaire) avec l'aide des protéines N et P. La polymérase pénètre dans le génome à l'extrémité 3', qui commence par une région de tête de 44 nucléotides. La transcription des gènes se fait de manière séquentielle et est guidée par des signaux de début et de fin de gène (signaux GS et GE) pour produire des ARNm individuels. Le signal GS agit également comme un signal de coiffage et de méthylation de la coiffe de l'ARNm naissant. Le signal GE déclenche la polyadénylation et la terminaison de l'ARNm et rend la polymérase réceptive à un nouveau signal GS. Le signal GE n'est pas totalement efficace et la polymérase peut parfois continuer la synthèse d'ARN sans s'arrêter et produire des ARNm dit de « lecture » qui représentent environ 10% de l'ARNm total. La transcription du VRS a un gradient polaire, la transcription des gènes diminue du premier au dernier gène. Ce mécanisme est typique des *Mononegavirales* et est dû au désengagement de certaines polymérases aux jonctions intergéniques. Les ARNm les plus abondants seront donc ceux de NS1 et NS2 [6][22].

Au cours de la réplication de l'ARN, la polymérase ignore les signaux de transcription (GS et GE) et produit un intermédiaire réplcatif complet de sens positif complémentaire du génome appelé antigénome, qui sert ensuite de modèle pour la production de génomes de descendance. La production de génome est 10 fois plus importante que celle de l'antigénome du fait d'un promoteur de l'antigénome plus efficace et de l'alternance transcription-réplication à partir du génome. Les génomes produits vont participer à leur tour à la réplication et à la transcription (transcription secondaire). Les génomes et antigénomes produits sont liés séparément sur toute leur longueur par la protéine N pour former des nucléocapsides stables. L'encapsidation protège ainsi l'ARN de la dégradation et de la reconnaissance par des récepteurs de la réponse immunitaire innée de la cellule hôte [6][22].

Des inclusions cytoplasmiques se forment dans les cellules infectées par le virus respiratoire syncytial. Elles comprennent des protéines de nucléocapside virales (L, N, P et M2-1), le génome viral et sont des sites de transcription virale. La protéine M2-2 va permettre un basculement progressif de la transcription vers la réplication et la production de génomes. M va ensuite s'associer aux inclusions cytoplasmiques grâce à M2-1, adaptateur facilitant l'association de M avec le complexe de nucléocapside. M va inhiber la réplication-transcription d'ARN dans les inclusions et permettre le transport des nucléocapsides de l'inclusion vers la membrane plasmique de la cellule [6][22].

⑤ Assemblage

Les glycoprotéines F (violet) vont se rassembler à la surface de la membrane cellulaire et vont initier la formation d'un bourgeon (possiblement par interaction entre-elles). L'interaction avec les queues cytoplasmiques de F permet un recrutement de la protéine M (vert), sa concentration au niveau du bourgeon et facilite son interaction avec la membrane et ses glycoprotéines [37]. M va faciliter l'intégration de la protéine G dans le bourgeon et va s'assembler en structures tubulaires pour permettre un allongement du bourgeon et entraîner la formation de projections filamenteuses en surface des cellules infectées. La protéine M2-1 (en pointillés) permet le recrutement des RNP en jouant le médiateur avec M [21][22].

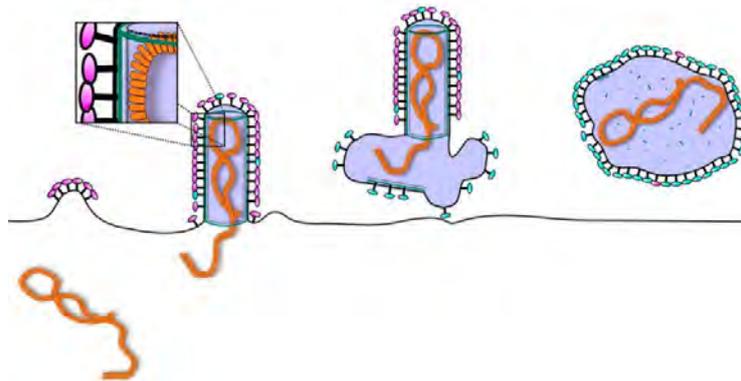


Figure 8 : Modèle schématique de l'assemblage du VRS [21]

⑥ Libération

Une fois les RNP dans le virion naissant, la libération du virion est permise par un complexe de tri endosomal qui est actuellement non connu. Le virion attire à lui une quantité variable de membrane et forme ensuite un appendice ou une vésicule maintenue par un mince filament. Lorsque le virion est libéré, les protéines F changent de conformation progressivement et spontanément. Elles passent de la forme pré (violette, figure 8) à post-fusion (cyan, figure 8). Les protéines M se désassemblent alors de la membrane et la particule virale devient sphérique. Des espacements réguliers de F à la surface membranaire ne sont observés que lorsque F est sous forme pré-fusionnelle. Il est suggéré que les interactions F-F ou l'interaction F-M sont perdues lors de ce changement de conformation de F entraînant alors un désassemblage de la couche M. En effet, la couche M aurait besoin de F pour se former sous la membrane cellulaire. Les particules sphériques seraient moins infectieuses en lien avec la conversion prématurée d'une part des protéines F en conformation post-fusion [21].

5. Epidémiologie

5.1. Saisonnalité

Les infections à VRS évoluent selon un mode saisonnier, les épidémies annuelles sont périodiques et surviennent lors des mois d'hiver (périodes plus fraîches) dans les pays tempérés et durant la saison des pluies (périodes humides) dans les pays tropicaux. A l'échelle mondiale, les épidémies de VRS commencent dans le sud et se déplacent vers le nord. L'épidémie commence dans le sud entre mars et juin et dans le nord entre septembre et décembre. La circulation du VRS suit des schémas annuels qui sont similaires à la grippe avec un pic qui survient entre avril et septembre dans l'hémisphère sud et entre novembre et mars dans l'hémisphère nord. La période épidémique s'étale sur 5 à 6 mois dans la plupart des pays mais peut n'être que de 3 à 4 mois dans certains cas. Dans les climats chauds et humides, l'activité du VRS peut être prolongée (10 mois) ou présente de façon résiduelle tout au long de l'année [6][38][39].

La saisonnalité est constante dans la plupart des régions mais le début, la fin et/ou le pic d'activité peuvent varier de 1 à 3 semaines d'une saison à l'autre. Néanmoins certains pays présentent des schémas épidémiques atypiques et irréguliers. En Finlande, une petite épidémie survient au printemps de chaque année impaire et est suivie d'une épidémie majeure qui commence en novembre-décembre et se prolonge jusqu'au printemps suivant [39].

En Europe, le VRS se déplace généralement du sud au nord et de l'ouest à l'est avec une activité sur le continent d'octobre à mai dans certains pays. Le pic de l'épidémie est observé en hiver sauf pour les pays les plus septentrionaux où l'activité reste élevée au début du printemps [39][40]. L'épidémie a tendance à se prolonger avec l'augmentation de la latitude [40].

En France, sur la période 2011-2017, le début de la période épidémique se situe entre les semaines 35-37 (fin août début septembre) avec un pic entre les semaines 48-52 et une fin de saison entre les semaines 10-14. La durée de la période épidémique étant de 25 à 31 semaines. Le réseau non sentinelle a détecté 45131 cas entre 2010 et 2016 avec une moyenne de 9026 cas par saison [39][40].

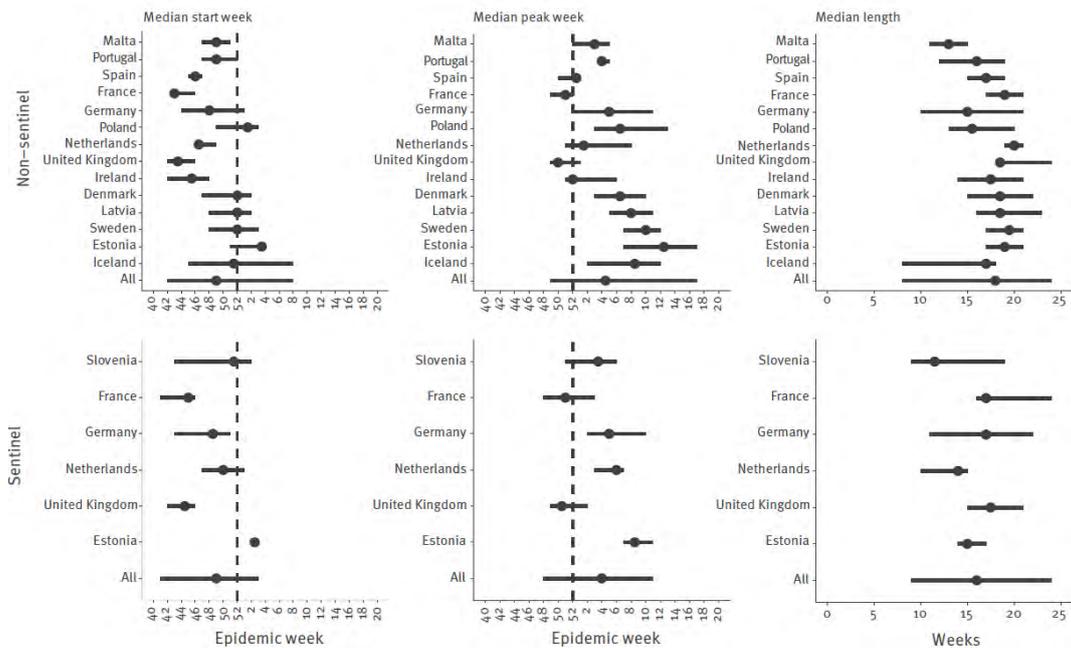


Figure 9 : Saisonnalité du VRS observée par les réseaux non-sentinel (n = 14 pays) et sentinelle (n = 6 pays) de 2010 à 2016 [40]

5.2. Influence des conditions climatiques et environnementales

La température est fortement corrélée avec les taux de bronchiolites et de VRS. Généralement dans les pays tempérés, l'activité du virus suit la baisse des températures [39]. L'influence de la température et de l'humidité sur l'épidémiologie du VRS varie dans le temps mais également dans l'espace. La variation de ces paramètres d'une année sur l'autre peut en partie influencer l'importance de l'épidémie. Les conditions environnementales vont jouer sur deux points clés : l'hôte et le virus. Ces deux facteurs affectent un élément essentiel, la transmissibilité du virus [6][20].

Le climat va agir directement sur la résistance de l'hôte aux infections, en rendant l'épithélium nasal et les voies respiratoires plus sensibles au VRS et moins aptes à éliminer les pathogènes (le froid ralentit la clairance muco-ciliaire, le faible niveau de vitamine D lié au manque d'exposition solaire altère la capacité à lutter contre les infections). Le climat va agir de manière indirecte également, en favorisant des comportements qui facilitent la transmission du virus (confinement hivernal, comportements culturels et sociaux) [6][38][41].

Enfin le climat agit sur la viabilité des particules virales puisque des études en laboratoire montrent que le VRS a tendance à « survivre » plus longtemps lorsque l'humidité et la température sont basses (plus la température augmente, plus le VRS perd sa capacité infectieuse) [6][38][42].

Dans les régions subtropicales et tempérées, les corrélations statistiques entre les paramètres climatiques et l'incidence du VRS sont plus cohérentes que dans les régions tropicales. Ces faits sont difficiles à expliquer car dépendants de multiples autres facteurs [43].

5.3. Populations touchées

- **Population pédiatrique :**

Le VRS infecte la plupart des enfants durant leur première année de vie et pratiquement l'ensemble de la population a été infectée à l'âge de deux ans. Les réinfections sont fréquentes au cours des premières années de vie, Glezen et al montrent chez les patients infectés durant leur première année, que 47% et 45% ont été réinfectés au cours des deuxième et troisième années de vie respectivement [44].

Aux États-Unis, une étude de Hall et al estime que 2,1 millions d'enfants de moins de 5 ans ont besoin de soins médicaux (ambulatoire et hôpital confondus) pour une infection au VRS chaque année, 60% (1,3 million) ont entre 2 et 5 ans et 40% ont moins de 2 ans. 25% des enfants de moins de 5 ans sont traités dans un service d'urgence, 70% en ville et environ 58000 sont hospitalisés. Le VRS était associé à 20% des hospitalisations, 18% des visites aux urgences et 15% des consultations ambulatoires pour infection respiratoire aiguë durant la période épidémique (novembre-avril) chez les enfants de moins de 5 ans. Cette étude montre la morbidité importante du VRS tant en milieu hospitalier qu'ambulatoire, dans la population pédiatrique, chez des enfants qui pour la plupart n'ont pas d'antécédents particuliers [45]. Par ailleurs, les familles nombreuses où cohabitent plusieurs enfants sont plus susceptibles d'être touchées par le VRS [2].

Le taux de létalité lié à l'infection par le VRS chez les enfants hospitalisés dans les pays riches est faible. Aux États-Unis, dans la base de données KID qui rassemble les données de plus de 4000 hôpitaux dans 44 états, 121 décès par an étaient constatés (9/10000 admissions au VRS) avec 84 décès survenant pendant la saison classique du VRS. Près de 80% des décès sont survenus chez des enfants souffrant de maladies chroniques complexes. L'âge moyen au moment du décès était de 6,2 mois [46].

- **Population adulte :**

Les réinfections par le VRS au cours de la vie sont fréquentes et le virus infecte les adultes sains à un taux de 5 à 10% par an. Les adultes non âgés sont rarement hospitalisés même si le VRS est, après la grippe saisonnière, la deuxième cause de pathologie des voies respiratoires qui soit médicalement significative (3 fois moins de décès qu'avec la grippe).

La gravité des infections respiratoires à VRS augmente sensiblement avec l'âge tout comme la morbidité. Ce phénomène est lié comme dans d'autres pathologies infectieuses à la sénescence du système immunitaire. Un système immunitaire moins efficace et un taux de comorbidités plus élevé chez les personnes de plus de 65 ans expliquent que cette catégorie rassemble les trois quarts des décès liés à une infection par le VRS chez les adultes. Dans les pays les plus riches, le nombre de décès est beaucoup plus important chez les adultes que chez les enfants contrairement aux pays moins riches où c'est la part pédiatrique qui peut être plus conséquente. Ces résultats sont probablement biaisés du fait d'un sous-diagnostic dans la population adulte puisque peu de tests sont demandés pour ce groupe d'âge par les médecins [6][7].

5.4. Sous-groupes antigéniques

Plusieurs génotypes au sein des sous-groupes A et B ont été identifiés et peuvent co-circuler au sein de la même saison et de la même communauté, un ou deux génotypes dominants étant remplacés sur les années suivantes.

La prévalence relative des génotypes varie donc chaque année, ceux prédominant une année diminuant l'année suivante. Certains génotypes ne sont pas détectés au cours de certaines années et réapparaissent parfois tandis que d'autres semblent avoir complètement disparus. Deux explications sont possibles, la première est le fait que la population acquiert une immunité vis-à-vis de la souche de VRS prédominante pendant une épidémie donnée et donc limite sa circulation durant l'épidémie suivante. La deuxième explication possible est qu'un niveau élevé d'immunité maternelle est présent dans la population après l'épidémie du génotype dominant et qu'elle entraîne une diminution de la gravité de la maladie causée par ce génotype l'année suivante chez les nourrissons nés après cette épidémie, entraînant donc une baisse « apparente » de la circulation de ce génotype, car les patients atteints sont moins symptomatiques et donc pas forcément dépistés. Ces résultats sont retrouvés pour des études loco-régionales en pédiatrie [47].

A contrario, une étude plus récente de 2016, constate que les clades GA2 et GA5 (pour VRS A) et BA (pour VRS B) sont dominants au niveau mondial depuis 10 ans et qu'ils circulent dans le monde entier. Ces résultats suggèrent que l'évolution du VRS A et du VRS B n'est pas fortement régionalisée mais plutôt mondiale, même si certains petits clades n'ont été identifiés que dans un seul pays [30]. Des changements dans la prédominance du sous-groupe A par rapport à B se produisent sur des cycles de 1 à 2 ans. Il y aurait donc un léger avantage de la souche hétérologue pour échapper à l'immunité même si les réinfections par un même sous-groupe demeurent très fréquentes [6].

En général, le groupe A prédomine sur le groupe B dans la plupart des épidémies. Par ailleurs, des différences temporales et géographiques ont été observées entre les 2 groupes durant une saison épidémique [31]. Cette dominance de la souche A est attribuée à la plus grande variabilité de génotypes A que de génotypes B qui permettrait une meilleure transmissibilité de A [9][10].

6. Physiopathologie et immunité

6.1. Transmission

La transmission du VRS se fait principalement par contact étroit avec une personne infectée.

Il existe plusieurs modes de transmission [48][49]:

- **Inoculation directe par les grosses gouttelettes** (aérosols à grosses particules)
- **Auto-inoculation** : via les yeux, le nez et la bouche par les mains après avoir touché des surfaces contaminées (fomites)

L'infection par des aérosols via un contact plus éloigné ne semble pas avoir lieu [48].

Seuls les aérosols à petites particules se propagent au-delà d'environ 3 mètres. Les nourrissons séparés par de plus grandes distances ne sont donc probablement pas exposés aux éternuements ou à la toux des nourrissons voisins infectés dans un hôpital [48][49].

Néanmoins, le virus peut être aérosolisé dans des petites particules en quantité non négligeables qui peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures et potentiellement représenter un risque infectieux [49].

La durée de l'excrétion virale chez les patients infectés est en moyenne de 7 à 10 jours, pouvant se prolonger jusqu'à un mois (voir plus chez les patients immunodéprimés) pour une période d'incubation classiquement de 2 à 8 jours [20].

6.2. Tropisme viral

- **Spécificité d'hôte :**

Le VRS est un virus hautement contagieux capable d'infecter plusieurs fois un individu au cours de sa vie. Les humains sont le seul hôte naturel du HRSV même si le virus peut infecter facilement les primates non humains, notamment les chimpanzés, et donner des infections graves chez ces derniers. Le HRSV peut également infecter d'autres animaux comme la souris, le rat et les moutons mais la propagation du virus ne se fait pas dans leurs populations respectives. Les chimpanzés sont donc le seul hôte animal dans lequel le HRSV se réplique suffisamment pour permettre la transmission entre animaux et donner des maladies des voies respiratoires.

Les souches BRSV et PVM quant à elle ont une très faible permissivité chez les primates et n'ont très probablement aucun pouvoir pathogène chez l'homme. Cette spécificité d'hôte est à mettre en relation avec la coévolution respective de chaque espèce avec son hôte. Le virus va, en effet, s'adapter au système immunitaire de l'hôte et acquérir des séquences spécifiques codant pour des structures adaptées aux récepteurs et molécules de son hôte [22][50][51].

- **Tropisme cellulaire :**

In vivo le tropisme du VRS se restreint essentiellement à la surface apicale des cellules épithéliales des voies respiratoires ciliées et des pneumocytes alvéolaires de type 1 et de type 2. Il peut infecter les cellules épithéliales de la trachée, des bronches et des bronchioles. Il semble que les cellules épithéliales basales soient épargnées. In vitro, le virus peut infecter d'autres cellules, mais moins efficacement, comme les fibroblastes, les cellules stromales de la moelle osseuse, les éosinophiles et les cellules dendritiques. Ce tropisme cellulaire pourrait être déterminé par des récepteurs permettant l'attachement et l'entrée du virus ou des mécanismes de l'immunité innée. La détection d'ARN viral a également été signalé dans des sites extra-pulmonaires, notamment le sang, le liquide céphalorachidien et le myocarde, mais d'autres études sont nécessaires pour déterminer si le VRS est réellement responsable d'une infection au niveau de ces sites [11][22][52].

6.3. Physiopathologie

Le VRS est responsable d'une obstruction et d'une inflammation des voies respiratoires.

Le virus infecte les cellules épithéliales respiratoires et ciliées puis la protéine NS2 va induire une extrusion et un détachement de la zone apicale de l'épithélium respiratoire générant une accumulation de cellules dans les voies respiratoires. Le VRS induit également la prolifération des cellules caliciformes via l'infection des cellules basales de l'épithélium. Les cellules caliciformes vont se différencier et entraîner une production élevée de mucus avec un recrutement massif de neutrophiles et d'éosinophiles dans les voies respiratoires. Ces phénomènes combinés vont entraîner une inflammation importante avec une obstruction bronchique et un effondrement des alvéoles [53].

In vivo, des dommages importants au niveau de l'épithélium respiratoire sont observés avec une obstruction des petites voies aériennes marquée et la présence de syncytias intra-bronchiolaires. L'histopathologie montre également que cette obstruction est liée à un œdème avec présence, dans la lumière des voies aériennes, de débris de cellules épithéliales et inflammatoires mélangés à de la fibrine, du mucus et elle est aggravée par la compression de follicules lymphoïdes hyperplasiques [52]. Avec l'obstruction complète, l'air emprisonnée est absorbée et cela se traduit par de multiples zones d'atélectasie [20].

L'inflammation bronchiolaire se manifeste principalement au niveau de la couche musculaire sous-muqueuse avec la présence de grands agrégats lymphoïdes hyperplasiques. Ces agrégats sont centrés sur les artérioles bronchiques qui alimentent la paroi bronchique jusqu'au niveau des bronchioles terminales et sont composés presque entièrement de lymphocytes B CD20 + avec parfois quelques lymphocytes CD3 + et monocytes CD68 +. L'infiltrat inflammatoire autour des voies aériennes se fait donc en fonction de la distribution des artérioles adjacentes et détermine le modèle de bronchiolite. En dehors de ces agrégats de lymphocytes hyperplasiques, on observe dans l'interstitium alvéolaire une majorité de cellules CD68 + (macrophages alvéolaires et lymphocytes) qui sont recrutés par les artérioles et capillaires et également de nombreux lymphocytes CD3 + autour des bronchioles. Quelques lymphocytes T CD8 + sont également présents dans le parenchyme pulmonaire [52].

Des signes histologiques de guérison sont observés chez les enfants atteints de bronchiolite au cours de la première semaine et sont marqués par le début de la régénération de l'épithélium bronchiolaire. Les cellules ciliées peuvent mettre plusieurs semaines pour être de nouveau présentes dans l'épithélium régénéré [20].

6.4. Réponse immunitaire

6.4.1. Immunité innée

L'épithélium est protégé par une épaisse couche de mucus contenant de la mucine et des composés sialylés. Cette couche de mucus contient des peptides de défense, comme la cathélicidine, qui empêche l'infection par le VRS en agissant directement sur l'enveloppe virale [54].

Lors de l'infection, les cellules épithéliales, les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules lymphoïdes innées vont également jouer un rôle clé dans la réponse immunitaire innée.

Les récepteurs PRR de ces cellules dont TLR, RIG-1 et NLR reconnaissent le virus et s'activent. Ces récepteurs activent les réponses immunitaires innées par l'intermédiaire de facteurs de transcription (dont NF- κ B) qui vont stimuler la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et de molécules d'adhésion permettant ensuite le recrutement de cellules immunitaires (éosinophiles, monocytes et neutrophiles) [55].

Les cellules lymphoïdes innées comprennent les cellules cytotoxiques NK qui sont une importante source d'interféron γ stimulant la réponse innée antivirale initiale [54]. Les interférons de type 1 sont eux produits en grande quantité par les cellules dendritiques plasmacytoïdes qui ont une place prépondérante dans la réponse innée et le contrôle des infections virales respiratoires. Ces cellules ne sont pas tout à fait matures chez les nouveau-nés qui sont donc plus sensibles aux infections à VRS [53].

Les neutrophiles recrutés par les cytokines vont former des NET dans les voies respiratoires qui sont des réseaux de neutrophiles en forme d'ADN recouverts d'histones et de protéines microbicides cytotoxiques qui piègent et éliminent les particules de VRS [53].

Le VRS induit également la sécrétion de 2 protéines tensioactives A et D (SP-A et SP-D). Ces protéines vont stimuler l'activation des macrophages en augmentant le chimiotactisme, la phagocytose et la sécrétion de cytokines. SP-D peut également se lier à la protéine G du VRS et inhiber l'infection par le virus [55].

Lorsque le virus pénètre dans la cellule, des systèmes de défense innés intra-cellulaires vont entrer en action pour empêcher la réplication virale, notamment la protéine MX1 qui bloque la transcription primaire de l'ARN viral [54].

Les polymorphismes du système immunitaire inné sont associés à une sensibilité accrue au VRS. Certains polymorphismes de MX1 sont associés à une infection sévère à VRS. D'autres polymorphismes semblent également influencer la gravité de l'infection comme ceux touchant TLR4, CD14, les protéines tensioactives, les cytokines et chimiokines [56]. Il y a donc plusieurs gènes pour lesquels des polymorphismes ont eu un effet modéré dans le degré de sévérité à l'infection à VRS mais il n'y a actuellement aucun argument évident venant étayer un impact fort de la composante génétique [54].

6.4.2. *Immunité adaptative*

- **Réponse humorale :**

L'infection à VRS induit la production d'IgM, d'IgA, d'IgG et d'IgE dans le sang et les muqueuses dirigées contre la plupart des protéines du virus.

Les IgM apparaissent dans les 5 à 10 jours suivant le début de l'infection et persistent pendant 1 à 3 mois.

Les IgG sont détectées chez la majorité des patients, elles apparaissent à 15 jours, atteignent un pic 20 à 30 jours après le début des symptômes et commencent à décliner après 1 à 2 mois [20][53].

Après infection, 75% des adultes présentent une diminution de leur titre d'anticorps par 4 ou plus et les taux reviennent à des niveaux similaires à ceux de pré-infection dans les 2 ans [20]. Des titres élevés sont corrélés à une meilleure résistance à l'infection mais aucun seuil d'anticorps neutralisants n'est prédictif du risque, de la gravité ou du rétablissement de l'infection que ce soit chez les adultes ou chez les enfants [20].

Les IgG et IgA sont produites par les lymphocytes B activés. L'activation des cellules B peut se faire de manière dépendante ou indépendante des cellules T.

Chez les jeunes enfants, les structures folliculaires des cellules dendritiques ne sont pas bien développées donc l'activation des lymphocytes B dépend principalement des voies indépendantes des cellules T. Par ailleurs, les cellules B des enfants expriment faiblement les activateurs transmembranaires, les modulateurs calciques et les autres récepteurs de cytokines permettant leur activation comme les récepteurs de BAFF et APRIL. Les lymphocytes B des enfants répondent donc mal à la stimulation [54].

Des titres élevés d'IgA et d'IgG sont associés à une protection partielle chez l'adulte et peuvent empêcher une LRTI à VRS. Cependant les taux d'anticorps diminuent rapidement après un épisode de réinfection et même en présence d'IgG spécifiques de F, les adultes peuvent être réinfectés. L'immunité naturelle après infection n'offre qu'une protection limitée et transitoire.

Les IgA jouent un rôle primordial dans l'immunité protectrice au virus, en effet, dans un essai de provocation chez l'homme, les individus résistants au virus avaient des niveaux significativement plus élevés d'IgA anti-VRS au niveau nasal [54][57].

Les enfants infectés peuvent produire des réponses transitoires d'IgE spécifiques dans les voies respiratoires. Les niveaux élevés d'IgE spécifiques ont été corrélés avec un risque accru de maladie grave et de respiration sifflante récurrente [20].

Les séquences des ectodomains de F diffèrent seulement de 5% entre VRS A et VRS B. Ceci explique le sérotype RSV unique et contraste fortement avec la variation de séquence observée pour certaines autres protéines de fusion virale de classe I, comme l'Env du VIH-1 et l'hémagglutinine de la grippe. [11].

Les chercheurs ont démontré que la majorité de l'activité neutralisante des anticorps circulants est spécifique de la conformation pré-fusionnelle de F et la plupart des anticorps les plus puissants ciblent cette conformation [11].

La variabilité antigénique entre les groupes A et B est déterminée par les variations de la protéine G et les anticorps ciblant la protéine G peuvent donc être spécifiques d'un sous-type et d'un génotype de VRS alors que les anticorps ciblant la protéine F sont réactifs avec VRS A et VRS B [29].

Il a été signalé que les réponses en anticorps après des infections par VRS A étaient plus importantes que les réponses qui ont suivi une infection primaire par VRS B. Les différences dans les sites de sélection positive entre A et B pourraient donc être en lien avec des différences dans les réponses immunologiques qu'elles provoquent [9][58].

La protéine SH du virus pourrait induire une réponse immunitaire de type ADCC (antibody dependent cell mediated cytotoxicity) alors que les protéines non membranaires sont importantes pour induire une réponse des cellules T [59].

- **Réponse cellulaire :**

Les facteurs hôte et viraux induisent un équilibre entre les réponses Th-1 et Th-2. La protéine F induit une réponse Th1 alors que la protéine G induit une réponse Th-2 [53].

- **La réponse Th-1** induit la libération d'interféron γ , d'interleukine 2 et de TNF α par les lymphocytes T qui va stimuler la production d'anticorps neutralisants, d'IgA et de lymphocytes CD8 cytotoxiques [53]. Cette réponse est associée à une cytopathologie pulmonaire minimale et à une clairance virale [20].
- **La réponse Th-2** induit la libération d'interleukine 4, 5, 10 et 13 par les lymphocytes T qui vont altérer la fonction des lymphocytes CD8, la clairance virale et favoriser une hyperéosinophilie et une production d'IgE [20][53].

Les lymphocytes T régulateurs jouent un rôle clé dans l'infection à VRS en régulant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires défavorables et ainsi en limitant les lésions pulmonaires.

6.4.3. Facteurs viraux perturbants l'immunité

Le VRS possède de nombreux mécanismes altérant la réponse immunitaire [54] :

- **Protéines NS1 et NS2 :**
 - NS1 : empêche la production d'interféron β (inhibition de la réponse innée)
 - NS2 se fixe à RIG-1 et empêche son activation (inhibition de la réponse innée)
 - NS1 et NS2 : stimulent la dégradation de STAT2 permettant une diminution de la réponse aux interférons (inhibition de la réponse innée)

- NS1 et NS2 : inhibent la maturation des cellules dendritiques : inhibition de la présentation de l'antigène (inhibition de la réponse innée et adaptative)
- **Protéine G** : se lie à CX3CR1, inhibe TLR2, 4 et 9 (inhibition de la réponse adaptative)
- **Protéine Gs** : agit comme un leurre pour anticorps (inhibition de la réponse adaptative)
- **Protéine F** : liaison à TLR4 et inhibition (inhibition de la réponse adaptative)
- **Protéine N** : perturbe l'interaction entre lymphocytes T CD4 et lymphocytes T CD8 (inhibition de la réponse adaptative)

Le VRS, perturbe l'activation des lymphocytes T de deux manières.

Premièrement par altération de la sécrétion de cytokines fonctionnelles et deuxièmement, en infectant les cellules dendritiques (le virus empêche la maturation des récepteurs permettant la présentation de l'antigène au TCR des lymphocytes et donc l'activation des lymphocytes T) [55].

L'antigène sécrété Gs n'est pas retrouvé chez les autres virus respiratoires courants et pourrait contribuer à la capacité du VRS à infecter les patients anormalement tôt dans la vie et à les réinfecter fréquemment tout au long de la vie malgré la présence d'anticorps maternels ou d'anticorps produits lors d'une précédente infection [6]. Ainsi, jusqu'à 36% des individus peuvent être réinfectés au moins une fois au cours d'une saison [55].

7. Symptomatologie clinique

La physiopathologie du VRS est complexe et la gravité des infections très variable. L'infection peut être bénigne comme mortelle et englobe un large ensemble de symptômes qui vont de la rhinite simple à la bronchiolite et la pneumonie grave. Les facteurs de risque de l'hôte jouent un rôle majeur dans cette hétérogénéité de la maladie.

7.1. Infection chez l'enfant

Une méta-analyse a estimé qu'en 2005 le VRS était responsable de 33,8 millions d'épisodes d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de 5 ans, avec 3,4 millions d'épisodes sévères nécessitant une hospitalisation et 66 000 à 199 000 décès. 99% des décès sont survenus dans les pays en voie de développement [60]. Aux États-Unis, 2 à 3% des nourrissons sont hospitalisés au cours des 12 premiers mois de vie [46].

Dans les pays riches, les décès dus au VRS semblent diminués au fil des ans. Une enquête réalisée dans les années 70 au Royaume-Uni estimait le taux de létalité entre 0,5% et 2,5% chez les enfants hospitalisés. Les estimations récentes l'estiment à 0,3% des enfants hospitalisés. Cette observation est à mettre en lien avec l'amélioration de la prise en charge des enfants avec des soins de support plus efficaces [6].

L'infection respiratoire basse peut survenir dès la première infection ou lors de la réinfection. L'intensité des symptômes est réduite lors des réinfections en lien donc avec une probable immunité se constituant lors des épisodes infectieux. C'est entre 6 semaines et 6 mois de vie que l'hospitalisation est la plus fréquente avec une incidence maximale entre 2 et 3 mois de vie [6].

• Symptômes :

L'infection à VRS chez l'enfant commence d'abord au niveau des voies respiratoires supérieures, se manifestant par une congestion nasale et une toux essentiellement (peut être associée aussi à une pharyngite ou une laryngite) accompagnées d'une fièvre de faible intensité qui dure 2 à 4 jours [20].

La plupart des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures résultent d'une réponse inflammatoire du système immunitaire. Une infection locale du nasopharynx peut facilement se propager aux organes adjacents entraînant une sinusite, une laryngite, une trachéite ou une otite moyenne aiguë [61].

Ensuite la maladie progresse vers les voies respiratoires inférieures et on observe une augmentation de la toux, de la fréquence respiratoire, l'apparition d'une dyspnée et de signes de lutte respiratoire. Les signes d'infection des voies respiratoires supérieures sont presque toujours associés à une LRTI mais les manifestations cliniques peuvent se limiter aux voies respiratoires supérieures [20].

La première infection est rarement asymptomatique et la LRTI à VRS est fréquente lors de celle-ci [20].

Chez les enfants d'âge préscolaire, en ambulatoire, 2 sur 3 ont une respiration sifflante (wheezing) et 3 sur 4 ont des difficultés respiratoires. Environ 10% des enfants hospitalisés présentent une hypoventilation nécessitant une assistance respiratoire [20].

Les enfants qui sont hospitalisés le sont environ 2 jours, en moyenne, mais des hospitalisations prolongées sont fréquentes [45].

La durée de l'infection aiguë chez la majorité des enfants est de 3 à 10 jours [20].

Enfin, un autre symptôme pouvant survenir durant l'infection est un exanthème impliquant le tronc et le visage [62].

- **Diagnostiques cliniques :**

L'infection à VRS peut apparaître sous la forme d'un rhume banal simple. Lors d'une LRTI elle se manifeste le plus souvent comme une bronchiolite mais peut aussi donner une pneumonie ou une trachéobronchite [20].

Le diagnostic de bronchiolite aiguë du nourrisson est clinique (cf ANNEXE 1).

7.2. Infection chez l'adulte

Le VRS est responsable d'importantes morbidité et mortalité dans la population adulte, surtout chez les adultes âgés. Aux États-Unis, le VRS est responsable chaque année de 177000 hospitalisations de personnes de plus de 65 ans pour un coût de 150 à 680 millions de dollars et est responsable de 14000 décès par an [1][63].

Une étude prospective sur 4 ans de Falsey et al illustre bien l'importance de la morbidité liée au VRS : 3 à 7% des personnes âgées de 65 ans étaient infectées par le virus chaque année et 4 à 10% des adultes de plus de 21 ans à haut risque (pathologies cardio-pulmonaires). De nombreux patients étaient symptomatiques (89%), 16% des adultes à risque (pathologies cardio-pulmonaires) de plus de 21 ans étaient hospitalisés et 4% décédaient [3].

- **Symptômes :**

L'infection à VRS chez l'adulte évolue le plus souvent de manière séquentielle comme chez l'enfant. Dans un premier temps ce sont des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures qui apparaissent à type de congestion nasale ou de pharyngite. Dans les jours suivants apparaissent des symptômes d'infection des voies respiratoires inférieures [20]. Une infection respiratoire basse est observée chez environ 20% des patients adultes en bonne santé [3].

Les symptômes et les signes d'infection ne semblent pas différer entre VRS et grippe. Néanmoins, le VRS pourrait donner moins de fièvre et plus de toux productive et de respiration sifflante que la grippe [3]. L'infection à VRS chez l'adulte n'a pas de spécificité clinique et ne se distingue pas de celles liées à d'autres virus respiratoires (virus parainfluenza, virus de la grippe, adénovirus et rhinovirus notamment). Ainsi le VRS est fréquemment non suspecté chez l'adulte [20].

Les symptômes les plus courants sont : toux, dyspnée, expectorations, fièvre, rhinorrhée, tachypnée, respiration sifflante [4].

Des signes à la radiographie thoracique sont visibles chez la moitié des patients où un infiltrat des lobes inférieurs et un aspect en verre dépoli sont observés [20].

- **Diagnostiques cliniques :**

Chez l'adulte, le VRS est responsable de pneumonies, d'exacerbations de pathologies respiratoires chroniques (BPCO, asthme), de décompensations de cardiopathies ou de simples infections respiratoires hautes.

7.3. Infection chez la femme enceinte

Les changements physiologiques de la fonction cardiorespiratoire et les modifications immunologiques permettant la tolérance fœtale font que les femmes enceintes sont vulnérables aux infections virales comme la grippe [64].

Peu d'informations sont disponibles sur les infections à VRS survenant durant la grossesse mais quelques descriptions de cas ont été réalisées. Celle-ci semblent plutôt rares et aucun effet sur le fœtus ni aucune transmission verticale du virus n'ont été rapportées [64][65].

Néanmoins l'infection à VRS peut être sévère chez la femme enceinte, quelques cas rapportés font état de patientes intubées avec une évolution favorable sans aucun décès [64].

7.4. Facteurs de risque d'infection sévère à VRS

Il existe des critères de vulnérabilité liés à l'hôte et des critères liés à l'environnement qui sont des facteurs de risque d'infection grave à VRS [66].

7.4.1. Facteurs liés à l'hôte

Les taux de mortalité associés au VRS sont généralement faibles chez les nourrissons sans comorbidités (< 1% des enfants hospitalisés) mais augmentent considérablement chez les nourrissons à haut risque [67].

Une étude de cohorte incluant les enfants infectés par le VRS, admis en soins intensifs comme marqueur de gravité, a révélé qu'une proportion considérable des patients souffrait de graves affections/comorbidités. Sur les 406 patients inclus, 8,6% sont décédés, dont la moitié du VRS (4,4%). Tous les patients dont le décès était lié à une infection par le VRS présentaient des comorbidités : anomalies chromosomiques (29%), anomalies cardiaques (27%), maladie neuromusculaire (15%), maladie pulmonaire chronique (12%), anomalie des voies respiratoires (9%), immunodéficience (9%) [67].

Comme les enfants, les adultes à risque sont particulièrement touchés par le VRS. Chez les patients > 65 ans souffrants de pathologies cardio-pulmonaires, le VRS est responsable de 11% des hospitalisations pour pneumonie, 11% des hospitalisations pour des maladies pulmonaires

obstructives chroniques, 5% des hospitalisations pour des insuffisances cardiaques et 7% des hospitalisations pour asthme [3].

- **L'âge :**

- **Âge < 6 mois au début de la saison du VRS :**

L'âge < 6 mois est un facteur de risque d'hospitalisation et d'infection grave à VRS, les nourrissons de 1 mois ont le taux d'hospitalisation le plus élevé (25,9 pour 1000 enfants) suivi par les nourrissons de 2 mois (14,3 pour 1000 enfants) et de moins d'un mois (13,5 pour 1000 enfants) [2]. On estime que 45% des admissions à l'hôpital en raison de LRTI à VRS se produisent chez les nourrissons < 6 mois [68]. Dans cette population, le VRS est la première cause d'infection respiratoire [69].

Les facteurs prédisposant ces patients à être hospitalisés sont :

- un système immunitaire immature
- des voies respiratoires petites (la résistance à la circulation de l'air est inversement proportionnelle au cube du rayon de ces voies) [20]
- une réponse immunitaire orientée vers la réponse Th2 [70]

- **Personnes âgées :**

La gravité de l'infection à VRS chez les personnes âgées s'explique en partie par les comorbidités et le déclin de la fonction pulmonaire liés à l'âge ; il est suggéré qu'un déclin du système immunitaire puisse y participer. Toutefois l'immunité humorale au VRS est égale ou supérieure à celle des jeunes adultes et il n'y a pas de différence dans les réponses des lymphocytes T CD4 et CD8 [20].

- **La prématurité :**

Les enfants prématurés ont des voies respiratoires sous développées : à 30 semaines de gestation les volumes pulmonaires sont 3 fois moindres et la surface pulmonaire divisée par 4 en comparaison à un nouveau-né à terme [70].

Leur système immunitaire n'est pas encore développé avec une immunité cellulaire inadéquate pourtant nécessaire à la clairance virale. Les prématurés sont également plus susceptibles de présenter une hypogammaglobulinémie qui persiste jusqu'à l'âge de 6 mois. Chez les enfants nés ≤ 28 semaines de gestation, les titres d'anticorps anti-VRS sont plus faibles alors qu'il n'y a pas de différences chez ceux nés ≥ 29 semaines de gestation et ceux nés à terme [70].

La prématurité est un facteur de risque d'hospitalisation, le taux d'hospitalisation pour infection au VRS augmente avec la diminution de l'âge gestationnel. Les données montrent clairement que la plus grande augmentation du risque d'hospitalisation intervient chez les prématurés nés avant 29 semaines de gestation. Ces nourrissons ont des taux d'hospitalisation 2 à 4 fois plus élevés que les nouveau-nés prématurés (nés après 29 semaines de gestation). Entre 30 et 35 semaines de gestation le risque d'hospitalisation est légèrement supérieur aux patients nés à terme (moins du double) et chez les nourrissons ≥ 35 semaines de gestation il n'est pas significativement différent de celui des nourrissons nés à terme [2][46].

La prématurité modifie également la symptomatologie et la sévérité de l'infection par le VRS : les prématurés présentent plus d'apnée, plus d'atélectasies/infiltrats à l'imagerie, ils sont hospitalisés plus longtemps, sont plus susceptibles de recevoir de l'oxygène, d'avoir une ventilation mécanique et d'être admis en soins intensifs [70].

Les pathologies cardiaques, pulmonaires et la prématurité sont des facteurs de risque d'hospitalisation chez les enfants de moins de 1 an. Une étude rétrospective de 2000 estimait le nombre d'hospitalisation à 388 pour 1000 enfants de moins d'un an pour ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire, 92 pour ceux souffrants de cardiopathie congénitale, 57 pour les enfants nés entre 33 et 36 SA et 30 pour les enfants nés à terme sans pathologies sous-jacentes. Par contre au cours de la deuxième année de vie seule la dysplasie bronchopulmonaire demeurait supérieure en terme d'hospitalisation. Les patients en bonne santé et nés à terme représentaient un peu plus de 50% des hospitalisations [71].

- **Maladies respiratoires : BPCO, asthme, mucoviscidose**

- **Malformations pulmonaires :**

Une altération préexistante de l'appareil pulmonaire et de ses fonctions a un impact sur l'évolution des infections respiratoires. Les malformations pulmonaires comme l'agénésie, l'hypoplasie et la dysplasie pulmonaire sont des facteurs de risque de LRTI sévère à VRS [72].

- **La mucoviscidose (fibrose kystique) :**

La mucoviscidose est un facteur de risque significatif d'infection sévère à VRS. Murray et al, dans une étude de cohorte, montrent que les taux d'admission pour LRTI à VRS lors de la première année de vie étaient plus élevés chez les patients atteints de mucoviscidose (64 pour 1000 nourrissons contre 22 pour 1000 chez les témoins sains, risque relatif de 2,5) [73]. Une étude danoise retrouve un taux d'hospitalisation de 181 pour 1000 enfants de moins de 2 ans (risque relatif de 4,3) [74]. Les risques de complications sont plus élevés dans cette population. Le VRS faciliterait l'adhérence de *Pseudomonas aeruginosa* à l'épithélium respiratoire, la colonisation par cette bactérie et faciliterait donc les infections à *Pseudomonas aeruginosa* [75].

- **Pathologies cardiaques :**

- **Maladies cardiaques congénitales :**

Les enfants atteints de maladies cardiaques congénitales ont un risque plus élevé d'infection grave et de décès au VRS. Navas et al constatent dans une étude sur 1580 patients hospitalisés pour infection respiratoire à VRS que 260 (16,4%) ont une maladie cardiaque sous-jacente. Ces enfants avaient besoin d'oxygène sur une période prolongée et avaient un taux de mortalité plus élevé (3,4%) en comparaison aux patients sans cardiopathies. Parmi les 260 enfants cardiopathes, 62 présentaient un shunt gauche-droit, 109 n'avaient pas de shunt et 53 souffraient d'une hypertension pulmonaire. C'est le groupe des patients avec hypertension pulmonaire qui avait le taux de mortalité le plus important (9,4% et 47% de transfert en soins intensifs). 5 des 9 décès dans le groupe avec cardiopathie survenaient chez ceux avec une hypertension pulmonaire [76]. Dans une autre étude de Wang et al, moins de cardiopathies (8,2%) étaient observées chez les patients hospitalisés pour infection à VRS mais le taux de mortalité (5,3%) était nettement plus élevés que chez les patients témoins [77].

- **Troubles neuromusculaires :**

Le risque d'hospitalisation n'est pas bien défini chez les enfants atteints de troubles neuromusculaires. Par contre, les troubles neuromusculaires altérant la capacité à éliminer les sécrétions des voies aériennes à cause d'une toux inefficace, d'une faiblesse musculaire respiratoire, d'un reflux-gastro-œsophagien récurrent ou de malformations pulmonaires ou encore de troubles de la déglutition sont des facteurs prédisposant à une évolution plus sévère de la maladie à VRS.

La faiblesse des muscles respiratoires entraîne une réduction du débit d'air et une baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle des poumons, ce qui a pour conséquence une augmentation du travail de respiration. En effet à des volumes respiratoires faibles, les poumons sont moins distensibles et les échanges gazeux se font moins bien. Chez ces patients, avec des capacités respiratoires réduites, toute augmentation de la charge respiratoire peut entraîner une fatigue du diaphragme et une insuffisance respiratoire.

Pathogénèse des complications chez les patients avec troubles neuromusculaires et infection virale des voies respiratoires [78] :

- Capacité vitale réduite en raison d'une faiblesse musculaire ou d'une scoliose spastique (peut entraîner un cœur pulmonaire)
- Clairance perturbée des sécrétions respiratoires (toux faible et dysphagie)
- Incapacité à se conformer activement aux interventions physiothérapeutiques
- Microaspiration récurrente (reflux gastro-œsophagien, vomissements liés à la toux, troubles de la déglutition)
- Antécédents d'exposition fréquente aux antibiotiques et d'hospitalisation
- Colonisation par des agents pathogènes résistants (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, ...)
- Altération du système immunitaire (malnutrition sévère)
- Détérioration clinique précoce en cas de forte fièvre avec acidose métabolique et hypercapnie
- Convulsions (fébriles ou non)
- Rhabdomyolyse/myosite aiguë (déclenchée par une infection virale)

Dans une étude prospective pédiatrique allemande couvrant 6 saisons VRS, 73 des 1541 (4,7%) patients souffraient de troubles neuromusculaires. Le groupe avec troubles neuromusculaires comprenait des enfants atteints d'hydrocéphalie (n=3), de paralysie cérébrale/syndrome d'hypoventilation centrale (n=41), anomalies génétiques/anomalies chromosomiques (n=8) et autres pathologies neuromusculaires (n=18). Ces patients avaient un âge médian au diagnostic d'infection à VRS (14 mois contre 5 mois), un risque global de convulsions (15,1% contre 1,6%) et un taux de ventilation mécanique (9,6% contre 1,9%) plus élevés. Enfin les patients avec une déficience neuromusculaire avaient une mortalité significativement plus élevée (5,5% contre 0,2%). Les auteurs démontrent que les maladies neuromusculaires sont un facteur de risque indépendant d'une maladie sévère (admission en soins intensifs, ventilation mécanique) et de décès à une infection au VRS [67][78].

En résumé, peu d'études font le lien entre infection par le VRS et sévérité de la maladie chez les patients atteints de pathologies neuromusculaires, essentiellement car ces pathologies sont rares. Il semble que les affections neuromusculaires augmentent la morbidité (exprimée en durée d'hospitalisation), la sévérité et les décès dus aux infections par le VRS. Les patients de ce groupe ont tendance à être plus âgés lorsqu'ils sont hospitalisés car ils sont plus susceptibles d'avoir une immunité préexistante au VRS. Cela peut également être le fait de la nature progressive de l'évolution des maladies neuromusculaires, la sensibilité aux infections respiratoires augmentant avec l'âge [67][78].

- **L'immunodépression :**

Les patients présentant un déficit immunitaire sont à risque d'infections sévères à VRS et les taux de mortalité peuvent être plus élevés (notamment chez les enfants non traités). Le risque est cependant variable en fonction de la nature et de la sévérité de l'immunodépression. Il n'existe actuellement

aucun consensus ferme sur les patients immunodéprimés les plus à risque. Récemment, un score établi sur l'avis de plusieurs experts souligne que les groupes de patients immunodéprimés les plus à risque d'infection sévère à VRS sont les transplantés pulmonaires, transplantés cardio-pulmonaire combinés, greffés de cellules souches allogéniques et les patients présentant un SCID [79].

L'infection pulmonaire est une caractéristique de présentation courante et une complication de l'immunodéficience des lymphocytes T. Une première étude prospective sur les nourrissons immunodéprimés infectés par le VRS et hospitalisés a été publiée par Hall et al en 1986. Sur 10 ans, ils ont inclus 608 enfants de cinq ans ou moins, 47 (7,7%) étaient immunodéprimés par chimiothérapie, stéroïdothérapie ou immunodéficience primaire. Ceux avec chimiothérapie ou immunodéficience primaire présentaient une maladie plus sévère (taux de mortalité plus élevé). Les enfants recevant une corticothérapie au long cours ne présentaient pas de manifestations plus graves que les enfants sains. L'excrétion virale était plus importante et plus prolongée avec la corticothérapie, l'immunodéficience primaire et la chimiothérapie. Plus de la moitié des enfants immunodéprimés avaient contracté le VRS de manière nosocomiale [67].

Une étude de cohorte prospective chez 689 enfants hospitalisés pour infection respiratoire basse à VRS a retrouvé des comorbidités chez 22,6% des nourrissons ; 3% (n=21) étaient immunodéprimés (immunodéficience, immunosuppresseurs). Ce groupe présentait une hospitalisation prolongée par rapport aux patients sans comorbidités ; toutefois les taux d'admission en soins intensifs et de ventilation mécanique n'étaient pas augmentés [77].

L'infection par le VRS est de mauvais pronostic chez les patients avec SCID surtout si la charge virale est élevée. Le VRS peut être responsable d'une pneumonie à cellules géantes chez ces sujets. Concernant les patients greffés de moelle osseuse, ceux ayant une charge virale élevée développent une pneumonie sévère au moment de la greffe [67].

➤ Enfants infectés par le VIH-1 :

Dans cette population, une excrétion prolongée du VRS jusqu'à 199 jours a été observée [80]. Madhi et al, dans une étude prospective sur les LRTI à VRS chez les enfants Sud-Africains (n=268) ont retrouvé une prévalence d'infection par le VIH de 14,6%. Les enfants infectés par le VIH étaient plus susceptibles de déclarer une pneumonie (92,3% contre 68,6%) et avaient un taux de létalité 4 fois plus élevé (7,6% contre 1,7% ; risque relatif = 4,40). Les enfants infectés par le VIH étaient donc prédisposés à développer une LRTI sévère associée au VRS et sont plus susceptibles d'avoir une pneumonie et ont une mortalité plus élevée. A noter que les enfants séropositifs avaient également plus de co-infections bactériennes (bactériémie ; 15,4% contre 2,6%) [81].

➤ Enfants greffés de moelle osseuse et atteints de cancer infectés par le VRS :

El Saleeby et al ont réalisé une étude rétrospective incluant 58 patients (patients ≤ 21 ans avec néoplasie, immunodéficience ou transplantation de cellules souches hématopoïétiques avec un test positif pour le VRS). 40% souffraient d'une leucémie aiguë lymphoblastique, 19% une tumeur solide et 41% étaient greffés de moelle, avaient une leucémie aiguë myéloïde ou un SCID. 29% des patients avaient moins de 2 ans. 28% ont développé une LRTI. Les prédicteurs indépendants des LRTI à VRS étaient une lymphopénie profonde, un nombre de lymphocytes < 100 cellules/mm³ et un âge ≤ 2 ans. 31% des patients avec LRTI sont décédés d'une infection par le VRS et ils étaient tous greffés ou en cours de greffe pour une leucémie aiguë myéloïdes avec un âge inférieur à 2 ans. Le taux de létalité global était de 8,6% [82]. Des résultats similaires sont retrouvés par Sung et al chez les enfants traités

pour une leucémie aiguë myéloïdes. Ils retrouvent une faible prévalence du VRS chez ces patients (< 1% en induction et 0,3% à 2,2% en consolidation) mais une létalité élevée (10%) pour les épisodes infectieux au VRS (4 décès sur 40 épisodes) [83].

L'infection par le VRS chez les patients d'hématologie est associée à une excrétion prolongée du virus (> 100 jours possiblement contre environ 21 jours chez un patient sain), à une fréquence plus élevée de pneumonie, de co-pathogènes et de décès [84].

➤ VRS et Syndrome de Down (SD : Trisomie 21) :

Les LRTI sont la première cause d'hospitalisation des patients avec SD et une cause majeure de mortalité chez ces enfants. Cette susceptibilité particulière aux LRTI sévères peut s'expliquer par 3 facteurs :

- les malformations des voies aériennes (laryngotrachéomalacie, hypoplasie pulmonaire et alvéolaire)
- les comorbidités associées au SD (cardiopathie hémodynamiquement significative, hypertension pulmonaire, troubles de la déglutition, hypotonie)
- l'immunodéficience (diminution de l'activité des lymphocytes NK, dysfonction du thymus, taux de lymphocytes T et B diminués, ...) [85]

Une étude de cohorte rétrospective et prospective sur 395 patients SD retrouvait 9,9% des hospitalisations pour une LRTI à VRS. Il n'y avait pas de différence de sévérité de la LRTI à VRS qu'il y ait ou non une comorbidité surajoutée au SD. Les patients avec SD présentaient une durée d'hospitalisation plus longue et un taux d'hospitalisation pour LRTI à VRS plus élevé (9,9% vs 0,7%). Ils ont donc révélé que le SD était un facteur de risque indépendant de maladie grave à VRS [86].

Une étude rétrospective récente de Löwensteyn et al. a analysé les enfants de moins de 5 ans atteints de SD et décédés avec une infection à VRS (n=53). Les enfants atteints de SD avaient un âge médian de 6 mois et présentaient une durée d'hospitalisation significativement plus longue. Un quart des patients décédés n'avait pas de facteurs de risque d'infection grave à VRS ce qui objective que le SD est un facteur de risque important de décès lors d'une infection par le VRS [85]. Ainsi le SD est un facteur de risque de maladie grave mais aussi de décès au VRS.

- **Le sexe masculin :**

Le sexe masculin serait un facteur de risque de LRTI à VRS sévère. Le rapport de risque des garçons par rapport aux filles est de 1,425 : 1. La cause pourrait être de nature anatomique, les garçons ayant des voies respiratoires plus courtes et plus étroites, seraient plus sujet à avoir une obstruction bronchique lors d'une infection par le VRS [70].

7.4.2. *Facteurs liés à l'environnement*

- **Conditions socio-économiques :**

Des conditions socio-économiques défavorables sont également un facteur de risque pour les enfants d'être hospitalisés pour une infection à VRS [70].

- **Familles nombreuses, frères et sœurs :**

Les familles nombreuses (> 5 personnes vivant dans le même foyer) et la fratrie sont des facteurs de risque d'une hospitalisation avec infection sévère à VRS. Ceci est dû à une probabilité plus grande d'exposition au virus et donc d'infection [70].

- **Titre d'anticorps maternels :**

Des titres élevés d'anticorps maternels neutralisant le VRS diminuent l'incidence de la LRTI à VRS lors des 6 premiers mois de vie.

Chez les prématurés, le transfert incomplet d'anticorps maternels participe à l'augmentation du risque d'infection sévère dans ce groupe. Le pic d'activité du VRS durant les épidémies hivernales serait en partie lié à l'immunité de la population. Les titres élevés d'anticorps maternels durant la dernière partie de saison VRS protégeraient les enfants naissant durant cette période. Les enfants conçus à la fin d'une saison VRS par contre, peuvent avoir des taux d'anticorps moindre en lien avec la diminution naturelle des anticorps dans la population au cours de l'année et pourraient donc être plus sujets à une infection à VRS à la naissance.

Une étude de Stensballe et al souligne un lien entre les taux d'anticorps anti-VRS dans le sang de cordon (459 échantillons) et le taux d'hospitalisation des enfants de moins de 6 mois. Le titre d'anticorps moyen neutralisant le VRS était de 7,89 en échelle logarithmique. L'incidence des hospitalisations à VRS a augmenté lorsque les titres moyens d'anticorps sont descendus en dessous de 7,5 et l'épidémie à VRS a atteint son acmé peu de temps après le nadir du niveau moyen d'anticorps. Le titre d'anticorps serait donc un des facteurs pouvant influencer la saisonnalité du virus [70][87].

Par conséquent, le moment de la naissance est un facteur de risque d'infection par le VRS nécessitant une hospitalisation. En effet, assez logiquement, le fait d'être né au début de la saison du VRS mène à une période d'exposition plus longue au virus (à un âge < 6 mois) [70]. Les nourrissons nés en septembre et octobre ont plus de risque d'être hospitalisés [73].

- **Pollution de l'air :**

Des associations entre l'augmentation des niveaux de pollution de l'air ambiant et les infections respiratoires basses (dont la bronchiolite) sont rapportées dans la littérature. L'exposition aux microparticules et au NO₂ entraîne un risque accru d'hospitalisation et de bronchiolite grave. Les particules et les polluants atmosphériques semblent entraîner une inflammation des voies respiratoires et altèrent la clairance mucociliaire. Ils semblent également entraîner une diminution de la capacité des cellules à libérer de l'interleukine 6 et 8 en présence du VRS. Ces particules augmenteraient également l'oxydation des lipides, des protéines et prédisposerait le poumon à une bronchiolite aiguë [41][88].

- **Tabagisme :**

Le tabagisme passif est un facteur de risque majeur de survenue d'une bronchiolite aiguë chez l'enfant. Il augmente également le risque d'hospitalisation et de transfert en soins intensifs [66].

Le tabagisme pendant la grossesse est un facteur de risque de développer une bronchiolite aiguë durant la première année de vie du nourrisson et est un facteur de gravité chez le prématuré ayant une LRTI à VRS [66].

Il est recommandé d'exclure tout tabagisme dans les lieux de vie et de transport du nourrisson [66].

- **Autres facteurs pouvant intervenir :**

- L'altitude :

Une comparaison des taux d'hospitalisation avec 3 catégories d'altitudes (< 1500 m, 1500-2000 m et > 2500 m) a mis en évidence que les nourrissons vivant au-dessus de 2500 m ont 33% de risque supplémentaire d'être hospitalisés que ceux des altitudes moyennes. Les enfants de 4 ans avaient une augmentation de 80% de leur taux d'hospitalisation [89].

L'altitude a de nombreux effets sur l'appareil respiratoire : saturation en oxygène plus faible, altération de l'activité ciliaire et vasoconstriction pulmonaire liée à l'hypoxie [70][89].

- L'absence d'allaitement maternel :

L'allaitement maternel jouerait un rôle dans la prévention de la maladie à VRS et l'hospitalisation. L'effet protecteur de l'allaitement serait lié à la présence d'IgA anti-VRS et à la lactoferrine dans le lait maternel ainsi qu'à la présence de prolactine qui favoriserait la maturation de l'enfant. Cependant les effets protecteurs spécifiques de l'allaitement sur l'infection à VRS sont contradictoires et de nouvelles études sont nécessaires pour confirmer l'influence de l'allaitement [70].

- La malnutrition :

La carence en vitamine D est également un facteur péjoratif dans l'évolution d'une infection sévère à VRS. La vitamine D participe au fonctionnement de l'immunité innée et module le processus inflammatoire en favorisant le développement des lymphocytes T régulateurs. Des concentrations faibles de vitamine D dans le sang de cordon ont été associées à un risque accru de maladie sévère à VRS durant la première année de vie [53].

- Facteurs génétiques :

De nombreux polymorphismes sur plusieurs gènes, notamment ceux impliqués dans le fonctionnement du système immunitaire ont été associés à une maladie à VRS plus sévère chez les patients. A titre d'exemple, on peut citer les mutations du gène de la mucine 4 (MUC4) qui diminuent la quantité de mucine dans les voies respiratoires et donc la protection de l'épithélium respiratoire [53].

Pour résumer, concernant les facteurs influençant la virulence de l'infection à VRS :

Les âges extrêmes et la prématurité sont avant tout les principaux facteurs de risque d'infection grave, les pathologies cardio-pulmonaires participent également de manière non négligeable à la morbidité de l'infection virale. Pour les autres facteurs de risque, il est difficile de déterminer leur impact en raison du faible nombre de patients. L'augmentation de l'hospitalisation en lien avec la plupart des autres facteurs liés à l'hôte et à l'environnement a une influence plutôt limitée sur la morbidité du virus. Ces facteurs ne sont pas tous identifiés de manière cohérente d'une étude à l'autre et ces variations peuvent probablement refléter des différences de pratiques entre les pays, des différences de climat et des variations annuelles de la gravité de la maladie pouvant dépendre de facteurs génétiques qui ne sont pas encore tout à fait caractérisés [46].

7.5. Facteurs liés au virus : Influence des sous-groupes antigéniques A, B et des autres génotypes sur la symptomatologie clinique et la sévérité de la maladie
Plusieurs études ont tenté d'établir une corrélation entre la sévérité clinique et les différents groupes ou génotypes de VRS.

- **Sévérité et groupes A-B :**

Certaines études dont celle de Fodha et al [90] (81 patients en bonne santé dont 9 groupe A et 60 groupe B), McIntosh ED et al [91] (étude prospective de 3 ans sur 444 enfants atteints de bronchiolite, groupe A 337 et groupe B 107) et Esposito et al [92] (165 enfants dont 131 groupe A et 34 groupe B) ne montrent pas de différence de sévérité entre les groupes A et B.

D'autres auteurs comme Hall et al [93] montrent que le groupe A est associé à une maladie plus sévère. Papadopoulos et al ont montré un indice de score clinique plus élevé (sévére) avec le VRS A en se basant sur la fréquence respiratoire, la respiration sifflante, la fréquence cardiaque, les difficultés d'alimentation et la saturation en oxygène ; cependant il n'y avait pas de différence significative de la durée d'hospitalisation ou du taux de transfert en soins intensifs [94]. Une étude récente prospective de Laham et al sur 1589 enfants hospitalisés pour bronchiolite n'a trouvé aucune différence dans la gravité de la maladie entre VRS A et VRS B. Par contre, en ne prenant en compte que les bronchiolites à VRS sans co-infection virale, ils retrouvent un taux légèrement plus élevé de transfert en soins intensifs chez les patients positifs au VRS A mais aucune différence pour la durée de séjour. La gravité peut être plus élevée donc avec le VRS A sans affecter la durée de séjour mais ces résultats sont obtenus uniquement sur une population pédiatrique et donc non généralisables à la population générale. Par ailleurs ils ne retrouvent pas de différence clinique comme le taux d'apnée ou le besoin de ventilation mécanique qui avaient été retrouvés dans une précédente étude de Walsh EE et al [13][14]. En 2013, les données de la plus grande étude épidémiologique menée sur des services d'urgence américains, a retrouvé également que les patients positifs au VRS A étaient plus susceptibles d'être admis en unité de soins intensifs ou à l'hôpital par rapport au VRS B (47,7% contre 35,8% ; $p < 0,001$). Par contre, ils trouvaient que les patients avec VRS A étaient moins susceptibles de recevoir des antibiotiques (32,4% contre 47,8% pour le VRS B ; $p < 0,001$) [95].

A contrario, d'autres études ont rapporté que l'infection à VRS B est plus sévère mais elles sont moins nombreuses et incluent moins de patients. Hornsleth et al sur une analyse prospective de 105 enfants admis en pédiatrie pour une infection respiratoire, trouvent que les séjours avec VRS B sont plus longs, qu'ils nécessitent plus d'assistance respiratoire et qu'il y a plus souvent un infiltrat sur la radiographie pulmonaire. Ces différences étaient liées à l'âge des patients, retrouvées seulement pour les nourrissons de 0 à 5 mois et non chez les groupes plus âgés [96].

- **Présentation clinique et groupes A-B :**

Outre la sévérité, la présentation clinique pourrait être influencée par le groupe A ou B. Liu et al ont analysé la présentation clinique de 645 patients pédiatriques (< 15 ans) hospitalisés pour maladie respiratoire et positifs pour le VRS. Ils trouvent que la bronchiolite, la dyspnée, la toux, les vomissements, le manque d'appétit et la diarrhée sont survenus plus fréquemment chez les patients VRS A positifs alors que les symptômes pseudo-grippaux comme les frissons, les céphalées, les myalgies et les éruptions cutanées étaient plus fréquents chez les VRS B positifs [97].

- **Physiopathologie in vitro et groupes A-B :**

Des différences concernant la physiopathologie des souches A-B in vitro ont été observées et pourraient potentiellement avoir un impact sur leur présentation clinique et pouvoir pathogène respectifs. Certains suggèrent que les souches A pourraient être plus infectieuses, virulentes et immunopathogènes [98]. Par ailleurs, Wu et al, montrent dans une étude sur des lignées cellulaires épithéliales que les souches A et B n'ont pas la même capacité à induire le facteur nucléaire NF-κB et donc à induire une production d'interleukine 6 et 8 avec les souches B induisant des réponses plus faibles [99].

- **Sévérité et génotypes :**

Concernant les génotypes A et B et une éventuelle relation avec la sévérité de la maladie, des études récentes montrent des liens entre certains génotypes A et une gravité accrue de la maladie. Esposito et al montrent que les enfants infectés par le génotype A/NA1 ont plus fréquemment des infections des voies respiratoires inférieures et ont été plus souvent hospitalisés que ceux infectés par un génotype A/ON1 [92]. D'autres ont montré que le clade GA3 génère des infections plus sévères que GA2 et le sous-groupe B [29]. Une autre publication évoque une gravité supérieure des infections par le génotype NA1 avec plus d'hospitalisations et une charge virale supérieure pour ce génotype [100].

Les résultats d'Esposito et al concernant la moindre virulence du génotype ON1 sont retrouvés dans d'autres études [101][102]. Ces résultats sont controversés, car non retrouvés par d'autres comme Yoshira et al qui montrent que ON1 est plus sévère que NA1 (123 ON1 et 138 NA1 ; plus d'hospitalisations, plus d'infections respiratoires basses et de pneumonies) [103].

Les différences de pathogénicité entre les deux groupes (A et B) ne sont donc pas claires. Cette évaluation entre les deux types de virus peut être compliquée car il faut pondérer le nombre de cas sévères au nombre de cas de chaque groupe, en effet, seuls les enfants gravement malades sont pris en compte et ceux qui souffrent d'une maladie bénigne ne sont pas ou peu examinés car n'étant pas susceptibles de venir à l'hôpital. De multiples autres facteurs peuvent également intervenir (déjà évoqués précédemment) comme les niveaux et la spécificité des anticorps dans la population qui vont influencer potentiellement sur l'expressivité de la maladie mais aussi la prévalence des différents génotypes chaque année, qui fluctue et dont l'association avec la sévérité est discutée [47]. Enfin des modifications des protéines virales (autre que G) peuvent contribuer à la pathogénicité et influencer la gravité de la maladie mais ne sont pas encore bien caractérisées [29].

7.6. Influence de la charge virale

Une association positive entre la charge virale et la sévérité de la maladie est retrouvée dans plusieurs études [90][104][105].

Les patients présentant de la fièvre ou des symptômes respiratoires ont une charge virale significativement plus élevée que les patients asymptomatiques surtout chez les jeunes enfants [105].

7.7. Complications aiguës et chroniques

7.7.1. Complications aiguës

Un certain nombre de complications peuvent survenir dans l'infection à VRS.

- **Complications touchants les voies respiratoires :**

- Surinfection bactérienne pulmonaire :

C'est une préoccupation fréquente des médecins chez les nourrissons hospitalisés pour bronchiolite et ainsi beaucoup d'enfants reçoivent des antibiotiques. Ceci est dû au jeune âge, à la fièvre et à l'apparition fréquente d'opacités pulmonaires à la radiographie en lien avec des infiltrats viraux et l'atélectasie fréquemment confondus avec une pneumonie bactérienne. Une étude prospective de 9 ans sur 565 enfants infectés par le VRS n'a montré une surinfection bactérienne que chez environ 1% des enfants. D'autres études suggèrent également que les surinfections bactériennes sont plutôt rares dans l'infection à VRS [20][106].

- Otite moyenne aiguë :

C'est une complication fréquente de l'infection par le VRS (chez les enfants et les adultes). Le VRS peut causer à lui seul l'otite mais il augmente également le risque d'infection bactérienne de l'oreille moyenne en diminuant la fonction muco-ciliaire de la trompe d'eustache et en entraînant une expression accrue de médiateurs de l'inflammation [61].

Près de la moitié des jeunes enfants développent une OMA dans les 4 semaines suivant le début de l'infection à VRS et celle-ci est plus fréquente chez les enfants < 1 an [20].

Il est suggéré que la co-infection VRS-bactérie soit un facteur péjoratif de l'évolution de l'OMA. Les bactéries les plus fréquemment responsable d'OMA sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* [61].

- **Complications et manifestations extra-pulmonaires de l'infection sévère à VRS :**

- Complications touchant le système cardio-vasculaire :

Le VRS peut entraîner des complications cardiovasculaires à type de bloc cardiaque, de tachycardie auriculaire et supraventriculaires [62].

Une hypotension sans arythmie avec des niveaux élevés de troponine cardiaque I et T a été décrite chez 35 à 54% des nourrissons infectés et ventilés en soins intensifs. Ces niveaux élevés de troponine sont également observés chez des enfants ne nécessitant pas de ventilation mécanique. Le virus a par ailleurs été isolé à plusieurs reprises de prélèvements biopsiques cardiaques. Son imputabilité directe dans l'atteinte cardiaque est suggérée mais reste discutée [62].

En effet, le rôle direct du VRS dans l'atteinte cardiaque n'est pas évident car dans la bronchiolite il peut y avoir une hypertension pulmonaire qui elle-même peut entraîner une décompensation ventriculaire droite. Cette décompensation peut être à l'origine de l'élévation des troponines et de l'hypotension systolique [62].

➤ Complications neurologiques :

Des manifestations et symptômes neurologiques aigus peuvent être observés dans l'infection à VRS (apnées centrales, convulsions, léthargie, difficultés de déglutition, anomalies du tonus, anomalies du LCR).

Une étude de patients pédiatriques (n = 964) admis pour infection à VRS et excluant les patients présentant des convulsions fébriles simples a retrouvé des complications neurologiques chez 1,2% des patients [107].

❖ Apnées centrales :

Les apnées sont la manifestation neurologique la plus courante de l'infection à VRS [62].

Les apnées sont définies comme un arrêt respiratoire de plus de 20 secondes et/ou une bradycardie accompagnée d'une cyanose ou d'une désaturation en oxygène inférieure à 90%. Ces symptômes sont retrouvés chez 16 à 21% des enfants hospitalisés pour infection à VRS et 3% des enfants avec bronchiolite aux urgences. L'apnée est un facteur de risque d'hospitalisation en soins intensifs. Un âge inférieur à 2 mois est un facteur de risque important de l'apnée chez le nourrisson. Par ailleurs l'apnée à l'admission augmente le risque d'apnée récurrente et donc le risque pour le patient d'avoir une ventilation mécanique [20][62][108].

❖ Crises convulsives (sans lien avec l'hyperthermie) :

L'infection par le VRS entraîne chez certains patients des crises tonico-cloniques généralisées et des crises partielles avec altération de la conscience et des troubles focaux avec déviation oculaire. Ces symptômes sont retrouvés chez 0,7% des enfants admis en soins pédiatriques et 6,6% des enfants en soins intensifs. Des anomalies au niveau de l'électroencéphalogramme peuvent parfois être observées [62].

❖ Autres troubles neurologiques observés :

La présence d'un strabisme et un flutter diaphragmatique ont aussi été rapportés [62].

➤ Hépatite :

Une élévation des transaminases est rapportée chez 46 à 49% des enfants ventilés atteints de bronchiolite [62].

7.7.2. *Complications chroniques*

Les infections virales sévères précoces des voies respiratoires inférieures sont fréquemment suivies d'épisodes de sifflements récurrents, d'asthme et d'allergie durant l'enfance.

L'association de l'infection à VRS avec le développement ultérieur d'un asthme a été étudiée.

Stein RT et al établissent un lien entre une infection à VRS avant 3 ans non grave, ne nécessitant pas d'hospitalisation et la présence d'une altération résiduelle de la fonction pulmonaire à l'âge de 13 ans (diminution du volume expiratoire forcé : VEMS). Ils ne retrouvent pas d'association avec le risque de développer une atopie mais établissent un lien avec la probabilité d'avoir une respiration sifflante récidivante jusqu'à l'âge de 11 ans, cette probabilité diminuant avec l'âge [109].

Par la suite Sigurs N et al observent chez les patients hospitalisés pour une bronchiolite à VRS (sévère) au cours de leur première année de vie, une prévalence accrue d'asthme/respiration (39% vs 9%) sifflante récurrente mais également d'allergie (43% vs 17%) et de sensibilisation allergique à l'âge adulte. Ils constatent aussi que la fonction spirométrique, chez ces patients qui ont ou non de l'asthme à 18 ans, est diminuée contrairement à une cohorte témoin [110].

La petite enfance pourrait constituer une période de vie clé ou la réponse Th2 peut être influencée par le VRS et peut augmenter le risque de développement ultérieur d'asthme chez le patient. Par ailleurs, une spirométrie réduite après infection par le VRS peut refléter un remodelage des voies respiratoires en lien avec l'infection qui survient durant une période critique du développement pulmonaire. Le jeune âge pour le premier épisode de respiration sifflante est, en effet, un facteur de risque important de développer un asthme persistant. Ces résultats suggèrent donc que la bronchiolite sévère précoce à VRS a des conséquences à vie sur le développement d'asthme allergique et l'altération des voies respiratoires [110].

7.8. Co-infections et association à d'autres pathogènes

Chez les nourrissons, le VRS est le plus souvent associé au rhinovirus ou à d'autres virus à tropisme respiratoire comme les adénovirus, coronavirus, virus parainfluenza, métapneumovirus et bocavirus. Il n'y a pas de consensus définitif concernant une sévérité clinique supérieure des co-infections. Certaines études rapportant même qu'elles sont moins sévères [20].

Notamment celle de Liu et al qui constate plus de bronchiolite, de fièvre et de manque d'appétit chez les patients sans co-infection virale respiratoire, ce qui suggère une activité pathogène clé du VRS. Ils observaient par contre plus d'éruptions cutanées chez les patients coinfectés [97].

8. Diagnostic au laboratoire

La recherche du virus n'est pas recommandée pour le diagnostic de bronchiolite aiguë. La symptomatologie clinique de l'infection à VRS ne se distingue pas de celle d'autres virus respiratoires.

Cependant l'identification du virus présente plusieurs avantages [66] :

- Limitation des examens complémentaires
- Facilite le cohorting des patients en milieu hospitalier
- Utilité dans le cadre de la veille épidémiologique

Plusieurs techniques diagnostiques sont disponibles : la culture cellulaire, la recherche d'antigène viral, la détection génomique virale par technique de biologie moléculaire et la sérologie.

8.1. Prélèvement

Le VRS est présent de façon abondante dans les sécrétions nasales, les écouvillonnages nasopharyngés, les lavages broncho-alvéolaires et les sinus et peut donc être détectés à partir de ces prélèvements [22].

La sensibilité des tests diagnostiques dépend de la charge virale et du type d'échantillon et il semble que la charge virale de VRS soit plus élevée dans les écouvillonnages nasaux par rapport aux écouvillonnages oropharyngés. Avec des techniques de biologie moléculaire, il a été démontré qu'un seul écouvillonnage nasal était suffisant pour le diagnostic s'il est réalisé correctement. En effet, Dawood et al ont observés une augmentation de sensibilité de seulement 2% pour l'usage combiné d'un écouvillon nasal et d'un écouvillon oro-pharyngé avec donc peu de valeur ajoutée. L'usage d'un

écouvillon nasal seul est donc suffisant pour le diagnostic dans la plupart des cas même si l'usage de deux prélèvements peut se justifier chez les patients gravement malades pour limiter au maximum le risque de faux négatifs [111].

8.2. Culture

La culture cellulaire était, avant l'arrivée de la biologie moléculaire, considérée comme la technique de référence (Gold standard) pour la détection du VRS dans les échantillons biologiques.

Les particules virales présentes dans les sécrétions sont très fragiles et les échantillons doivent être conservés au froid pendant le transport vers le laboratoire [1].

L'isolement en culture cellulaire peut se faire sur une grande variété de lignées cellulaires humaines et animales mais ce sont les cellules HEp-2 et HeLa qui sont les plus utilisées. Le virus se réplique plus efficacement dans des lignées cellulaires immortalisées d'origine épithéliale humaine même si la réplication est possible dans une gamme assez large de lignées cellulaires, dérivées de divers tissus et hôtes [1][112].

Le VRS a tendance à rester associé aux cellules, ce qui nécessite de déloger le virus des cellules par sonication ou vortex afin de générer des charges virales élevées. L'effet cytopathogène du virus est observé 3 à 7 jours après l'inoculation et se caractérise par la présence de syncytias résultant de la fusion des cellules [1][112].

Les lignées cellulaires ont plusieurs limites, comme leur origine cancéreuse, non respiratoire et souvent leur incapacité à cultiver des isolats cliniques. Il est possible donc d'utiliser des cellules épithéliales des voies respiratoires, qui isolées et cultivées à une interface air-liquide, permettent la formation d'un épithélium des voies respiratoires mucociliaires pseudostratifié présentant des caractéristiques similaires à l'épithélium des voies aériennes humaines [112].

Cependant l'isolement viral en culture cellulaire présente de nombreux inconvénients : la culture est difficile, coûteuse, elle n'offre pas les meilleures garanties de sensibilité, le délai de résultats est long (en moyenne 2 à 5 jours) et elle est exigeante en main d'œuvre [69].

8.3. Recherche d'antigène viral

Le diagnostic viral de l'infection à VRS se fait le plus souvent par recherche de l'antigène viral sur prélèvement nasopharyngé via une technique d'immunofluorescence (directe ou indirecte), d'immunochromatographie ou une méthode immuno-enzymatique (ELISA) [1].

Ce sont des méthodes rapides qui ne nécessitent pas la présence de particules virales infectieuses. L'échantillon doit être préparé préalablement en éliminant l'excès de mucus. La technique par immunofluorescence directe ou indirecte nécessite néanmoins un nombre minimal de cellules infectées pour permettre le diagnostic [1].

La recherche du virus par immunofluorescence est rapide mais elle affiche une sensibilité plus faible que la RT-PCR et son utilisation nécessite des compétences techniques importantes et un microscope à immunofluorescence.

Des tests de détection rapide d'antigène (RADT) existent également, ce sont des techniques immunologiques qui permettent une détection rapide et qualitative de l'antigène VRS. C'est la protéine F virale qui est détectée à partir d'un écouvillon ou d'une aspiration nasopharyngée. Le résultat est obtenu en 15 minutes, contre 90 minutes pour un test d'immunofluorescence classique et

2 à 3h pour l'ELISA [1]. Ces techniques se sont considérablement améliorées et ne nécessitent plus d'interprétation visuelle par un opérateur. En effet, les nouvelles techniques d'immunoassays ont une lecture automatisée du signal produit sur la bandelette permettant une meilleure reproductibilité.

Néanmoins, les RADT ne présentent pas tous une sensibilité optimale. L'âge est un facteur influençant grandement leurs performances, avec une sensibilité de 81% chez les enfants et de seulement 29% chez les adultes dans une analyse récente des RADT actuellement disponibles sur le marché [113]. Cela est dû aux charges virales qui sont plus faibles lors des réinfections. En effet, la sensibilité descend déjà à 60% chez les patients entre 24 et 35 mois [113]. L'usage des RADT reste donc discuté chez les adultes et enfants plus âgés du fait d'une sensibilité non optimale.

Les tests rapides offrent la possibilité d'un diagnostic rapide et ont donc plusieurs avantages :

- Permettent d'identifier rapidement l'agent étiologique et donc d'adapter la thérapeutique en conséquence, réduisant ainsi l'usage excessif des antibiotiques ou autres anti-infectieux.
- Limitent la réalisation d'analyses complémentaires au laboratoire ou dans les services et donc la durée de séjour du patient

→ Participent à la diminution des dépenses de santé.

Les méthodes qui recherchent l'antigène sont largement répandues car elles sont peu coûteuses, faciles à utiliser et rapides [69]. Cependant leur sensibilité est limitée (80% environ pour les tests classiques et 75% pour les RADT ; pouvant descendre jusqu'à 50% chez les enfants voir 30% chez les adultes) et peut être impactée par le type (A ou B) de VRS. Un test négatif ne permet donc en aucun cas d'éliminer une infection à VRS [113][114].

8.4. Biologie moléculaire

Au cours de la dernière décennie, les méthodes moléculaires ont été utilisées comme référence, en raison de leurs sensibilité, spécificité et de leur capacité à détecter simultanément plusieurs virus (panels multiplex).

Pour ces tests, l'échantillon approprié est un écouvillonnage nasopharyngé ou narinaire profond qui est utilisé soit directement pour le test soit de manière indirecte, avec une première élution dans un milieu de transport viral. Le prélèvement de l'écouvillon comprend un léger mouvement de rotation dans le nasopharynx durant quelques secondes.

Les techniques de RT-PCR sont utilisées pour le diagnostic, mais peuvent l'être également pour le typage des souches entre groupe A et B [115]. La RT-PCR est une technique très sensible, particulièrement utile pour les prélèvements où la charge virale est faible. Les échantillons négatifs en immunofluorescence ont en effet une charge virale inférieure à ceux positifs, ce qui montre la meilleure sensibilité des techniques de biologie moléculaire [104]. En général, les enfants ont des concentrations plus élevées de VRS dans leurs sécrétions respiratoires que les adultes, ce qui rend les techniques de diagnostic basées sur l'antigène moins performantes chez les personnes âgées [69].

Récemment, des techniques moléculaires simplifiées avec des performances se rapprochant des techniques de RT-PCR classiques, nettement plus fiables que les RADT et tests d'antigène classiques sont apparues. Ces techniques permettent d'obtenir un résultat très rapidement (< 60 minutes). Elles sont simples et rapides à utiliser et ouvrent la voie à une éventuelle utilisation en POCT au plus près des malades [113].

Les inconvénients principaux des techniques de biologie moléculaire, sont leur coût élevé et la corrélation avec la clinique. Le fait que ces tests soient très sensibles, prolonge la durée de détection du virus en comparaison avec les autres méthodes. La détection du virus peut donc correspondre à une infection aiguë chez un patient mais aussi à un patient qui a récemment été malade mais qui ne l'est plus ou au contraire qui n'est pas encore malade mais qui va l'être [69].

Le développement de techniques de PCR quantitatives pourrait à l'avenir permettre un suivi de la charge virale chez les patients immunodéprimés et traités par des antiviraux pour suivre l'efficacité du traitement [105].

8.5. Sérologie

Plusieurs techniques existent : neutralisation, fixation du complément, ELISA, immunofluorescence. Il est possible de différencier IgG et IgM. Le diagnostic repose sur l'observation d'une augmentation du titre des IgG spécifiques. Les anticorps sont recherchés dans le sérum généralement mais peuvent l'être également dans la salive [116].

Cependant, l'utilisation de la sérologie dans le diagnostic de l'infection est limitée, notamment lors de l'infection primaire chez les enfants de moins de 6 mois, puisque seulement 60% des patients ayant fait une infection présentent une augmentation du titre de leurs anticorps. La sérologie reste néanmoins un bon indicateur des réinfections chez les adultes [1].

La sérologie n'est pas la technique la mieux adaptée au diagnostic de l'infection par le VRS, mais elle reste utile pour les études cliniques et épidémiologiques [1].

9. Traitement et prise en charge

La prise en charge et le traitement de l'infection à VRS se réduit le plus souvent à une thérapie de soutien et un traitement symptomatique (hydratation, oxygène). En effet il n'existe pas de traitement antiviral spécifique ni de vaccin. Par ailleurs, la plupart des patients ne remplissent pas les critères pour l'immunoprophylaxie par palivizumab et la ribavirine est réservée à des situations cliniques particulières (patients immunodéprimés).

9.1. Traitement symptomatique

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

- **Traitement non médicamenteux et de support [66]:**
- Nébulisation de sérum salé hypertonique : non recommandée chez les nourrissons dans la bronchiolite
- Désobstruction des voies aériennes supérieures : nécessaire pour faciliter la respiration du nourrisson
- Kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique : peut se discuter chez l'enfant en cas de comorbidités
- Positionnement du nourrisson
 - Couchage du nourrisson sur le dos à plat
- Support nutritionnel :
 - Fractionnement de l'alimentation
 - Si diminution des apports > 50% : alimentation entérale (sonde naso-gastrique) permettant un apport calorique suffisant
- Hydratation veineuse : si nécessaire ou si échec de l'alimentation entérale

- Oxygénothérapie standard : lunettes nasales ou masque : [66]
 - Recommandée dans les formes graves (valeur cible de saturation > 94%)
 - Recommandée dans les formes modérées si la SpO2 ≤ 92%
- Support de ventilation respiratoire (CPAP, lunettes haut débit) : [66]
 - Si non amélioration sous oxygénothérapie standard
 - Ne permet pas une diminution de la durée d'hospitalisation

De l'Héliox peut être utilisé (mélange d'oxygène 22% et d'hélium 78% : l'hélium est 7 fois moins dense que l'air et la faible densité du gaz induit une diminution des résistances à l'écoulement du gaz dans les voies aériennes et donc diminue le travail respiratoire : peu de données permettent de conclure sur l'indication de l'Héliox dans la bronchiolite).

- **Traitement symptomatique médicamenteux** [66] :

- Bronchodilatateurs :
 - Les β2-mimétiques ne sont pas recommandés
- Adrénaline :
 - Non recommandée
- Corticoïdes :
 - Non recommandés
- Thérapeutique anti-inflammatoire :
 - Il n'est pas recommandé d'administrer des anti-leucotriènes
- Antibiotiques :
 - Non recommandés : doivent être justifiés par une infection bactérienne fortement suspectée ou documentée
- Caféine :
 - Non recommandée
- Surfactant pulmonaire
 - Peu d'études permettent de conclure et de poser une recommandation sur l'utilisation de surfactants
- Immunoglobulines intra-veineuses :
 - Peu d'études permettent de conclure sur l'efficacité des immunoglobulines dans la bronchiolite aiguë. Une seule étude de 2015 montre une diminution de la durée d'hospitalisation chez des patients hospitalisés pour bronchiolite sévère.
 - Certaines études suggèrent une diminution de la morbidité et de la progression vers la LRTI mais d'autres non [20]

Les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes continuent d'être utilisés inutilement, en effet plusieurs études montrent qu'ils ne sont pas efficaces pour l'infection à VRS chez les enfants sans antécédents [20][66].

9.2. Traitement spécifique médicamenteux

- **La Ribavirine** :

La ribavirine est actuellement le seul agent antiviral autorisée pour le traitement du VRS. Cependant son utilisation est restreinte aux infections graves à VRS chez les patients immunodéprimés (greffés et cancer) en raison d'une efficacité limitée, d'un coût élevé, d'effets indésirables (myélotoxicité, cancérigène, potentiellement tératogène) et de sa difficulté d'administration (aérosol) [112][117].

La ribavirine a plusieurs mécanismes d'action : inhibition de l'enzyme cellulaire inosine-5-monophosphate déshydrogénase (entraîne un épuisement du pool intracellulaire de GTP), effet immunomodulateur des réponses innées et cellulaires antivirales, inhibition directe de l'ARN polymérase virale (avec la ribavirine-5'-triphosphate), inhibition du coiffage de l'ARNm viral et accumulation de mutations dans le génome viral [112][117].

Les données qui soutiennent l'utilisation de la ribavirine pour l'infection à VRS chez les patients immunodéprimés sont principalement tirées de séries de cas rétrospectives et les résultats obtenus sont variables [20]. Une étude rétrospective de Shah et al sur 280 patients greffés de cellules souches hématopoïétiques infectés par le VRS a montré que le traitement par ribavirine réduisait de 83% le risque de progressions de l'infection respiratoire haute vers la LRTI et de 87% la mortalité associée au VRS. Une utilisation de la ribavirine précocement dans ce type de population serait donc efficace [118]. Néanmoins il n'existe qu'une étude prospective contrôlée contre placebo réalisée pour juger de l'efficacité de la ribavirine sur le VRS ; elle n'incluait que 14 patients. Une diminution de la charge virale a été observée chez les patients traités et l'étude montrait une réduction de la progressions vers la LRTI chez les patients sous ribavirine (11% versus 40% ; $p = 0,51$) (mais le nombre de patients recrutés était faible) [119].

- **Autres molécules en développement :**

Un certain nombre de molécules sont en développement pré-clinique ou clinique et la principale cible est la protéine F. Voici une liste des principales classes de molécules dont le stade de développement est le plus avancé :

- Les inhibiteurs de fusion :

A ce jour, tous les inhibiteurs de fusion développés ont le même mécanisme d'action : ces molécules se logent dans la cavité centrale de la conformation pré-fusionnelle de F et interagissent avec les résidus du peptide de fusion, elles fonctionnent comme des antagonistes qui empêchent le déclenchement de la forme pré-fusionnelle en forme post-fusionnelle (empêchent la libération des peptides de fusion et leur insertion dans la membrane de la cellule hôte) [11].

- Présatovir (GS-5806 ; Gilead Science) : Inhibiteur allostérique de la protéine F :

Résultats prometteurs en phase 2 : l'administration orale a entraîné une diminution de la charge virale et de la sévérité de la maladie chez des adultes sains infectés expérimentalement par voie intranasale avec un isolat clinique de VRS. Les patients ont reçu l'inhibiteur soit 5 jours après l'inoculation soit au moment d'un test positif à VRS. Cet essai montre que ces molécules peuvent être utilisées pour traiter des infections des voies respiratoires supérieures s'ils sont administrés peu de temps après l'infection. Cet inhibiteur doit être évalué dans la population pédiatrique et adultes pour observer son effet sur les LRTI à VRS mais également démontré son innocuité. D'autres études de phase 2 devraient débiter [11][112].

- BTA-C585 (Biota/Aviragen) : Inhibiteur de fusion :

2 études terminées sur des volontaires sains mais pas encore de résultats disponibles, un recrutement est prévu pour tester la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité [112].

- JNJ-53718678 (Jansen Pharmaceuticals) : Inhibiteur de fusion :

En développement clinique : a déjà été évalué en phase 2 chez des adultes infectés, une étude est prévue chez des nourrissons [112].

- AK-0529 (Ark Biosciences) : inhibiteur de fusion : évalué en phase 1 et 2 actuellement [112].

Un des problèmes rencontrés avec les inhibiteurs de fusion est l'émergence de variants d'échappement. Ces variants ne se multiplient toutefois pas aussi rapidement que le virus sauvage. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur la possibilité de survenue de ces variants et leur effet clinique chez l'homme. On ne sait pas non plus s'ils peuvent potentiellement limiter l'efficacité de ces inhibiteurs dans le temps. C'est pour cela que des cocktails d'inhibiteurs de fusion agissant sur différents sites de F sont développés [11].

➤ Les inhibiteurs de l'ARN polymérase :

- ALS-008176 : analogue nucléosidique terminateur de chaîne :

Efficace sur d'autres virus in vitro (virus *parainfluenza* et virus de la stomatite vésiculeuse) : résultats encourageants d'une première étude avec une innocuité et une efficacité clinique et biologique chez des adultes. Des essais cliniques sont en cours chez des nourrissons hospitalisés pour VRS [112].

➤ Les inhibiteurs de la protéine N :

- RSV604 (Astra Zeneca) :

Etude de phase 1 bien tolérée, un essai a eu lieu chez des patients greffés de moelle osseuse où une diminution de la charge virale a pu être observée [112].

L'efficacité récemment observée en phase 2a pour certains antiviraux en développement (Présatovir et ALS-008176) démontre les progrès importants qui sont fait dans ce domaine. Les premiers essais de phase 2 sont en cours pour un certain nombre de molécules chez l'enfant, ce qui laisse entrevoir la possibilité d'une commercialisation des premiers anti-VRS dans les prochaines années.

10. Prévention

10.1. Prévention de l'infection

La prévention de l'infection par le VRS peut non seulement protéger les enfants des effets aigus de la maladie mais également potentiellement diminuer la morbidité respiratoire à long terme, comme les épisodes sifflants récurrents et l'asthme.

Il existe de nombreux facteurs de risque pour les patients d'avoir une maladie à VRS grave. Néanmoins, chez les enfants de moins de 5 ans, les patients présentant des facteurs de risque d'infection grave à VRS ne représentent que 15 à 35% des patients hospitalisés selon les études. Les stratégies de prévention doivent donc prendre en compte l'ensemble des enfants et des autres patients, pas seulement ceux présentant des facteurs de risque [2][73].

Il est difficile de stopper la propagation du virus, notamment dans les garderies où des bonnes pratiques de contrôle des infections sont en place. La propagation du virus à partir d'un cas chez plus de 50% des enfants en moins d'une semaine a déjà été documentée dans un établissement de ce type [120].

En milieu hospitalier, il est très important de détecter rapidement les infections à VRS notamment en hématologie/oncologie pour limiter la propagation nosocomiale du virus. En effet, Chemaly et al, dans

une étude rétrospective, ont constaté que plus du quart (27%) des infections à VRS, chez les enfants atteints de cancer, étaient nosocomiaux [121].

Des flambées d'infections annuelles se produisent en milieu hospitalier où le virus est responsable d'une morbidité et d'une mortalité considérable parmi les infections nosocomiales surtout chez les patients à risque [20].

La sensibilisation des parents et des professionnels de soins sur l'importance de réduire l'exposition au VRS et sa transmission est donc primordiale.

Le VRS se propage par contact étroit, via les gouttelettes de sécrétions respiratoires des personnes infectées et de manière indirecte via les mains. Une personne est contagieuse généralement entre 3 et 8 jours et jusqu'à 4 semaines ou plus chez les immunodéprimés.

- Recommandations de prévention de la HAS à domicile [66] :
 - Lavage des mains avant tout contact avec le nourrisson
 - Précautions gouttelettes : il faut limiter les contacts physiques du nourrisson avec les parents et le maintenir à une distance de 2 mètres en présence de personnes extérieures au cercle familial proche.
- Recommandation de prévention de la HAS en collectivité (crèche et autres lieux de promiscuité) [66] :
 - Pour les nourrissons à haut risque de bronchiolite grave, il est recommandé de ne pas fréquenter les collectivités en période épidémique.
 - En phase aiguë de bronchiolite l'éviction de collectivité n'est pas recommandée mais souhaitable.
- Recommandations en milieu médical :
 - Précautions générales : doivent être prises et sont largement recommandées dans les milieux médicaux : bonne hygiène des mains, utilisation de produits antiseptiques, désinfection régulière du matériel, des stéthoscopes, des jouets et autres objets susceptibles d'être contaminés par des sécrétions [20][66].
 - Précautions contact et gouttelettes : port de lunettes, gants, masque (chirurgical, FFP2), blouse pour les soignants, isolement du (des) patients(s) [20][66][122].
 - Techniques de diagnostic rapide : peuvent être utilisées pour évaluer les personnes symptomatiques. Pendant la saison du VRS, le personnel soignant présentant des signes d'infection respiratoire ne doit pas être en contact avec des patients à haut risque et les visiteurs doivent être soumis à un dépistage des maladies respiratoires [20].

Tableau 2 : Recommandations d'hygiène du Center for Disease Control pour le VRS [20][122][123]

Procédure de contrôle des infections : précautions standard et précautions contacts pour la prévention des infections à VRS recommandées par le Center for Disease Control and Prevention	
Recommandations de catégorie 1-B	
Recommandations	Commentaires
Lavage des mains	Eau avec savon ou agent antibactérien ou antiseptique sans eau pour les mains
Port de gants	Avec lavage des mains avant et après chaque changement de gant
Port d'une blouse	Si contact direct avec le patient ou ses sécrétions

Port de masque et lunettes	Les muqueuses oculaire et nasale sont des sites majeurs d'inoculation
Isolement du(des) patient(s) infectés	Les patients documentés peuvent être regroupés et isolés des autres patients, les lits doivent être séparés de plus de 0,9 m
Utiliser des équipements dédiés au patient	Equipements, jouets, assignés à un patient spécifique
Parfois recommandé avec peu ou pas de preuves à l'appui	
Personnel affecté selon le statut VRS du patient	Personnel spécifique soignant uniquement les patients avec infection VRS
Restriction des visiteurs durant la saison VRS	Certains restreignent complètement les visites
Dépistage des visiteurs pendant la saison VRS	Visiteurs évalués par le personnel

10.2. Prophylaxie

10.2.1. Anticorps et immunoprophylaxie

10.2.1.1. Du RSV-IGIV au Palivizumab

Le premier essai d'anticorps neutralisants pour prévenir l'infection à VRS a commencé avec le développement de RespiGam (RSV-IGIV ; MedImmune, Gaithersburg, MD), une immunoglobuline polyclonale hyperimmune issue de l'immunité naturelle et dérivée de plasmas humains regroupés contenant une concentration élevée d'anticorps protecteurs contre le VRS. RespiGam a démontré son efficacité dans la réduction des hospitalisations dues à des LRTI graves à VRS chez les enfants à risque (essai PREVENT) [124]. Le succès du RSV-IGIV a validé l'approche immunoprophylactique pour le VRS et mené au développement ultérieur du Synagis (Palivizumab. MedImmune, Gaithersburg, MD), un anticorps monoclonal humanisé d'immunoglobuline de souris (mab, 95 % des séquences d'acides aminés sont d'origine humaine et seulement 5 % d'origine murine (site de liaison à l'antigène)) se liant à la protéine F [125].

La protéine F est privilégiée à la protéine G comme cible puisque la protéine G a une grande variabilité contrairement à F qui est très conservée [29]. La cible principale pour le développement de nouveaux anticorps est donc la glycoprotéine F en particulier la forme de pré-fusion car c'est celle-ci qui est nécessaire à la fusion du virus avec la cellule et c'est cette forme qui induit le plus d'anticorps neutralisants [126].

L'immunoprophylaxie n'empêche pas l'infection du patient par le virus mais elle permet de réduire les symptômes, la gravité de la maladie, le risque de développer une infection respiratoire basse et d'être hospitalisé [46].

10.2.1.2. Les anticorps monoclonaux

- **Le Palivizumab :**

➤ C'est une immunoglobuline G1 dirigée contre l'épitope A du site antigénique II de la protéine F du virus.

La Palivizumab est le seul anticorps monoclonal validé actuellement disponible pour la prophylaxie de l'infection par le VRS. Il est disponible pour les patients qui sont le plus à risque de développer une infection sévère à VRS. Il présente une activité neutralisante et inhibitrice de fusion. L'anticorps empêche le changement de conformation de la protéine F nécessaire à la fusion de l'enveloppe virale

avec la membrane cellulaire. Il empêche également la fusion de cellule à cellule, des cellules infectées par le VRS et donc évite la formation de syncytias [11][46][127].

Le Palivizumab est 50 fois plus puissant que le RSV-IGIV [125]. Une immunoprophylaxie avec 5 doses mensuelles (une dose/mois pendant 5 mois) intramusculaires de 15 mg/kg initiés un mois avant la saison du VRS a démontré une réduction de 4,4% à 5,8% des hospitalisations chez les nourrissons à haut risque [46].

Le Synagis a été validé par la Food and Drug Administration en 1998 sur la base de l'étude IMPact-RSV, un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo sur 1501 enfants et nourrissons nés prématurés (au plus tard à 35 semaines de gestation) avec une dysplasie bronchopulmonaire et qui était âgés soit de moins de 6 mois ou de moins de 24 mois. Cette étude a prouvé l'innocuité et l'efficacité du Palivizumab (réduction des hospitalisations de 5,8% ; $p < 0,001$) chez les enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire notamment [127]. Un deuxième essai randomisé en double aveugle avec contrôle par placebo sur 1287 enfants atteints de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative a lui retrouvé une réduction du taux d'hospitalisation de 4,4% ($p < 0,003$) et de 56 % du nombre total de jour d'hospitalisation pour le VRS par 100 enfants ($p < 0,003$) prouvant l'efficacité sur ce type de population [128]. Aucun autre essai contrôlé par placebo n'a évalué l'efficacité de l'anticorps dans aucun autre sous-groupe à risque [46].

Ce sont les prématurés nés avant 29 semaines d'aménorrhée qui ont le plus grand risque d'hospitalisation pour une infection à VRS. Pour ceux nés après 29 semaines et qui sont en bonne santé il n'y a pas de seuil distinct pour lequel le bénéfice de la prophylaxie est clair [46].

➤ Indications de l'immunoprophylaxie par Palivizumab :

- 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.

Les enfants atteints de maladies neuromusculaires et de syndromes d'immunodéficience ont des taux plus élevés d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs et de décès liés au VRS. Certaines études comme celle de Thomas et al suggèrent une efficacité du Palivizumab en prophylaxie notamment chez les enfants greffés de moelle osseuse. La prophylaxie augmenterait la survie des patients de 10% [129]. Bien que la prophylaxie par Palivizumab ne soit pas indiquée, son utilisation par les cliniciens dans ces affections rares est envisagée [67].

Un autre avantage potentiel du Palivizumab serait son efficacité dans la prévention du développement d'une respiration sifflante suite à une infection à VRS et la réduction de l'usage des bronchodilatateurs. Un essai contrôlé par placebo en double aveugle aux Pays-Bas a montré que la prophylaxie permettait une réduction de la respiration sifflante de 2,7 jours / 100 jours-patients chez les enfants < 1 an [130].

➤ Distribution et concentration sérique :

Il se distribue par voie hématogène notamment au niveau des voies respiratoires inférieures. Aucune concentration seuil protectrice de Palivizumab sérique chez l'homme n'a été établie. Des concentrations sériques supérieures ou égales à 40 µg/mL ont montré une réduction de 100 fois de la

réplication virale pulmonaire chez le rat. Après 5 doses mensuelles, les concentrations sériques restent supérieures ou égales au niveau de protection chez la plupart des enfants pendant 6 mois [46].

➤ Les limites du Palivizumab :

- Manque d'efficacité thérapeutique :
Le Palivizumab n'est pas efficace dans le traitement de l'infection par VRS. Administré chez des nourrissons intubés infectés par le VRS, il réduit la charge virale dans les voies respiratoires inférieures mais aucune différence dans la gravité de la maladie par rapport à un placebo n'a été observée (durée d'hospitalisation, besoin en oxygène ventilation, ...) [46].
- Isolats résistants :
Des mutants du VRS résistants au Palivizumab ont été isolés chez environ 5% des enfants hospitalisés recevant du Palivizumab. Les isolats résistants possèdent des mutations des codons de la protéine F [46].
- Rapport bénéfice/coût qui est faible :
C'est une thérapie chère qui a un impact limité sur le nombre d'hospitalisations [46].
- Un très petit nombre de patients insuffisamment protégé :
Quelques patients recevant la prophylaxie ne semblent pas être suffisamment couverts [125].

• **Autres anticorps monoclonaux en développement :**

Afin d'améliorer la protection contre le VRS, un mab de nouvelle génération plus puissant, le motavizumab, a été développé. Par la suite, un mab de troisième génération, Motavizumab-YTE, a été créé avec une demi-vie sérique plus longue.

➤ Le Motavizumab :

Il a été développé en améliorant l'affinité avec la protéine F du virus. En culture cellulaire il était 10 fois plus puissant que le palivizumab [46]. Le motavizumab-YTE est un dérivé avec modification du fragment Fc prolongeant la demi-vie (4 fois plus longue), néanmoins le développement de ces 2 anticorps n'a pas été poursuivi après évaluation [131].

➤ Le Nirsevimab (MEDI-8897 ; AstraZeneca / Medimmune / Sanofi-Pasteur) :

C'est une immunoglobuline G1 kappa : il cible un site antigénique \emptyset présent uniquement dans la conformation pré-fusionnelle de F. Il dérive du mab humain D25 qui est 100 fois plus puissant que le palivizumab et sa demi-vie est prolongée jusqu'à 150 jours. Il a permis d'obtenir des résultats prometteurs en phase 2b chez les nourrissons prématurés nés entre 29 et 34 semaines de gestation en réduisant l'incidence des LRTI à VRS nécessitant une intervention médicale. Il s'est montré 10 fois plus puissant que le palivizumab in vivo. Il est actuellement dans des essais cliniques de phase 2 et 3 chez des patients éligibles au palivizumab et des essais de phase 3 chez des nourrissons nés à terme ou légèrement prématurés. L'objectif est à terme de fournir une prévention par immunisation passive à l'ensemble des nourrissons entrant dans leur première saison de VRS en utilisant seulement une dose intramusculaire [126].

➤ Le Suptavumab (REGN-2222) :

C'est un mab IgG₁ entièrement humain dirigé contre le site antigénique V de F : in vitro il est 36 fois plus puissant que le palivizumab pour inhiber la fusion du VRS et 10 à 40 fois plus puissant pour réduire la charge virale pulmonaire et nasale chez le rat. Un essai clinique randomisé de phase 3, en double

aveugle avec placebo était en cours chez les nourrissons prématurés ≤ 35 semaines de gestation et âgés de moins de 6 mois. Le critère d'évaluation principal était la prévention des LRTI graves à VRS. Il était administré en intramusculaire en une à deux doses [11][131]. Récemment son développement aurait été interrompu.

➤ Le MK-1654 (Merck & Co. Inc.) :

C'est un mab à demi-vie prolongée dirigé contre le site antigénique IV qui est conservé entre les formes pré et post-fusionnelles de la protéine F. Il est actuellement au début de son développement pour la prévention chez les nourrissons nés à terme et prématurés [126].

Ces nouveaux anticorps à longue durée d'action sont prometteurs pour améliorer la prévention du VRS avec une efficacité accrue et une adhérence meilleure du patient (moins d'injections nécessaires). Ces nouveaux mabs permettraient également une prévention chez les nourrissons sains nés à terme qui représentent la majorité de la population pédiatrique et constitue le plus grand groupe de patients hospitalisés pour une infection à VRS.

10.2.1.3. Les anticorps polyclonaux (IGIV)

Le RSV IGIV a été retiré du marché en 2004 mais d'autres préparations d'anticorps polyclonaux ont continué à être développées. Une préparation d'IGIV obtenue à partir de plasmas regroupés de donneurs ayant des titres élevés d'anticorps VRS (RI-001 ; ADMA Biologicals) a été développée [131].

RI-001 a été remplacé par RI-002 contenant des niveaux d'anticorps plus élevés.

RI-002 est une préparation polyclonale qui contient non seulement des anticorps anti-VRS mais également des anticorps dirigés contre *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae type b*. Cette préparation a été évaluée dans un essai clinique de phase 3 dont l'objectif était la prévention des infections bactériennes et à VRS graves chez les patients présentant une immunodéficience humorale primaire mais le rôle dans la prévention de l'infection par le VRS n'a pas été signalé [131].

Il n'y a actuellement aucune préparation d'anticorps polyclonaux commercialisée, par ailleurs ceux-ci présentent quelques inconvénients en comparaison des anticorps monoclonaux (anticorps moins neutralisants, interférence avec les schémas vaccinaux, surcharge liquidienne, besoin d'un accès veineux et médicaments dérivés du sang donc à risque infectieux) [131].

10.2.1.4. Les nano-anticorps

Les nano-anticorps sont des petits fragments d'anticorps constitués d'un seul domaine variable monomérique mais qui conservent totalement leur capacité de liaison à l'antigène. Ainsi, leur affinité est similaire à celle des anticorps conventionnels [131].

L'avantage des nano-anticorps réside dans leur petite taille et leur bonne stabilité permettant une administration par voie intranasale mais aussi une production relativement simple. Ils semblent intéressants pour la prophylaxie et le traitement des infections virales respiratoires [131].

- **Le seul nano-anticorps développé actuellement est ALX-0171 (Ablynx) :**

C'est un nano-anticorps composé de 3 domaines d'anticorps à chaîne variable unique identiques et liés entre eux bout à bout par des peptides flexibles. Il cible le site antigénique 2 de F dans les configurations pré et post-fusionnelles (comme le palivizumab). Il est probable qu'il inhibe les changements de conformations de F nécessaires à la fusion du virus avec la cellule hôte. Son formatage

multivalent permet une activité améliorée à la fois sur les souches A et B et une activité neutralisante supérieure au palivizumab [131].

Chez l'animal, il a montré une réduction significative des charges virales dans le lavage broncho-alvéolaire, une diminution des signes histologiques pulmonaires et une amélioration des symptômes cliniques [132].

Chez l'homme, les premiers résultats d'un essai clinique randomisé phase 1/2a mené chez des enfants sains hospitalisés pour LRTI à VRS ont montré que l'ALX-0171 inhalé une fois par jour pendant 3 jours de suite était sûr et bien toléré. Il a permis une réduction de la charge virale et des symptômes cliniques chez les patients [131].

10.2.2. Vaccin

La morbidité et la mortalité associées au VRS chez les jeunes enfants ajoutées à une distribution mondiale et une fréquence élevée des infections à ce virus font que le VRS est une cible de choix et une des priorités de l'OMS pour le développement d'un vaccin [133].

Le développement et la recherche d'un vaccin contre le VRS sont en cours depuis de nombreuses années et ont été freinés par des échecs liés à la relation complexe que le virus entretient avec le système immunitaire.

Il n'existe actuellement aucun vaccin disponible contre le VRS néanmoins de nombreux candidats sont en cours d'évaluation.

10.2.2.1. Le FI-RSV : un premier échec

Le FI-RSV est un vaccin inactivé au formol, il a été évalué dans la population pédiatrique dans les années 60. Le vaccin n'a pas protégé contre des infections ultérieures et a augmenté significativement le nombre de cas graves, surtout chez les patients de moins de 6 mois. 31 nourrissons ont été vaccinés, 25 ont dû être hospitalisés suite à une infection et 2 sont décédés. Les manifestations cliniques étaient similaires à celles des 3 à 4% de nourrissons de la population générale qui font des infections graves à VRS.

Le vaccin permettait d'obtenir un taux élevé d'anticorps mais la capacité de neutralisation et d'inhibition de la fusion de ceux-ci était faible. Des dépôts de complexes immuns ont été retrouvés dans les voies aériennes des patients. Les anticorps n'ont probablement pas éliminé le virus et ont pu potentiellement aggraver la maladie en formant des dépôts qui ont activé le complément et majoré l'inflammation pulmonaire. L'aggravation de la maladie par le vaccin semble être spécifique aux patients vaccinés naïfs pour le VRS, ce qui a été reproduit également chez les animaux en laboratoire [22][134].

Des études ont montré que l'infection à VRS serait aggravée par les vaccins inactivés (contenant le virus entier ou des protéines virales purifiées) mais pas par les vaccins vivants atténués. L'utilisation du VRS modifié en tant que vecteur de vaccin est cependant limité car la plupart des individus sont exposés au VRS tôt dans la vie et ont une immunité substantielle qui de fait limite la réplication et l'immunogénicité potentielle du vaccin [22][135].

La fréquence des infections aggravées par le FI-RSV diminuait avec l'âge et les vaccins vivants sont sûrs. Des études complémentaires de vaccins chez les adultes et les animaux suggèrent donc que l'aggravation de la maladie implique un amorçage immunologique particulier (orienté vers la voie Th2

des lymphocytes T CD4 et entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires responsables d'une réaction allergique) et dépend du mode de présentation de l'antigène [22].

Un autre facteur intervient dans la difficulté à développer un vaccin pour le VRS, les nouveau-nés peuvent ne pas produire une immunité protectrice suffisante après vaccination en raison de l'immaturation de leur système immunitaire ou de la présence d'anticorps maternels [125].

10.2.2.2. Vaccins en développement

Il y a actuellement plus de 30 candidats vaccins en développement clinique ou préclinique avec 4 approches vaccinales différentes ciblant chacune une ou plusieurs des 3 populations cibles [59].

➤ Les 4 approches vaccinales :

- Vaccin à base de particules
- Vaccin atténué chimérique ou vivant
- Vaccin à base de sous-unités virales
- Vaccin à base vectorielle

➤ Les 3 populations cibles :

- Les nourrissons (0 à 6 mois)
- Les nourrissons plus âgés et les jeunes enfants (≥ 2 mois)
- Les personnes âgées (≥ 65 ans)

• **Les vaccins à base de particules :**

Ces candidats vaccins utilisent des agrégats de protéine F post fusionnelle modifiée et stabilisée. Un candidat est en cours de test dans un essai de phase 3. Ce dernier est un vaccin maternel qui aurait montré une certaine efficacité de même que la forme destinée aux adultes de plus de 60 ans qui semble prometteuse chez les patients BPCO [59].

• **Les vaccins à base de sous-unités virales :**

Ils sont destinés uniquement aux personnes âgées ou à la vaccination maternelle en raison du risque de survenue de maladie aggravée à VRS chez les nouveau-nés. La plupart de ces vaccins sont constitués de la protéine F, d'autres contiennent également un peu de protéine G, certains sont constitués uniquement de protéine G et enfin un candidat (DPX-RSV) contient uniquement le domaine extracellulaire de la protéine SH. Plusieurs candidats vaccins avec la protéine F pré-fusionnelle et DPX-RSV sont en phase 1 [59].

• **Les vaccins vivants atténués et chimériques :**

Ils sont principalement destinés à la population pédiatrique puisqu'ils sont considérés comme sûrs chez les enfants. Un autre avantage des vaccins vivants atténués contre le VRS chez les nourrissons est leur capacité à se répliquer dans les voies respiratoires même en présence d'anticorps maternels et à entraîner une large réponse humorale et cellulaire. Par contre, ces vaccins ne pourraient probablement être utilisés que chez les enfants de moins de 2 ans puisque l'immunité dans les autres populations pourrait les éliminer rapidement sans permettre une immunogénicité suffisante [59].

- Vivants Atténués : 5 candidats actuellement en phase 1, atténués pour la majorité par suppression des gènes NS2 (réduit la suppression virale de l'interféron et boost la réponse immunitaire innée) ou M2-2 (réduction de la réplication virale) [59]

- Chimérique : 1 vaccin en développement clinique : rBCG-N-hRSV : administré via une souche BCG. Le BCG est sûr chez les nourrissons et induit une réponse Th1 et permet une vaccination combinée contre *Mycobacterium tuberculosis* et le VRS. L'antigène présenté est la protéine N pour le VRS [59]

- **Les vaccins à base vectorielle :**

Vecteurs viraux ou vaccins à base d'ADN ou ARN du VRS : certains contiennent des virus exprimant des formes stables de pré-fusion de F à leur surface : 3 candidats vectoriels sont en phase 2 : 2 vaccins avec de l'adénovirus exprimant la forme préfusionnelle F stabilisée ou F, N et M2-1 et un candidat avec le virus modifié de la vaccine (Modified Vaccinia Ankara) exprimant F, G, N et M2-1 [59].

➤ Evaluation de l'efficacité vaccinale :

Les mécanismes de protection diffèrent selon les types de vaccins et de nombreux tests immunologiques différents sont donc utilisés dans les essais cliniques pour évaluer leur efficacité. Un critère immunologique qui est fréquemment utilisé dans ces essais cliniques pour évaluer l'activité neutralisante du sérum est la mesure de la réponse fonctionnelles des anticorps [59].

➔ Réponse fonctionnelle des anticorps = augmentation du nombre d'anticorps se liant au VRS en fonction du temps / augmentation du nombre d'anticorps neutralisant le VRS en fonction du temps = (rapport du résultat de l'ELISA sur la neutralisation). Un ratio < 1 peut être un corrélat d'une protection importante [59].

Toutefois, un seuil définitif de protection contre le VRS n'est pas encore possible à définir car les relations du virus avec le système immunitaire ne sont pas encore totalement comprises. En fin de compte ce sont les résultats des essais chez l'homme à grande échelle qui permettront de juger quel élément de mesure de la réponse immunitaire est le mieux corrélé à la protection clinique de l'infection au VRS [59].

Enfin, un dernier point est à considérer dans le développement des futurs vaccins contre le VRS, c'est l'interférence virale, c'est-à-dire la capacité du VRS à inhiber l'infection par d'autres virus. La vaccination contre le VRS pourrait, en effet, augmenter la prévalence d'autres virus respiratoires. Il y a déjà des éléments qui soutiennent cette interférence pour la vaccination antigrippale et la prévention du VRS [59].

2^{ème} partie : Etude rétrospective des infections à VRS A et VRS B diagnostiquées au laboratoire du CHU de Toulouse de 2010 à 2018 et étude des périodes hivernales 2010-2011 et 2017-2018

1. Population étudiée

La présente étude a été réalisée au laboratoire de virologie de l'Institut Fédératif de Biologie au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. La population étudiée comprend l'ensemble des patients pour qui le VRS a été détecté à l'aide de tests de PCR multiplex RespiFinder kit Pathofinder® (Eurogentec), Anyplex™ II RV16 Detection (Seegene, Corée) ou Allplex™ Respiratory Full panel Assay (Seegene, Corée) sur des prélèvements respiratoires.

Notre analyse se divise en deux parties, une portant sur la période 2010-2018 et une sur les hivers 2010-2011 et 2017-2018.

➤ Périodes hivernales 2010-2011 et 2017-2018 :

L'analyse est effectuée après suppression des doublons de résultats par numéro de séjour, un patient peut ainsi être compté plusieurs fois s'il a plusieurs numéros de séjours différents (= hospitalisation ou consultations différentes) avec une PCR. Pour un même séjour, lorsque les résultats de PCR sont identiques, c'est le résultat positif le plus précoce qui est conservé. Les patients sans numéro de séjour sont exclus, ceux dont le début ou la fin de l'hospitalisation ont lieu en dehors du CHU également sauf si les comptes-rendus d'hospitalisation sont complets. Sont exclus également les tests positifs issus de demande d'autres hôpitaux (test positif d'un patient prélevé et/ou hospitalisé dans un autre site que le CHU : cliniques, laboratoires privés, centres hospitaliers périphériques) et les tests où le VRS est détecté avec un autre virus respiratoire (co-infection).

➤ Période 2010-2018 :

L'analyse est effectuée dans les mêmes conditions hormis pour les tests positifs provenant de centres hospitaliers périphériques qui sont inclus (représentent une minorité des tests positifs). Les dossiers patients et les données cliniques n'ont pas été recueillis pour cette analyse. Plusieurs tests peuvent être comptabilisés pour un même séjour si les résultats sont différents (virus retrouvés différents).

2. Méthode

Notre étude se divise donc en deux :

- Une analyse des patients positifs au VRS du 01/10/2010 au 31/05/2018.
- Une analyse détaillée des patients positifs au VRS du 01/10/2010 au 31/05/2011 et du 01/10/2017 au 31/05/2018.

2.1. Recueil des données

Une extraction des données à partir du système informatique de laboratoire MOLIS a été réalisée sur les périodes étudiées et a permis d'extraire tous les patients pour lesquels une demande de PCR multiplex respiratoire a été prescrite.

Les données cliniques ont été recueillies sur le logiciel ORBIS de la société Agfa HealthCare qui est disponible pour les sites hospitaliers de Rangueil et Purpan. Les données cliniques des patients de pédiatrie ont également été recueillies via le logiciel URQUAL de McKesson. Pour les patients

hospitalisés à l'IUCT (Institut Universitaire du Cancer de Toulouse) Oncopole, ce sont les dossiers patients « papiers » qui ont permis le recueil des données cliniques.

Les données biologiques (biochimie, hématologie, microbiologie) ont été obtenues via le logiciel MOLIS.

L'ensemble des données a été rassemblé et analysé dans le logiciel Excel®.

L'ensemble des analyses statistiques (tests du Chi² (χ^2), tests exacts de Fisher, tests de Student, régressions logistiques univariées et multivariées) a été réalisé avec le logiciel STATA® version 14.0 (StataCorp, USA).

2.2. Données collectées

- Période 2010-2018 : données recueillies pour chaque patient :
 - L'âge, le sexe, le service demandeur, la date de réception de l'échantillon au laboratoire
- Périodes hivernales 2010-2011 et 2017-2018 : données recueillies pour chaque patient :
 - L'âge, le sexe
 - La recherche d'antigène du VRS (positive, négative, non réalisée)
 - Les comorbidités et terrains à risque : tabagisme (actif, passif, sevré, nombre de paquets-années), alcoolisme, atopie (familiale, personnelle), asthme, prématurité (inférieure à 37 semaines d'aménorrhée, nombre de semaines d'aménorrhée), néoplasie (évolutive ou non), type de néoplasie, insuffisance respiratoire chronique, BPCO, maladies des membranes hyalines, autre pathologie respiratoire, diabète de type 2, chimiothérapie, immunosuppresseur, greffe et type de greffe, autres facteurs d'immunodépression, cardiopathies (et type de cardiopathies), obésité (IMC > 30 kg/m²), score APGAR à la naissance
 - Le motif d'hospitalisation (trouble respiratoire, trouble digestif, fièvre (> 38°C), trouble cardiaque, autre motif d'hospitalisation)
 - L'examen clinique pulmonaire (auscultation) (normal, ronchis, sibilants, crépitants, sous-crépitations, frein expiratoire, diminution du murmure vésiculaire, souffle tubaire)
 - L'examen clinique (fièvre > 38°C, toux, expectoration, dyspnée, polypnée, apnées, rhinorrhée, rhinite, pharyngite, sinusite, otite, conjonctivite, myalgie, troubles digestifs (diarrhées, vomissements, régurgitations), bronchospasme, signes de lutte respiratoire, cyanose, marbrures, désaturation (SpO₂ < 95%), saturation (% SpO₂), fréquence respiratoire (par minute), trouble cardiaque auscultatoire)
 - L'imagerie pulmonaire (radiographie) : normale ou non, syndrome bronchique, syndrome interstitiel, distension thoracique, foyer, opacité, atélectasie
 - Le diagnostic retenu : syndrome pseudo-grippal isolé, pneumopathie, bronchite, crise d'asthme, exacerbation de BPCO, autre diagnostic, infection respiratoire haute, infection respiratoire basse, absence d'infection respiratoire, décompensation d'organe, organe décompensé (**ANNEXE 1**)
 - Le traitement : antibiotique, oseltamivir, immunoglobulines IV, ribavirine, palivizumab, bronchodilatateur, adrénaline en aérosol, corticoïdes, hydratation intra-veineuse, sonde nasogastrique
 - Le recours à un support respiratoire (non invasif, invasif, aucun) (**ANNEXE 2**) : à noter que nous avons classés le recours à l'oxygène sans ventilation mécanique (par exemple lunettes nasales) dans les supports respiratoires non invasifs.

- L'évolution : favorable (séjour de moins d'un jour à l'hôpital ou consultation), hospitalisation, transfert en soins intensifs-réanimation, décès
- La durée d'hospitalisation (en jours)
- Le service prescripteur
- La date de réception de l'échantillon au laboratoire
- Le type de prélèvement
- Des paramètres biologiques : taux de leucocytes, polynucléaires et lymphocytes (en G/L) (mesurés sur automate XN de Sysmex), CRP (mg/L) (mesurée sur automate Cobas® de Roche diagnostics) (si les paramètres sont mesurés plusieurs fois, ceux choisis sont les plus proches du prélèvement respiratoire positif en PCR)
- Les autres analyses microbiologiques réalisées et les éventuelles co-infections : bactérienne, fongique, virale

2.3. Analyse statistique

➤ Période 2010-2018 :

Nous avons utilisé un t-test de Student pour comparer les âges moyens des patients infectés par le VRS A et le VRS B et déterminer leurs intervalles de confiance à 95%.

Un test du Chi² (χ^2) a été utilisé pour comparer les distributions de VRS A et B par services prescripteurs, par tranches d'âges et par semaines de l'année.

➤ Périodes hivernales 2010-2011 et 2017-2018 :

Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude descriptive des données recueillies afin d'établir les caractéristiques des infections à VRS A et VRS B dans la population hospitalière.

Puis, pour étudier et comparer les caractéristiques des infections à VRS A et VRS B, nous avons réalisé des analyses bivariées des principaux paramètres recueillis à l'aide de tests du Chi² (χ^2) ou de tests exacts de Fisher (si effectifs $n < 5$) pour les variables qualitatives et de t-tests de Student pour les variables quantitatives.

Ensuite, les variables dont les p-values étaient inférieures à 0,20 ont été incluses dans un modèle de régression logistique multivariée prenant en compte des facteurs de confusion potentiels (âge et sexe). Certaines variables possédant des p-values supérieures à 0,20 et jugées cliniquement importantes pouvaient être incluses également dans le modèle multivarié.

Pour le modèle multivarié nous avons appliqué une procédure pas à pas descendante (stepwise). Le paramètre permettant d'obtenir la p-value la plus élevée au sein du modèle multivarié était exclu et le modèle ensuite relancé sans ce paramètre. Ainsi cette procédure étape par étape permet d'affiner notre analyse progressivement pour obtenir un modèle multivarié final au sein duquel, seules les variables avec un seuil de significativité inférieur à 0,05 sont considérées comme statistiquement significatives. La force de l'association entre chaque paramètre significatif et le critère de jugement a été estimée par les Odds-ratios, leurs intervalles de confiance à 95% et les p-values. L'objectif étant de définir quels paramètres diffèrent significativement entre les VRS A et VRS B.

Les analyses multivariées sont réalisées uniquement dans des groupes d'âges qui sont plus étendus que ceux étudiés avec les analyses bivariées permettant ainsi via le regroupement des effectifs de gagner en capacités d'analyses. Ainsi les deux groupes d'âges retenus pour les analyses multivariées

sont les moins de 4 ans car ils rassemblent la grande majorité des cas documentés de VRS et les adultes (>15 ans).

3. Matériel

3.1. Les PCR multiplex respiratoires utilisées au CHU de Toulouse
Différentes PCR multiplex respiratoires ont été utilisées sur la période 2010-2018 :

- D'octobre 2010 à juillet 2012 : RespiFinder kit Pathofinder® (Eurogentec)
- D'août 2012 à septembre 2017 : Anyplex™ II RV16 Detection (Seegene, Corée)
- D'octobre 2017 à Mai 2018 : Allplex™ Respiratory Full panel Assay (Seegene, Corée)

Ces différentes PCR détectent les mêmes virus respiratoires hormis RespiFinder qui ne détecte pas les entérovirus et bocavirus.

Diagnostic direct rapide : dépistage antigénique :

Novembre 2010 – Mai 2018 : RSVTOP® OPTIMA (All-Diag, France)

3.1.1. La PCR RespiFinder kit Pathofinder® (Eurogentec)

- **Généralités :**

Le test RespiFinder kit Pathofinder™ est basé sur la technologie d'amplification de sonde dépendante de la ligation multiplex (multiplex ligation-dependent probe amplification - MLPA). La réaction MLPA est précédée d'une étape de pré-amplification pour assurer la détection des virus à ADN et ARN avec la même spécificité et sensibilité que les RT-PCR en temps réel singleplex individuelles.

Cette PCR permet la détection de 15 virus respiratoires en une seule réaction : Grippe A et B, Grippe AH1N1(2009), VRS A et B, Parainfluenza 1, 2, 3 et 4, Coronavirus OC43, 229E et NL63, Rhinovirus, Adénovirus et Méta pneumovirus.

- **Le principe de la technologie MLPA**

La technologie MLPA repose sur l'usage de sondes constituées de 2 séquences oligonucléotidiques, chacune divisée en 2 ou 3 parties (figure 10) :

- La 1ère séquence comprend 2 parties : une séquence sens générique (en noire) et une séquence spécifique du virus (en bleue)
- La 2ème séquence comprend 3 parties : une séquence anti-sens générique (en noire), une séquence comportant un nombre de paires de bases connu (stuffer sequence, tirets verts) et qui diffère selon les virus détectés, et une séquence spécifique du virus (en bleue).

La première étape est une étape de pré-amplification comprenant une reverse-transcription et l'amplification de l'ADN cible grâce à des amorces spécifiques. Le contrôle interne est ajouté dès cette étape.

La deuxième étape comprend l'hybridation des sondes via leur séquence spécifique à l'ADN cible.

L'étape 3 comprend la ligation, qui permet la liaison des couples de sondes entre elles. On obtient ainsi des fragments d'acides nucléiques qui sont spécifiques d'un virus (grâce à la séquence cible des sondes) et identifiables (grâce à la stuffer sequence dont le nombre de paires de bases est spécifique à chaque type de virus détectés).

Vient ensuite l'étape 4 (amplification) où les fragments sont amplifiés grâce à leurs séquences génériques communes.

L'étape finale est la détection des amorces sur séquenceur en fonction de leurs poids moléculaire (qui dépend de la stuffer sequence).

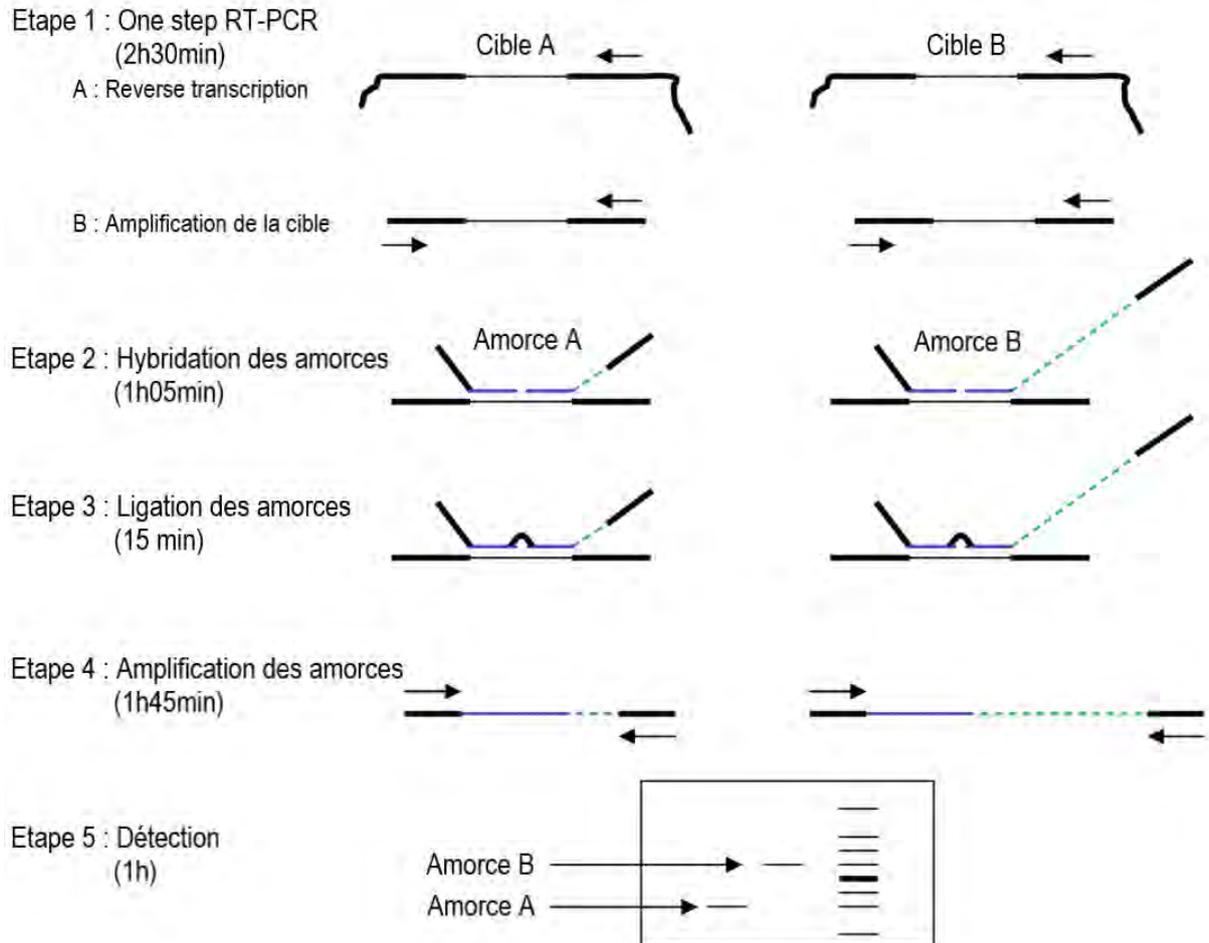


Figure 10 : Principe de la technologie MLPA [136]

- **Etapas et protocole**

- **Extraction :**

Les acides nucléiques sont extraits des échantillons en utilisant le kit « DNA and viral NA Small volume kit » sur automate MagNA Pure 96™ (Roche Diagnostics, Meylan, France), selon le protocole DNA blooder SV. La technique d'extraction est basée sur l'utilisation de billes magnétiques recouvertes de silice. La prise d'essai utilisée pour l'échantillon est de 200 µL et le volume d'élution de 100 µL.

- **Pré-amplification :**

10 µl d'acides nucléiques obtenus par l'extraction sont mélangés à 15 µl du mix de pré amplification (qui contient des primers, du tampon, des dNTP, l'enzyme, le contrôle interne de l'échantillon). La pré amplification est réalisée dans un thermocycleur 9700 d'Applied Biosystems™.

Tableau 3 : Programme de pré-amplification sur thermocycleur 9700 (durée : 2h30)

Reverse transcription	30 min	50°C	
Activation de la hot start Taq	15 min	95°C	
	30sec	94°C	30 cycles
	30sec	55°C	
	1 min	72°C	
	Infini	20°C	

- Hybridation : Le produit d'amplification est dilué dans 100 µl d'eau et 2 µl de la dilution sont mélangés à 6 µl de mix d'hybridation (contenant du tampon et un mix d'amorces).

Tableau 4 : Programme d'hybridation sur thermocycleur 9700 (durée : 1h05)

Dénaturation de l'ADN	5 min	98°C
Hybridation des sondes	60 min	60°C
	Infini	60°C

- Ligation et amplification :

On ajoute au mélange précédent, 32 µl de mix de ligation-amplification (contenant du tampon, une enzyme ligase, une taq polymerase).

Tableau 5 : Programme de ligation-amplification sur thermocycleur 9700 (durée 2h00)

Ligation des sondes	15 min	54°C	
Dénaturation	2min	95°C	
	30 sec	94°C	33 cycles
	30 sec	60°C	
	1 min	72°C	
	Infini	20°C	

- Révélation et analyse des fragments d'ADN :

5 µl du produit d'amplification-ligation est dilué dans 45 µl de d'eau distillée et 1 µl de la dilution est mélangé à 20 µl de mix séquenceur (composé de Genescan-600liz size standard d'Applied Biosystems™ et de HiDi formamide) les résultats sont obtenus sur séquenceur ABI-3130XL. En parallèle de chaque échantillon, on réalise un puit avec 1 µl de REFERENCE MARKER FAM à la place du produit de ligation-amplification.

➤ Interprétation des résultats :

Les résultats bruts obtenus sont interprétés par le logiciel GeneMarker 1.90 : lorsque le séquenceur détecte une émission de fluorescence, le logiciel la dessine par un pic sur le diagramme (ligne de base fixé). On obtient ainsi un électrophorégramme. Des fenêtres de détection grises sont pré-définies en fonction des poids moléculaires caractéristiques de chaque virus.

3.1.2. *La PCR Anyplex™ II RV16 Detection (Seegene, Corée)*

• **Généralités**

Le test Anyplex™ II RV16 est une PCR multiplex basée sur la technologie TOCE™ (Tagging Oligonucleotide Cleavage and Extension) qui permet de détecter plusieurs pathogènes dans un seul canal de fluorescence sur des automates de PCR en temps réel.

- La première étape est une étape de reverse-transcription réalisée grâce à un hexamère. A cette étape est ajouté un contrôle interne IC.
- La deuxième étape est une PCR en temps réel multiplex qui permet l'amplification simultanée, la détection et la différenciation des acides nucléiques cibles.

Cette PCR permet la détection de 16 virus (21 types ou sous-types viraux) impliqués dans les infections respiratoires : Gripes A et B, VRS A et B, Parainfluenza 1, 2, 3 et 4, Coronavirus OC43, 229E et NL63, Rhinovirus (A, B et C), Adénovirus, Méta pneumovirus humain, Entérovirus humains et Bocavirus (1, 2, 3 et 4).

• **Le principe de la technologie TOCE™ [137]**

La technologie TOCE™ repose sur deux composants, le « Pitcher » et le « Catcher » qui jouent un rôle essentiel dans la génération du signal.

- Le Pitcher (lanceur) est un oligonucléotide simple brin composé d'une portion de marquage (Tagging portion) adjacente à une portion de ciblage (Targeting portion) qui peut s'hybrider spécifiquement à la région cible d'intérêt. La partie de marquage du Pitcher est une séquence unique et ne s'hybride à aucune séquence cible.
- Le « Catcher » (receveur) est une séquence artificielle à double marquage composée d'une portion de capture (Capturing portion, complémentaire de la partie de marquage du Pitcher) adjacente à une Templating portion.

La première étape (A) comprend l'hybridation des amorces DPO™ (en amont et en aval) et du Pitcher à la séquence cible.

Les amorces oligonucléotidiques à double amorçage (DPO™ primers : Dual Priming Oligonucleotide primers) sont un composant essentiel pour l'optimisation du test TOCE™. Elles fonctionnent normalement en PCR mais augmentent la spécificité de l'amplification de la cible tout en minimisant les interactions non cibles et les artefacts basés sur les amorces. Cela permet d'empêcher les interactions oligonucléotidiques parasites qui pourraient générer une signalisation non spécifique du Catcher, ou interférer avec la partie de marquage et l'interaction du Catcher.

La seconde étape (B) consiste en l'extension des amorces médiée par la polymérase Taq.

Lors de l'étape suivante (C), la Taq polymérase via son activité 5' nucléase rencontre le Pitcher lié à la cible, clive le Pitcher, libérant ainsi la portion de marquage. La séquence de la portion de marquage libérée est complémentaire de la portion de capture du receveur et s'y hybride.

La dernière étape (D) consiste en l'extension complète de la portion de marquage sur le receveur pour créer le receveur duplex (Duplex Catcher). L'extension de la portion de marquage engendre une distension physique du Reporter (R) et du Quencher (Q) ce qui permet la libération d'un signal fluorescent. En effet, l'extinction du signal fluorescent du Reporter par le Quencher (extincteur) est diminuée par la distanciation et le signal fluorescent peut être détecté. La génération du signal est proportionnelle à l'amplification de la cible.

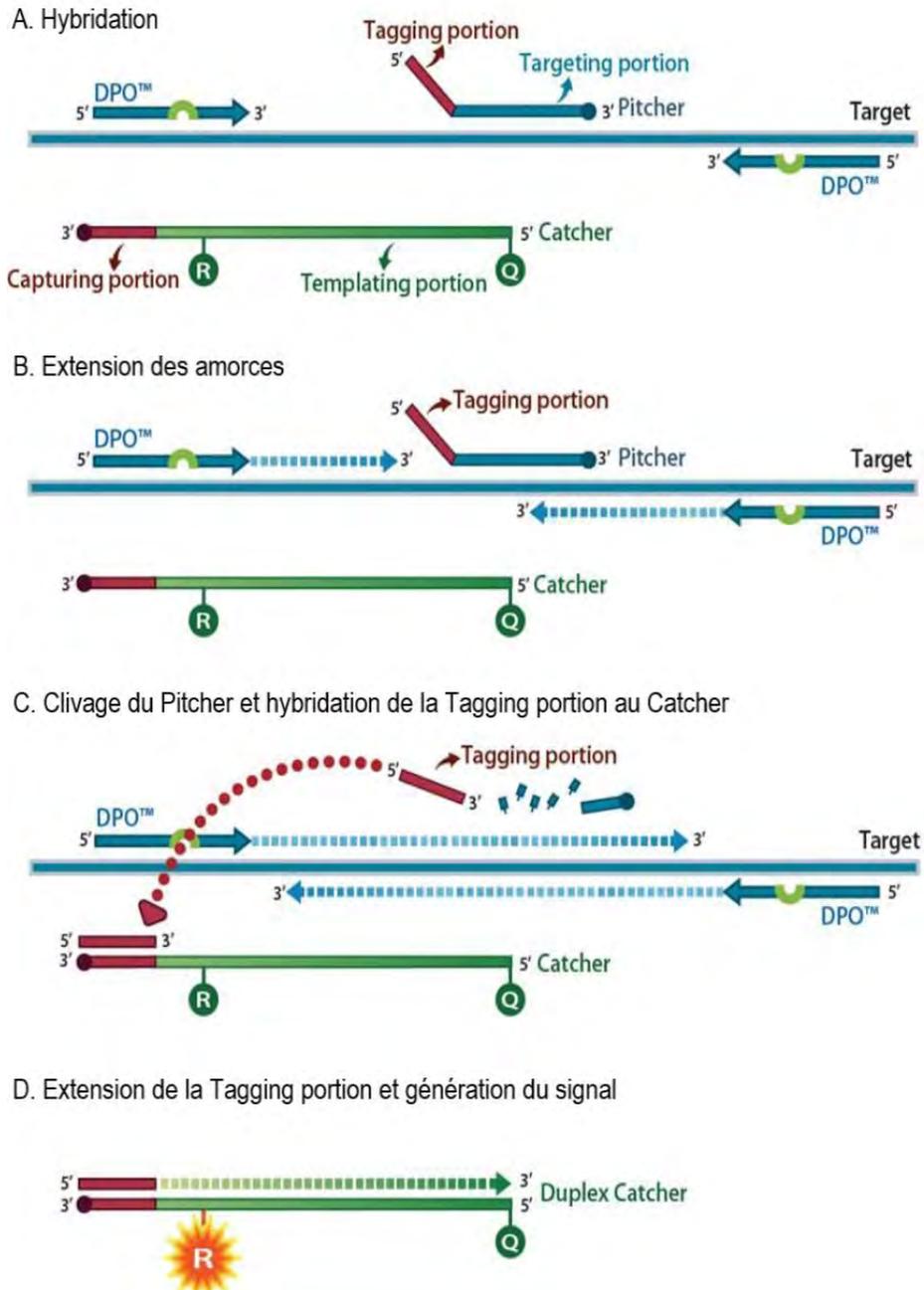


Figure 11 : Principe de la technologie TOCE™ [137]

- Analyse des signaux émis par les Duplex Catcher : technique CMTA (Catcher Melting Temperature Analysis : analyse de la température de fusion du Catcher) :

La séquence du Catcher est définie lors de la conception du test et chaque Catcher associé à un virus possède une Templating portion spécifique conférant une température de fusion T_m spécifique. Le Duplex Catcher résultant donne un profil de fusion distinct et prévisible dans l'analyse de la température de fusion permettant de différencier les virus détectés.

Ainsi, il est possible de générer différents profils CMTA en modifiant ou en allongeant simplement la séquence du Catcher. L'avantage de cette variation de T_m, c'est qu'elle permet la détection de plusieurs cibles dans un seul canal de fluorescence.

- **Etapes et protocole**

- Extraction :

Le protocole d'extraction est le même que pour la PCR RespiFinder.

- Reverse transcription :

Mélange de 3 µl de mix (hexamère et contrôle interne) avec 8 µl d'acides nucléiques extrait.

Tableau 6 : Programme de reverse transcription (durée : 67 min)

1	5 min	25°C	1 CYCLE
2	60 min	37°C	1 CYCLE
3	2 min	95°C	1 CYCLE
4	infini	4°C	1 CYCLE

- PCR :

Pour chaque patient, deux panels permettant chacun la détection de 8 virus sont utilisés :

- Le panel A : permet la détection de l'Adénovirus, Virus Influenza A et B, Parainfluenza virus (1 à 4) et Rhinovirus.
- Le panel B : permet la détection du VRS A et B, Bocavirus, Métapneumovirus humain, Coronavirus (229E, NL63 et OC43) et Entérovirus.

Chaque mix de PCR est composé de 5 µl de RV16 A ou B OM, de 5 µl de Anyplex PCR Master mix et de 2 µl de RNase auquel on ajoute 8 µl d'ADNc issus de la reverse transcription.

La PCR est réalisée sur un thermocycleur en temps réel CFX 96™ Real Time PCR Detection system de Bio-Rad.

Tableau 7 : Programme de la PCR Anyplex™ II RV16 (durée : 2h45)

Segment	Nombre de cycles	Température	Durée
1	1	50°C	4 min
1	1	95°C	15 min
2		95°C	30 sec
3	50	60°C	1 min
4		72°C	30 sec
5	1	55°C	30 sec
Melting Curve	1	55 à 85°C Rampe : 5 sec/0.5°C	

➤ Lecture et interprétation des résultats :

L'interprétation et la lecture des résultats sont réalisées à l'aide du logiciel Seegene Viewer.

➤ Contrôles qualité :

Chaque panel (A et B) contient un contrôle interne utilisé pour vérifier l'absence d'inhibiteur de PCR dans l'échantillon. A chaque réception de lot de réactifs, des contrôles fournisseur permettant de vérifier la détection de chaque virus sont passés et à chaque série d'échantillons, un contrôle interne de qualité indépendant (CIQI) fabriqué au laboratoire est passé afin d'évaluer la qualité de la technique dans son ensemble (notamment l'extraction). Le CIQI doit être positif, s'il est négatif et que le test pour le patient est négatif, ce dernier devra être contrôlé sur une nouvelle série. Si le test patient est positif avec le CIQI négatif, le résultat est valide (une forte concentration en un virus détecté peut amener à un signal réduit ou absent du CIQI).

3.1.3. *Allplex™ Respiratory Full panel Assay (Seegene, Corée)*

• **Généralités**

La PCR Allplex™ Respiratory Full panel Assay est une one step RT-PCR multiplex en temps réel, basée sur la technologie MuDT™ qui permet de détecter plusieurs pathogènes dans un seul canal de fluorescence sans analyse de la courbe de fusion sur des automates de PCR en temps réel.

Cette PCR permet la détection des mêmes virus que la PCR Anyplex™ II RV16 de Seegene (avec en plus un sous-typage de la Grippe A avec A-H1/A-H3 et A-H1 pdm09).

• **Principe de la technologie MuDT™ (Multiple Detection Temperature) [138]**

MuDT™ n'est pas un nouveau type de technique de PCR en temps réel à base d'oligonucléotides. Il s'agit plutôt d'une nouvelle méthode d'analyse des données de PCR en temps réel, par laquelle plusieurs cibles sont détectées dans un seul canal de fluorescence sans analyse de la courbe de fusion. Ainsi, la technique MuDT™ peut s'appliquer à plusieurs types de PCR (avec méthode d'hybridation comme la technologie TOCE™ ou d'hydrolyse comme les sondes Taqman).

La technologie MuDT™ repose sur la mesure de Δ RFU (variation of Relative Fluorescence Units), c'est-à-dire la mesure des variations du signal de fluorescence à plusieurs températures données. Cette

variation de fluorescence est dépendante du T_m et du nombre de Duplex Catcher différents obtenus dans la PCR. Par exemple, l'apparition du signal de fluorescence à une température de détection à laquelle aucun signal n'est détecté pour une cible à faible T_m indique la présence d'une cible à T_m élevée. De plus, une valeur C_t de la cible à T_m élevée peut être déterminée à cette température de détection puisque la variation de fluorescence est mesurée en continue au fil des cycles de la PCR. La technologie MuDT™ permet donc de mesurer des C_t qui sont corrélés à la quantité d'acides nucléiques viraux présents dans l'échantillon.

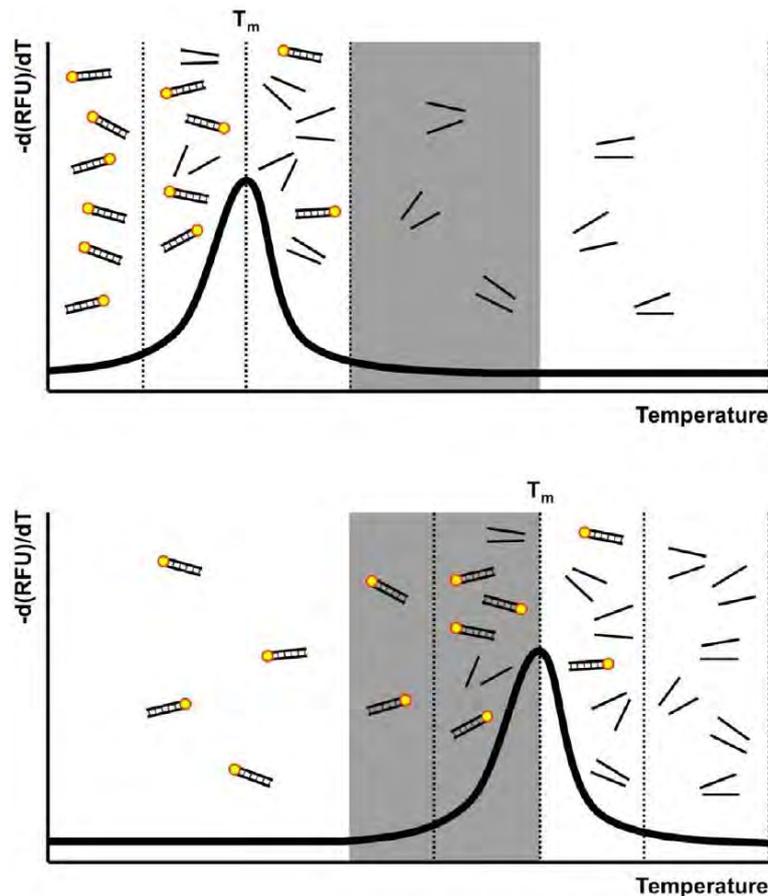


Figure 12 : Principe de la technologie MuDT™ [138]

L'intensité des signaux de fluorescence dépend de la température de détection. La température de détection est une température à laquelle le signal de fluorescence est mesuré à chaque cycle pendant la réaction de PCR en temps réel. S'il y a deux cibles représentant des profils T_m différents, les signaux de fluorescence entre deux cibles sont différents à certaines températures de détection (en gris). Par conséquent, ces températures différencient la cible à T_m élevée de la cible à T_m faible, par la température à laquelle la cible à T_m élevée peut être détectée. (Cercle jaune : signal de fluorescence des Duplex Catcher)

- **Etapes et protocole**

- Extraction :

Le protocole est le même que pour la PCR Respifinder.

- Reverse transcription

➤ PCR :

Le test est composé de trois panels de réaction :

- Le panel 1 : comprend la Grippe A (sous-types H1, H1N1-pdm09 et H3), Grippe B et les VRS de type A et B.
- Le panel 2 : comprend l'Adénovirus, le Méta pneumovirus, l'Entérovirus humains et les virus Parainfluenza de types 1, 2, 3 et 4.
- Le panel 3 : comprend le Bocavirus humain, les Coronavirus (OC43, 229E et NL63) et le Rhinovirus humain.

Pour chaque patient, 3 mix de PCR sont donc préparés et contiennent : 5 µl de RP1 (ou RP2 ou RP3) MOM, 5 µl de Rnase, 5 µl de tampon, 2 µl d'enzyme et 1 µl de contrôle interne.

On ajoute 8 µl d'ADNc de l'échantillon obtenus lors de l'étape de reverse transcription à chacun des mix.

La PCR est réalisée sur un thermocycleur en temps réel CFX 96™ Real Time PCR Detection system de Bio-Rad.

Tableau 8 : Programme de la PCR Allplex™ Respiratory Full panel Assay (durée : 2h29)

Segment	Nombre de cycles	Température	Durée
1	1	50°C	20 min
2	1	95°C	15 min
3		95°C	10 sec
4	45	60°C	1 min
5		72°C	10 sec

➤ Analyse et interprétation des résultats :

L'analyse et l'interprétation des résultats est réalisée à l'aide du logiciel Seegene Viewer.

➤ Contrôles qualité :

Les contrôles qualités de chaque mix permettent de valider le kit de PCR. Le contrôle interne de qualité indépendant (CIQI) permet de valider l'ensemble des étapes (dont l'extraction et la reverse transcription) et doit être positif.

3.2. Test de diagnostic direct et rapide (TDR) : détection de l'antigène du VRS

• **Généralités**

La recherche d'antigène du VRS est réalisée avec le RSVTOP® OPTIMA (All-Diag, France) de Novembre 2010 à Mai 2018. Pour l'analyse des résultats de l'antigène nous avons ainsi exclu les deux patients qui ont eu une recherche d'antigène en octobre 2010 (car réalisé par une autre technique : BinaxNOW™ RSV).

Le RSVTOP® OPTIMA est une technique rapide basée sur une méthode chromatographique d'immunoassay et permettant la détection qualitative de l'antigène viral.

- **Etapes et protocole**

- Elution :

- Si le prélèvement est réalisé sur un Virocult® ou équivalent, l'écouvillon est trempé dans le flacon de diluant (avec rotation et homogénéisation).
- Si le prélèvement est un liquide (lavage nasal ou aspiration nasopharyngée) : on ajoute 300 µl de ce liquide dans le tampon.

- Analyse :

Dépôt de 3 gouttes du prélèvement élué (environ 150 µl) dans la cassette puis lecture du résultat à 10 min. La bande contrôle (verte) à l'emplacement C doit toujours être présente. Si apparition d'une bande rouge à l'emplacement T, le test est positif.

4. Résultats

4.1. La PCR multiplex respiratoire au CHU de Toulouse de 2010 à 2018

Pour déterminer la place du VRS dans les infections respiratoires virales au sein de la population, nous avons étudié les résultats des PCR multiplex respiratoires réalisées au CHU de Toulouse du 1^{er} octobre 2010 au 31 mai 2018.

Le premier point qu'il faut souligner, est la quantité de prescription de PCR détectant les virus à tropisme respiratoire. Celle-ci est en constante augmentation depuis l'hiver 2011-2012 (après un pic survenu lors de l'hiver 2010-2011) avec une augmentation de 44,6 ; 27,2 ; 22,5 ; 16,1 ; 18,1 et 17,4% entre chaque période hivernale (moyenne d'augmentation de 19,3% chaque année) pour un total de 23425 tests sur la période globale.

Le taux de positivité des PCR respiratoires est quant à lui relativement stable avec une moyenne de 54,6% par année.

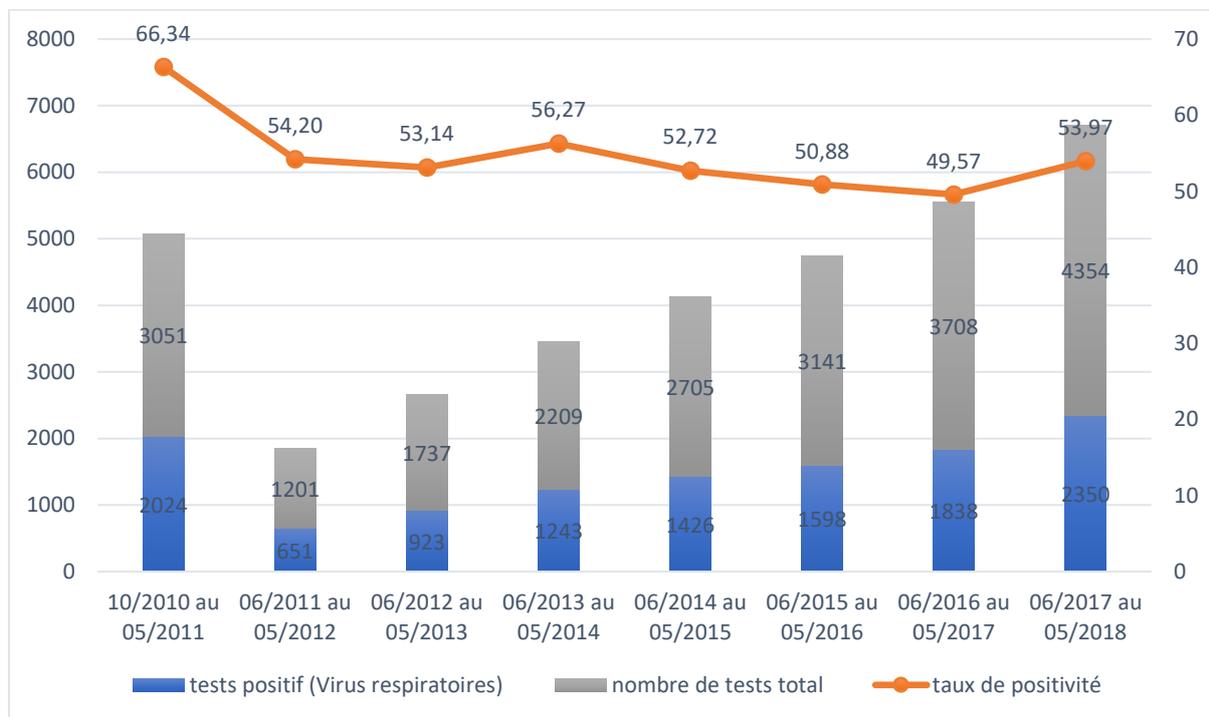


Figure 13 : Prescriptions de PCR multiplex respiratoire d'octobre 2010 à mai 2018 (CHU Toulouse)

Si l'on s'intéresse à la répartition des prescriptions au cours de l'année on distingue 3 périodes distinctes :

- Une période creuse entre les semaines 18 et 45 (fin avril à début novembre) avec une moyenne de 31,1 tests/semaine.
- Une période de transition décroissante entre les semaines 9 et 17 (fin février à fin avril) et croissante entre les semaines 46 et 50 (début novembre à début décembre) (nombre de prescriptions compris entre 40 et 100 par semaine).
- Un plateau maximal entre les semaines 51 et 8 (mi-décembre à fin février) avec une moyenne de 114 tests/semaines.

A noter que lorsque nous nous référons à des semaines pendant nos analyses, nous suivons systématiquement la norme ISO 8601 définissant les semaines de l'année.

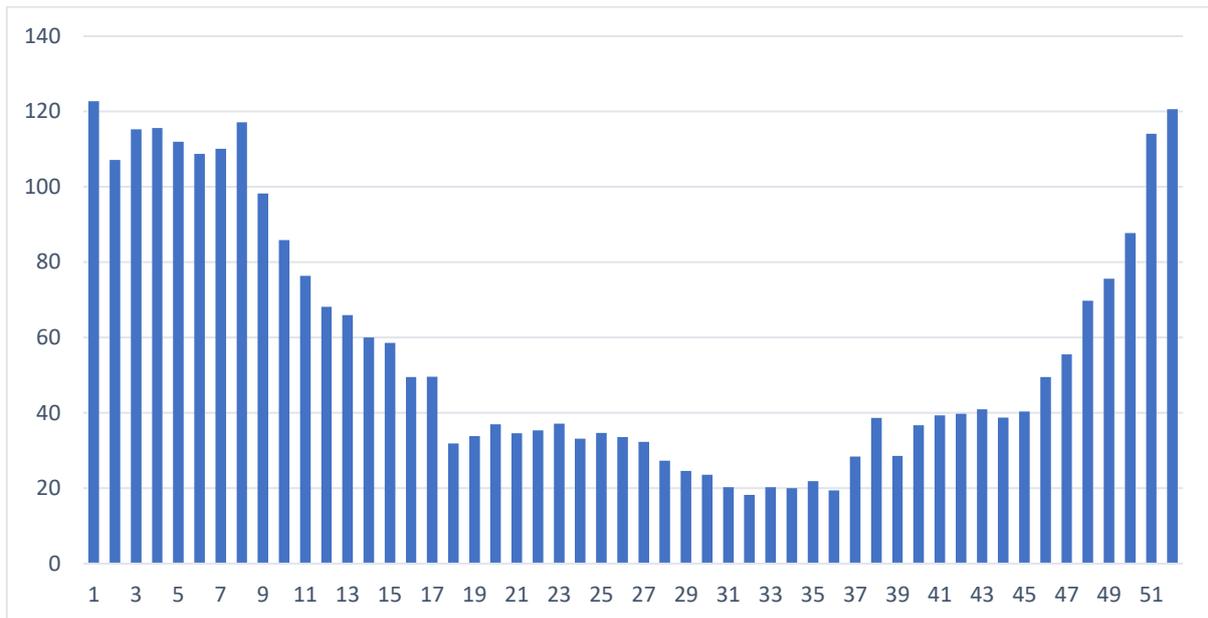


Figure 14 : Nombre moyen de prescriptions de PCR multiplex respiratoires par semaines de l'année sur la période 2010-2018

L'étude des prescriptions par tranche d'âge montre que les moins de 5 ans dominent très largement et représentent 51% des prescriptions de PCR, la population pédiatrique (< 15 ans) représentant 57% des prescriptions. On observe ensuite une chute des prescriptions avec une ré-ascension pour atteindre un plateau dans la tranche des 50-70 ans qui représente 17% des prescriptions et enfin de nouveau une décroissance progressive au-delà de 70 ans.

A noter que chez les femmes de 25-35 ans on note une légère ré-ascension des prescriptions qui ne se produit pas chez les hommes de cette tranche d'âge et qui est liée aux prescriptions des services de gynécologie-obstétrique.

Concernant la répartition des prescriptions selon le sexe, le sexe ratio M/F global est de 1,223 avec une nette prédominance des prescriptions chez les hommes dans l'ensemble des tranches d'âges exceptés chez les 25-35 ans et les plus de 85 ans.

Le sexe ratio M/F est le plus prononcé chez les 70-75 ans (1,74), les 65-70 ans (1,57) et les 60-65 ans (1,46).

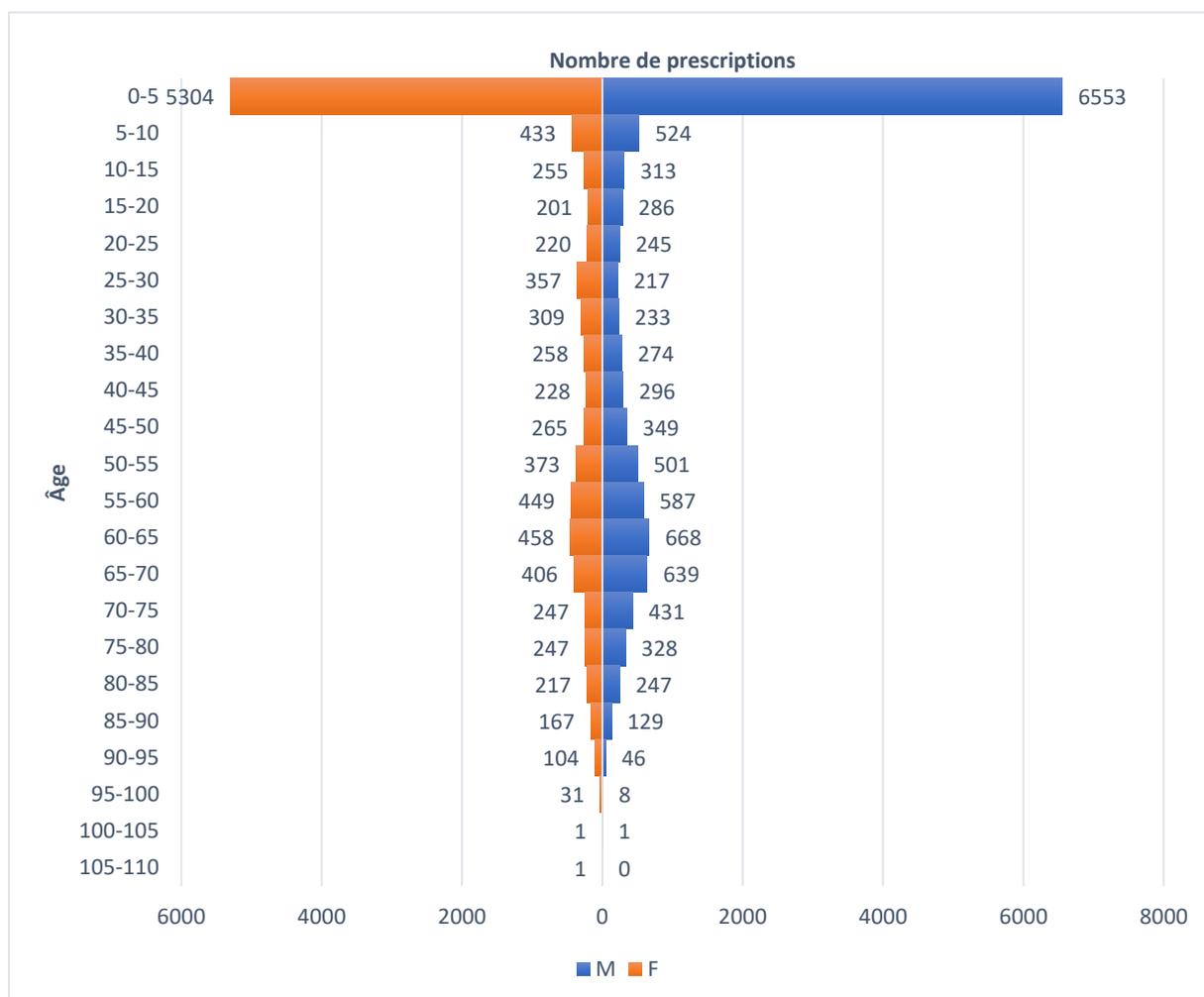


Figure 15 : Pyramide des âges des prescriptions de PCR multiplex respiratoires (CHU Toulouse, 2010-2018)

Concernant les prescriptions par secteurs, la pédiatrie domine nettement le classement avec 54% des prescriptions suivie par les services de Médecine interne-Hématologie-Oncologie (15%), la Pneumologie (8%), les services d'urgence (4%) et la Réanimation polyvalente (4%). Viennent ensuite la Néphrologie (2%), la Cardiologie (2%), les Maladies Infectieuses (2%) et les unités de transplantations d'organes (UTO) (1%). Le secteur « Autres » comprend les demandes extérieures au CHU essentiellement.

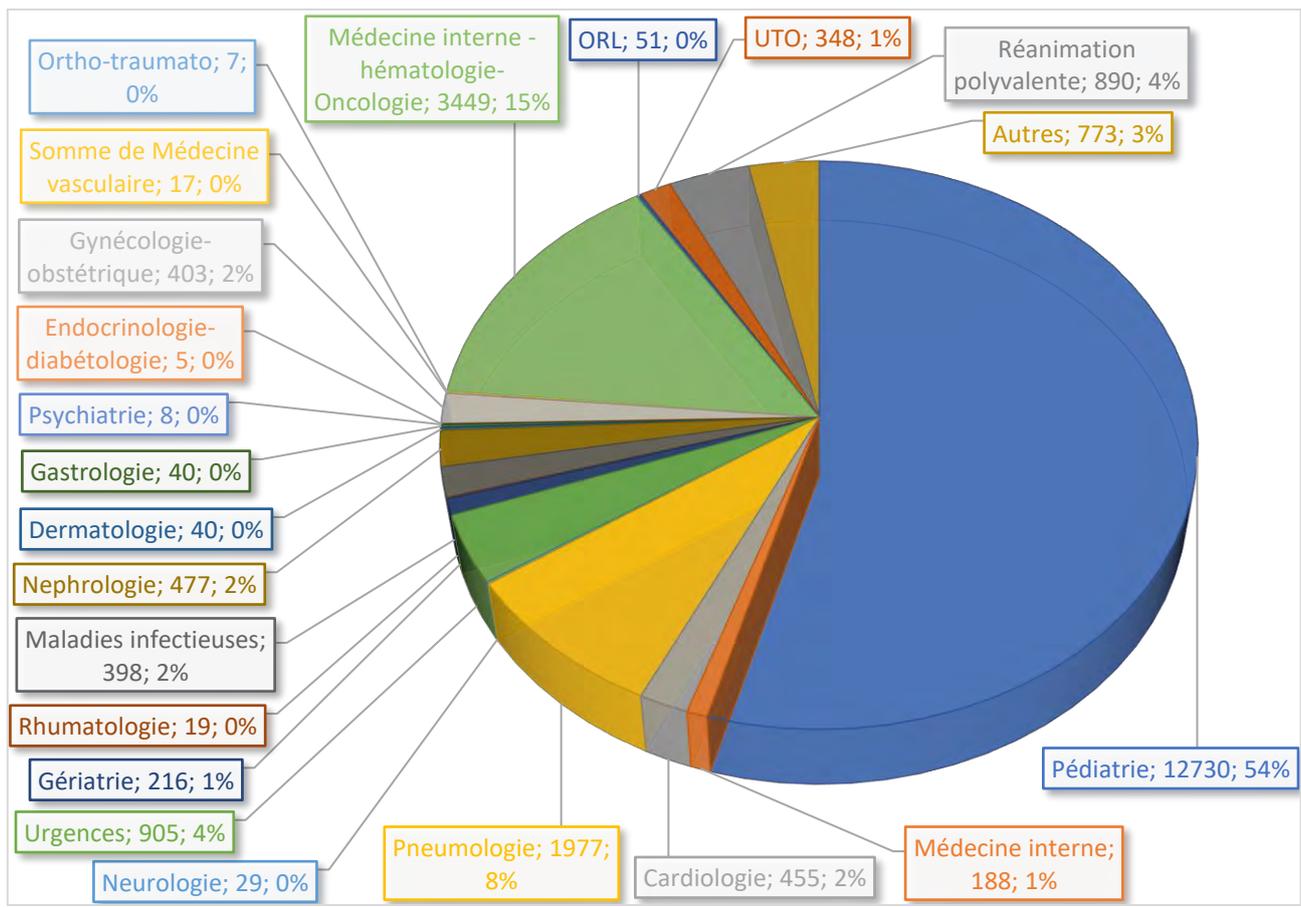


Figure 16 : Répartition des prescriptions par service (2010-2018)

4.2. Etude rétrospective comparative des infections à VRS type A et VRS type B et épidémiologie du VRS au CHU de Toulouse de 2010 à 2018

- **Place du VRS dans les infections respiratoires virales :**

- **Place du VRS dans les PCR multiplex respiratoires :**

Le taux de positivité moyen des PCR VRS est de 13,11% pour des extrêmes allant de 9,94% à 20,48% sur les 8 hivers étudiés et demeure globalement stable hormis le pic à 20,48% lors de l'hiver 2010-2011.

En moyenne, le VRS représente 23,70% des tests positifs pour des extrêmes de 18,86% (06/2014 au 05/2015) à 30,90% (10/2010 au 05/2011).

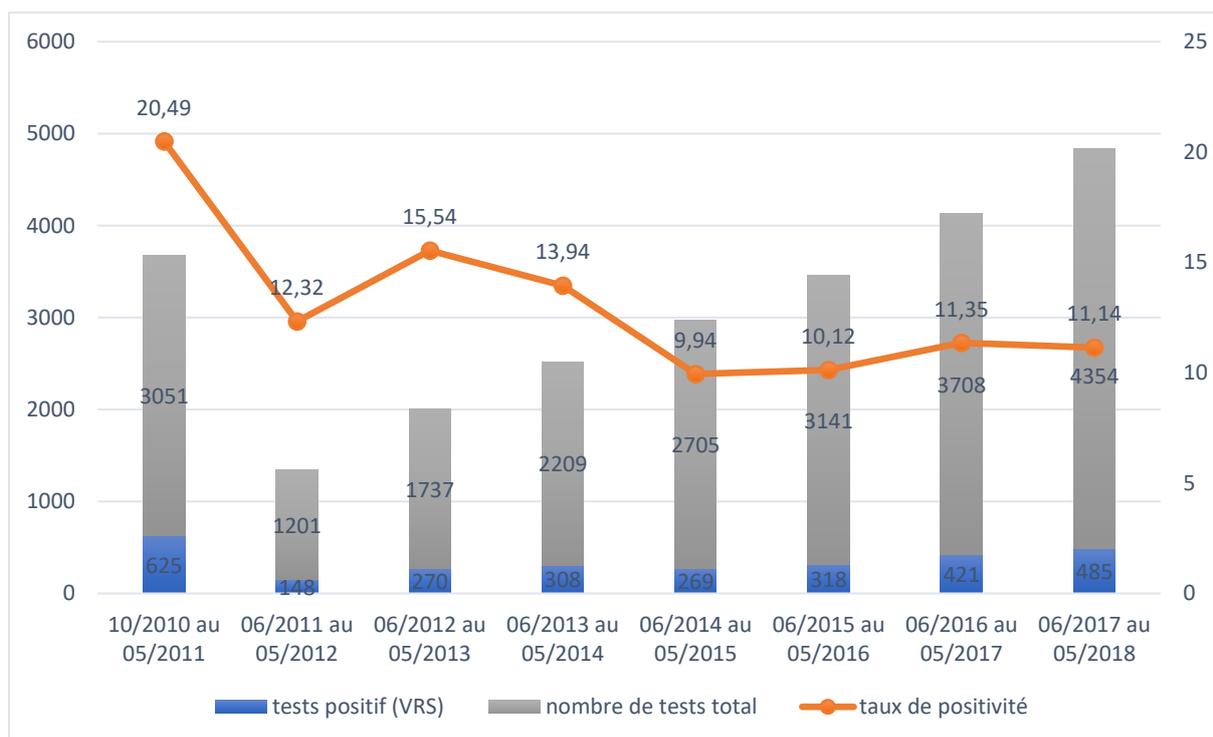


Figure 17 : Le VRS dans les PCR multiplex respiratoires (CHU de Toulouse, 2010-2018)

➤ Place du VRS parmi les virus respiratoires :

Le Rhinovirus est le virus respiratoire le plus détecté sur l'ensemble des périodes hormis l'hiver 2010-2011 où c'est le VRS qui domine. Le VRS est le premier virus isolé sur la première période, le deuxième sur les 2,3,4 et 7^{ème} période et 3^{ème} sur les 5,6 et 8^{èmes} périodes étudiées.

Sur la période 2010-2018 c'est le Rhinovirus (4852 tests ; 31%) qui est le plus détecté, suivi par le VRS (2882 ; 19%), le virus Influenza (2516 ; 16%), l'Adénovirus (1251 ; 8%) et les Coronavirus (1211 ; 7%). Le VRS est donc le 2^{ème} virus le plus isolé dans les infections respiratoires.

Classement des 4 virus les plus détectés au cours des 8 périodes étudiées :

- 1^{ère} période (Octobre 2010 – Mai 2011) :
 - o VRS (27%), Rhinovirus (26%), Influenza (20%), Adénovirus (8%)
- 2^{ème} période (Juin 2011 – Mai 2012) :
 - o Rhinovirus (33%), VRS (21%), Influenza (15%), Coronavirus (10%)
- 3^{ème} période (Juin 2012 – Mai 2013) :
 - o Rhinovirus (31%), VRS (23%), Influenza (13%), Adénovirus (9%)
- 4^{ème} période (Juin 2013 – Mai 2014) :
 - o Rhinovirus (33%), VRS (18%), Adénovirus (9%), Influenza (8%)
- 5^{ème} période (Juin 2014 – Mai 2015) :
 - o Rhinovirus (32%), Influenza (18%), VRS (15%), Adénovirus (8%)
- 6^{ème} période (Juin 2015 – Mai 2016) :
 - o Rhinovirus (33%), Influenza (16%), VRS (15%), Adénovirus (9%)
- 7^{ème} période (Juin 2016 – Mai 2017) :
 - o Rhinovirus (30%), VRS (17%), Influenza (15%), Adénovirus (10%)

- 8^{ème} période (Juin 2017 – Mai 2018) :
 - o Rhinovirus (33%), Influenza (20%), VRS (16%), Coronavirus (7%)

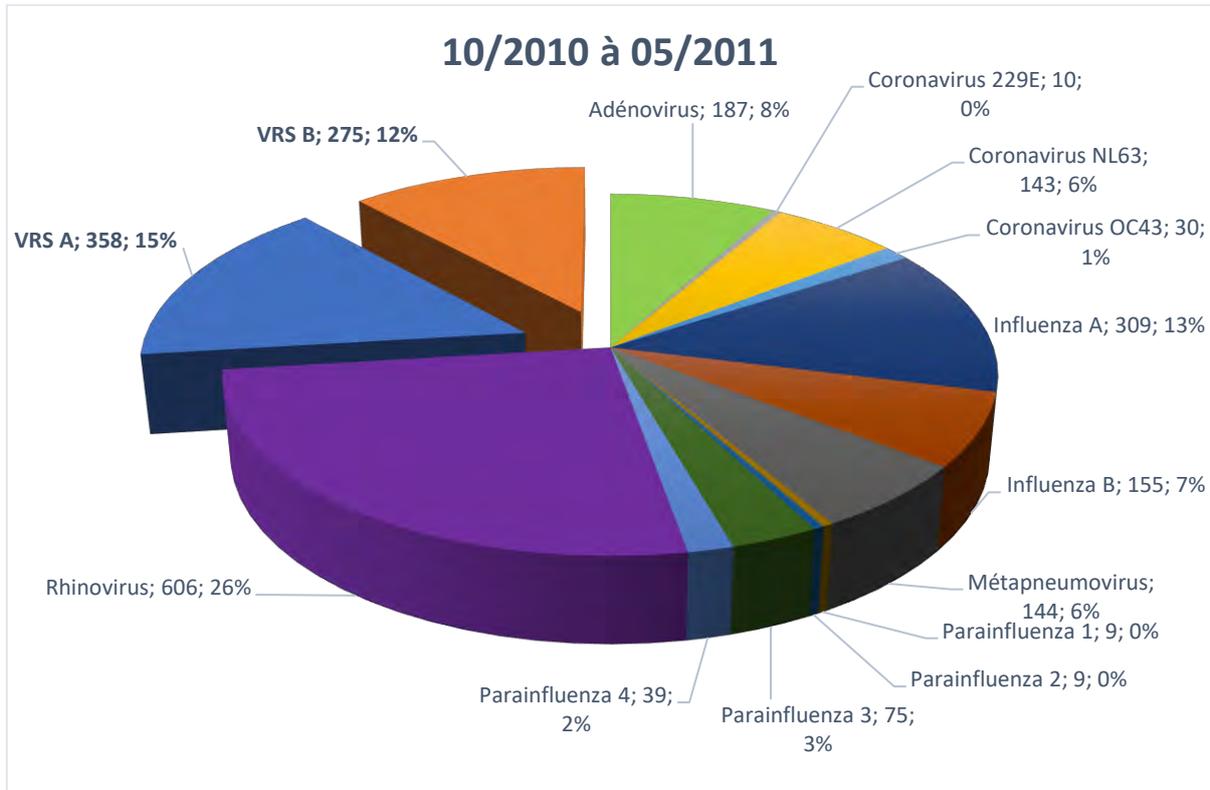


Figure 18 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire d'octobre 2010 à mai 2011 inclus (CHU Toulouse)

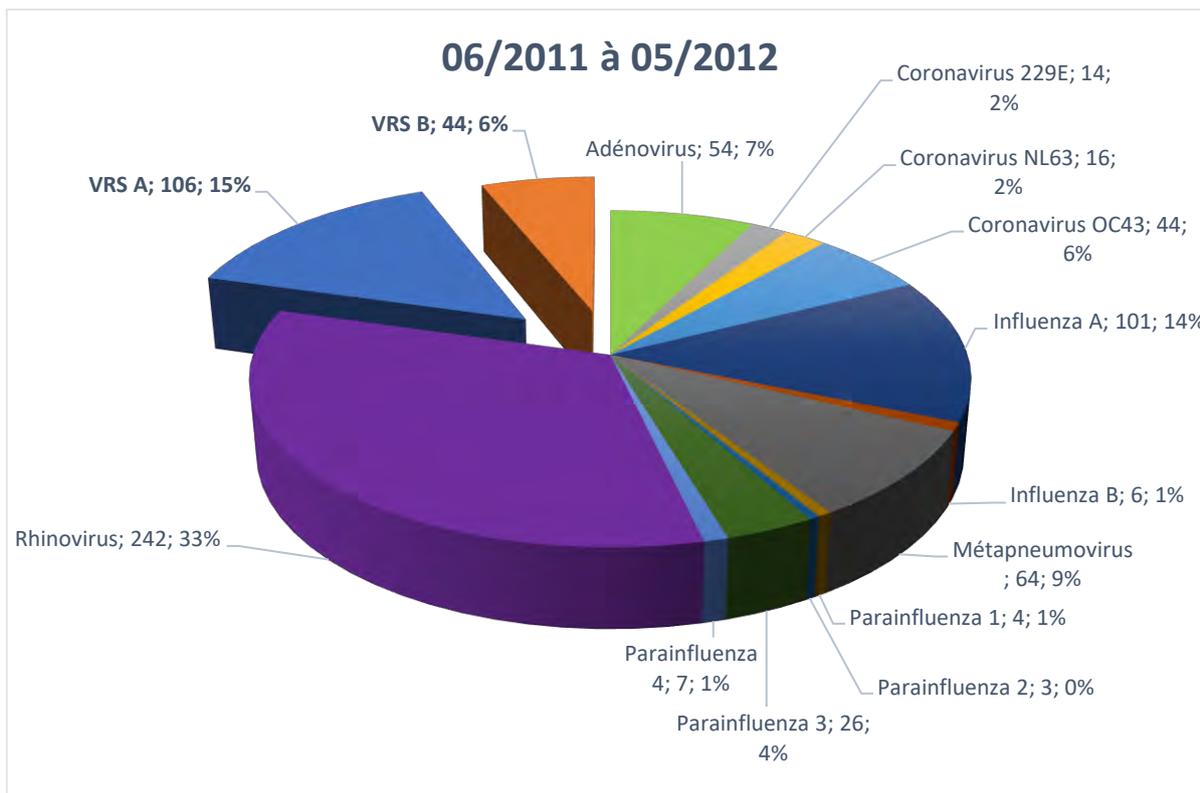


Figure 19 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2011 à mai 2012 inclus (CHU Toulouse)

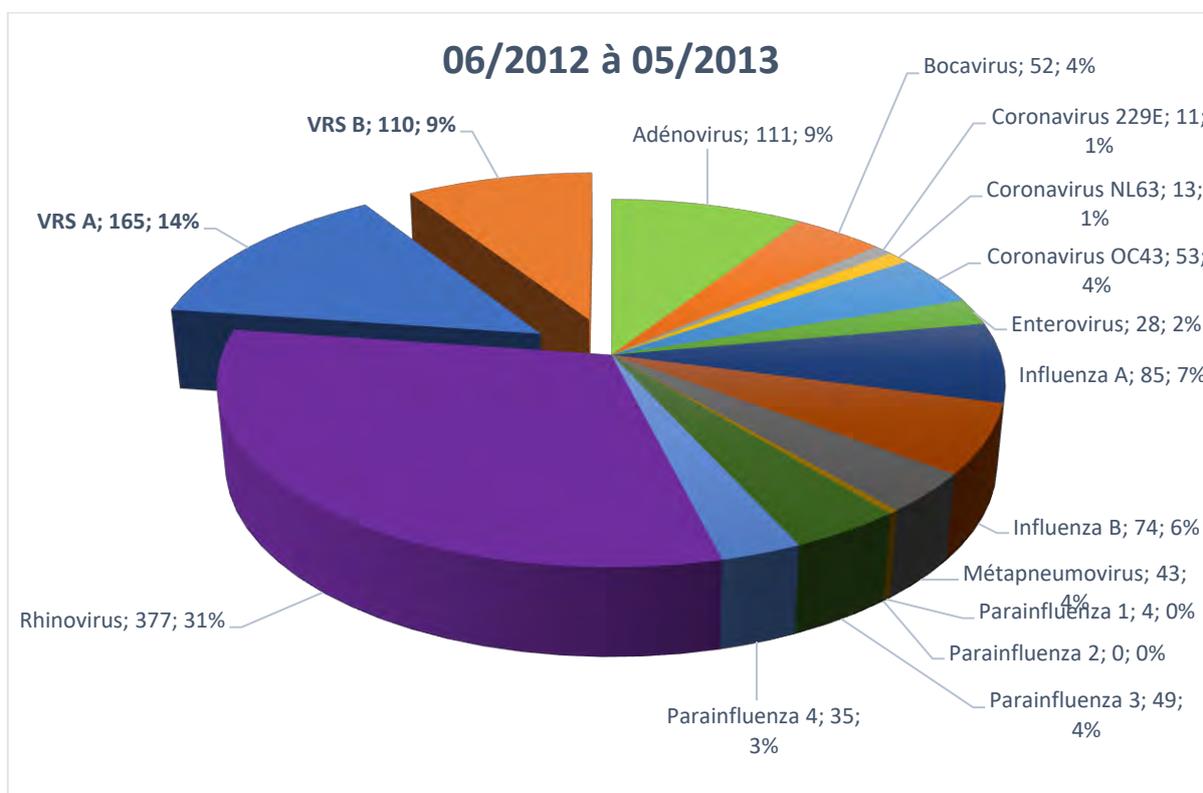


Figure 20 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2012 à mai 2013 inclus (CHU Toulouse)

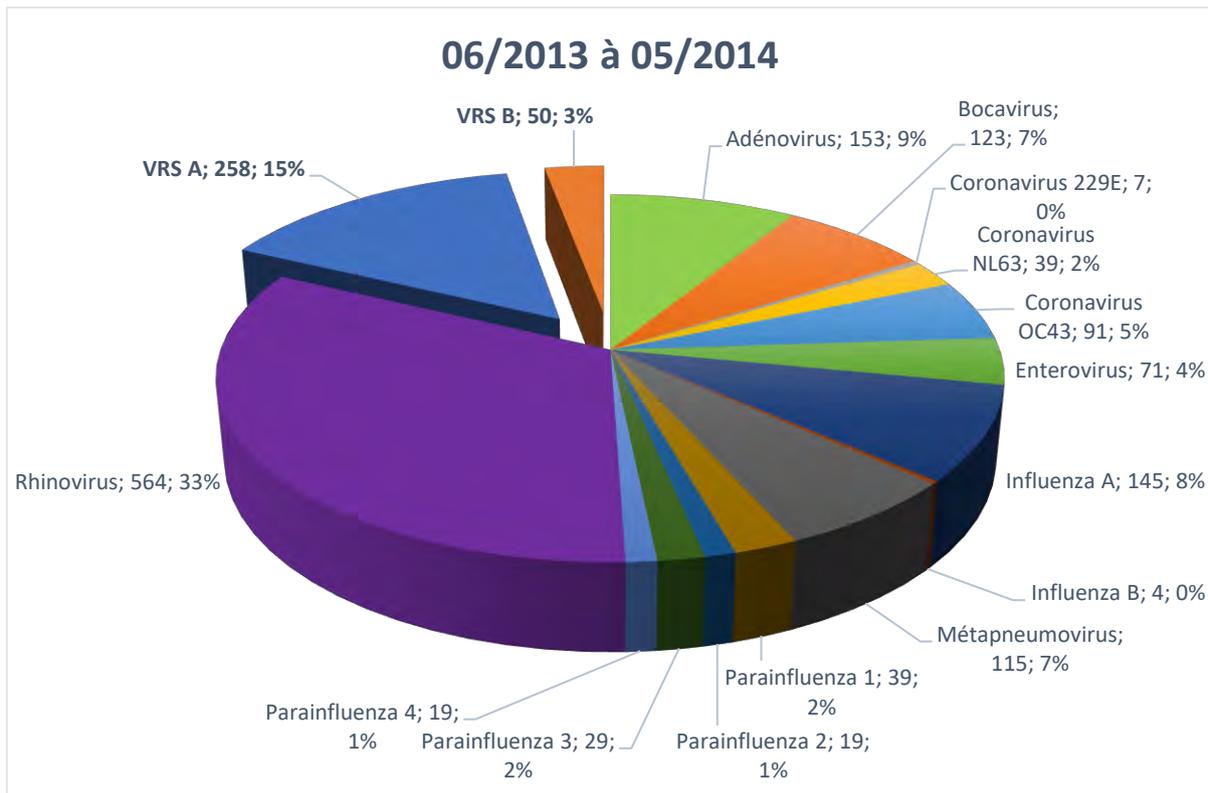


Figure 21 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2013 à mai 2014 inclus (CHU Toulouse)

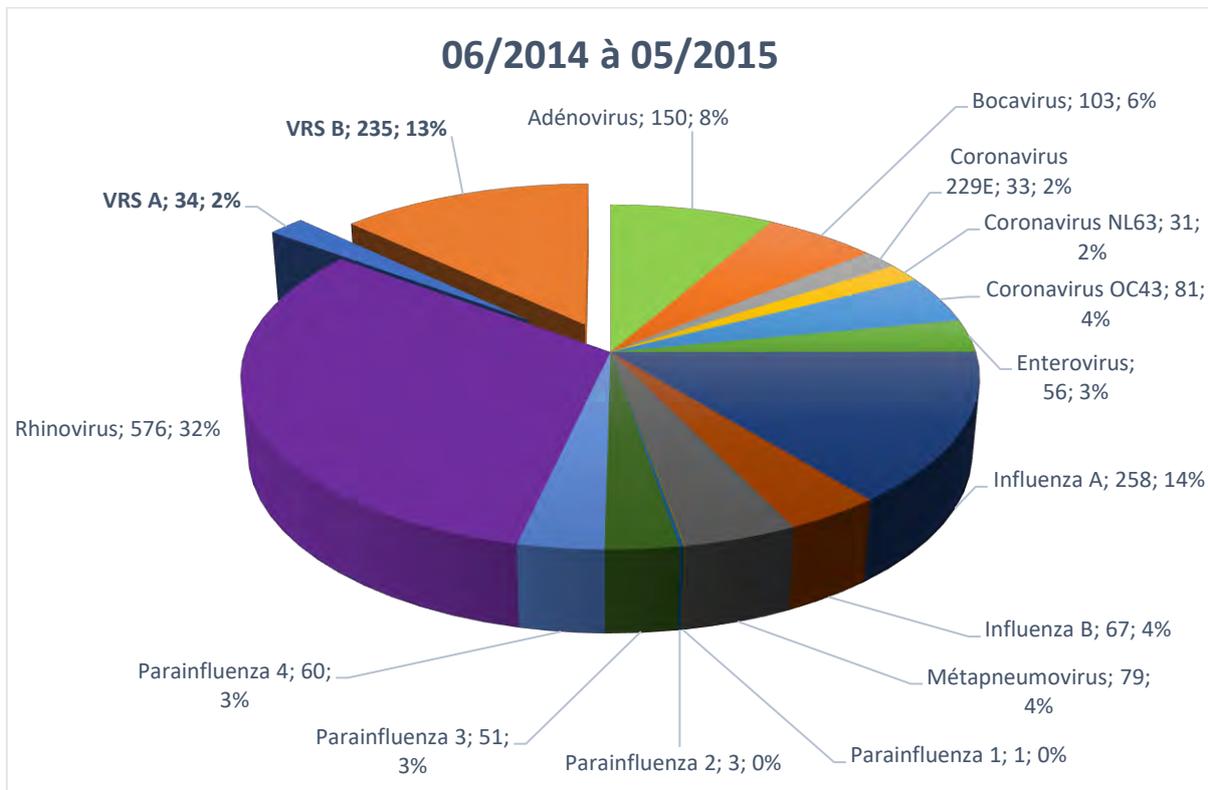


Figure 22 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2014 à mai 2015 inclus (CHU Toulouse)

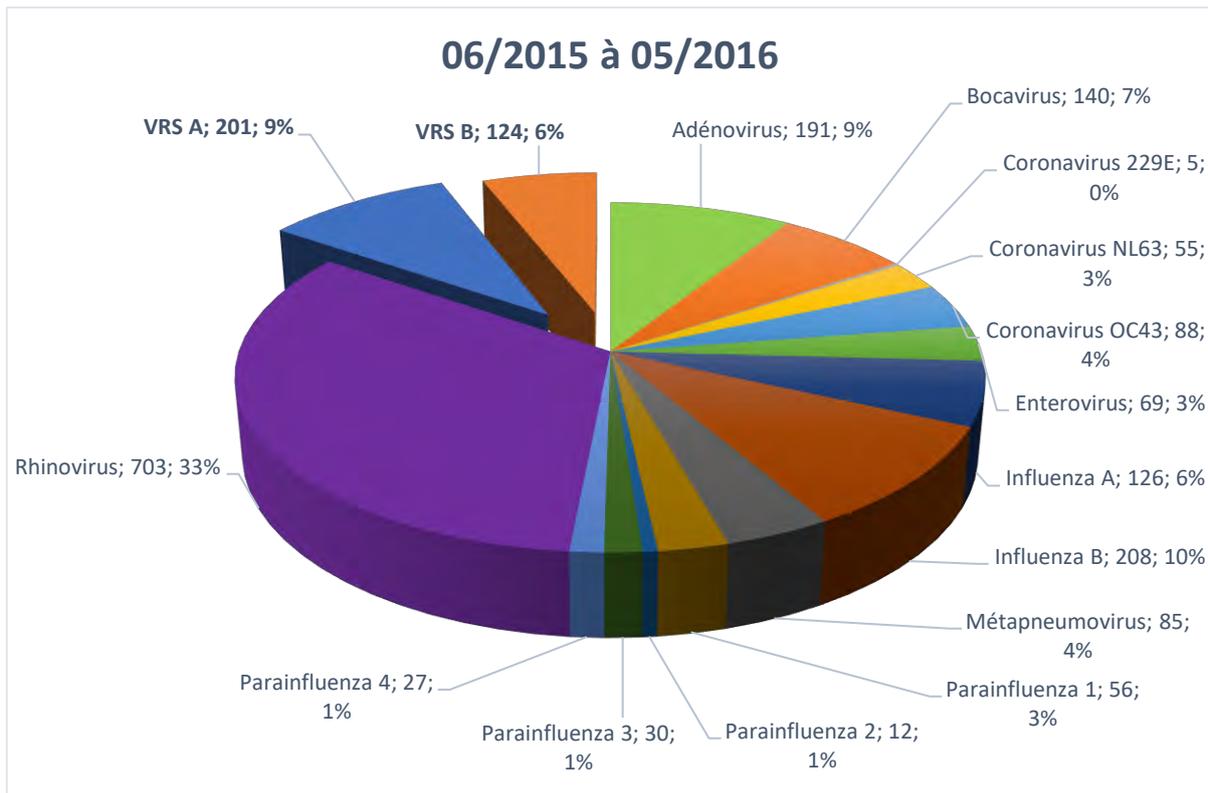


Figure 23 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2015 à mai 2016 inclus (CHU Toulouse)

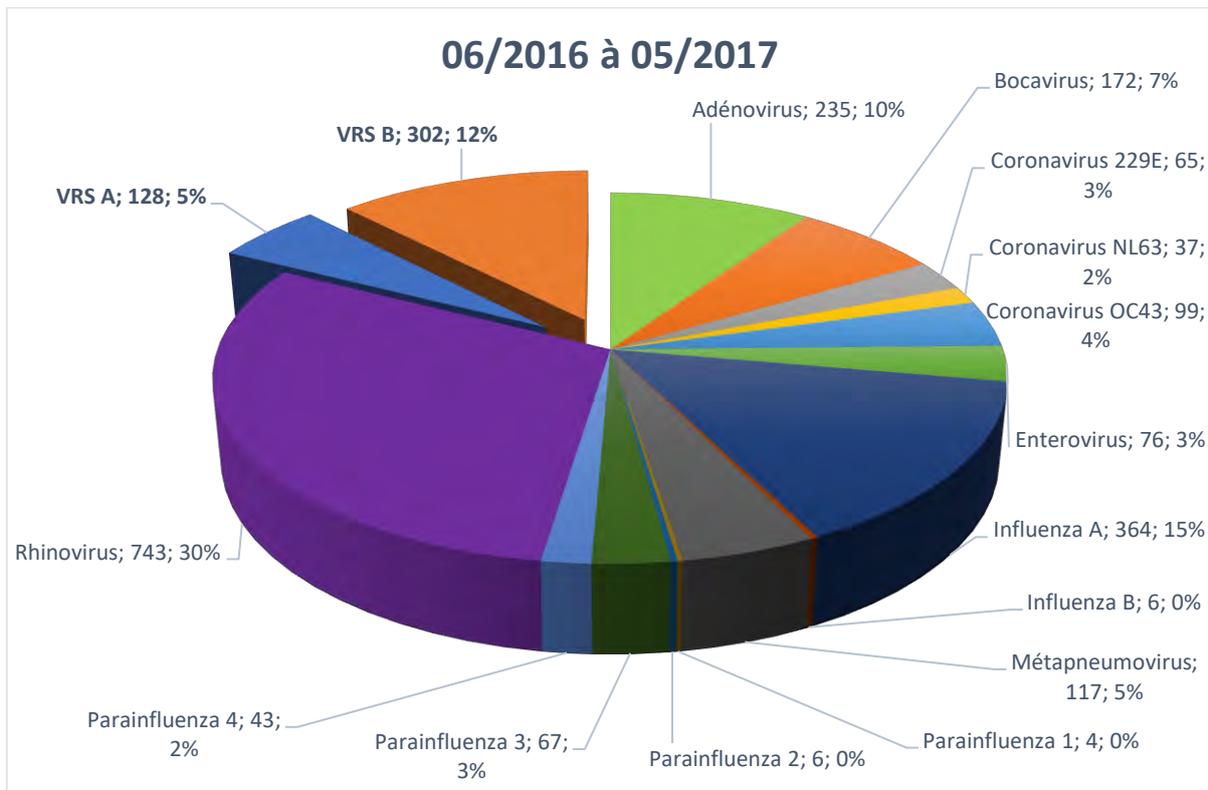


Figure 24 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2016 à mai 2017 inclus (CHU Toulouse)

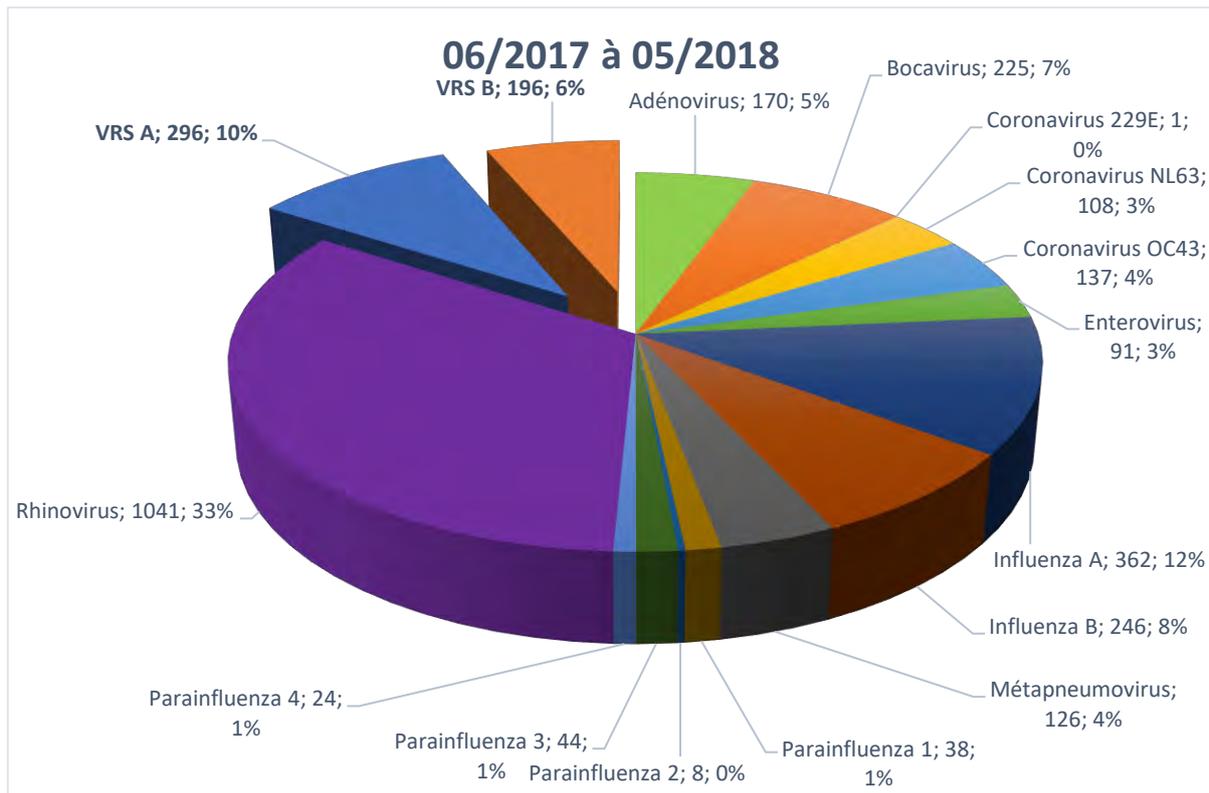


Figure 25 : Virus détectés par PCR multiplex respiratoire de juin 2017 à mai 2018 inclus (CHU Toulouse)

Cependant, ce classement des virus les plus détectés n'est pas le même si l'on étudie la répartition des virus respiratoires selon l'âge des patients.

La tranche d'âge 3-6 mois est celle où le VRS est le plus présent (31,83%) et la tranche des 25-35 ans celle où il est le moins représenté (5,64%). Le VRS est assez peu isolé chez les 5-45 ans (6,78 à 8,33%) mais sa prévalence augmente progressivement avec l'âge surtout après 50 ans pour atteindre 12,01% (> 65 ans). Il est ainsi le 3^{ème} virus le plus représenté chez les plus de 65 ans après le virus Influenza et le Rhinovirus, suivi de près par les Coronavirus. Même s'il est moins isolé chez les 5-45 ans il reste le 4^{ème} virus le plus présent après le Rhinovirus, l'Influenza virus et les Coronavirus.

Chez les moins de 2 ans il est le deuxième virus le plus présent, devant l'Adénovirus et derrière le Rhinovirus.

Ce sont les virus Influenza (35,89%) et le VRS (26,19%) qui possèdent les plus fortes amplitudes de variations inter-âges parmi les virus respiratoires.

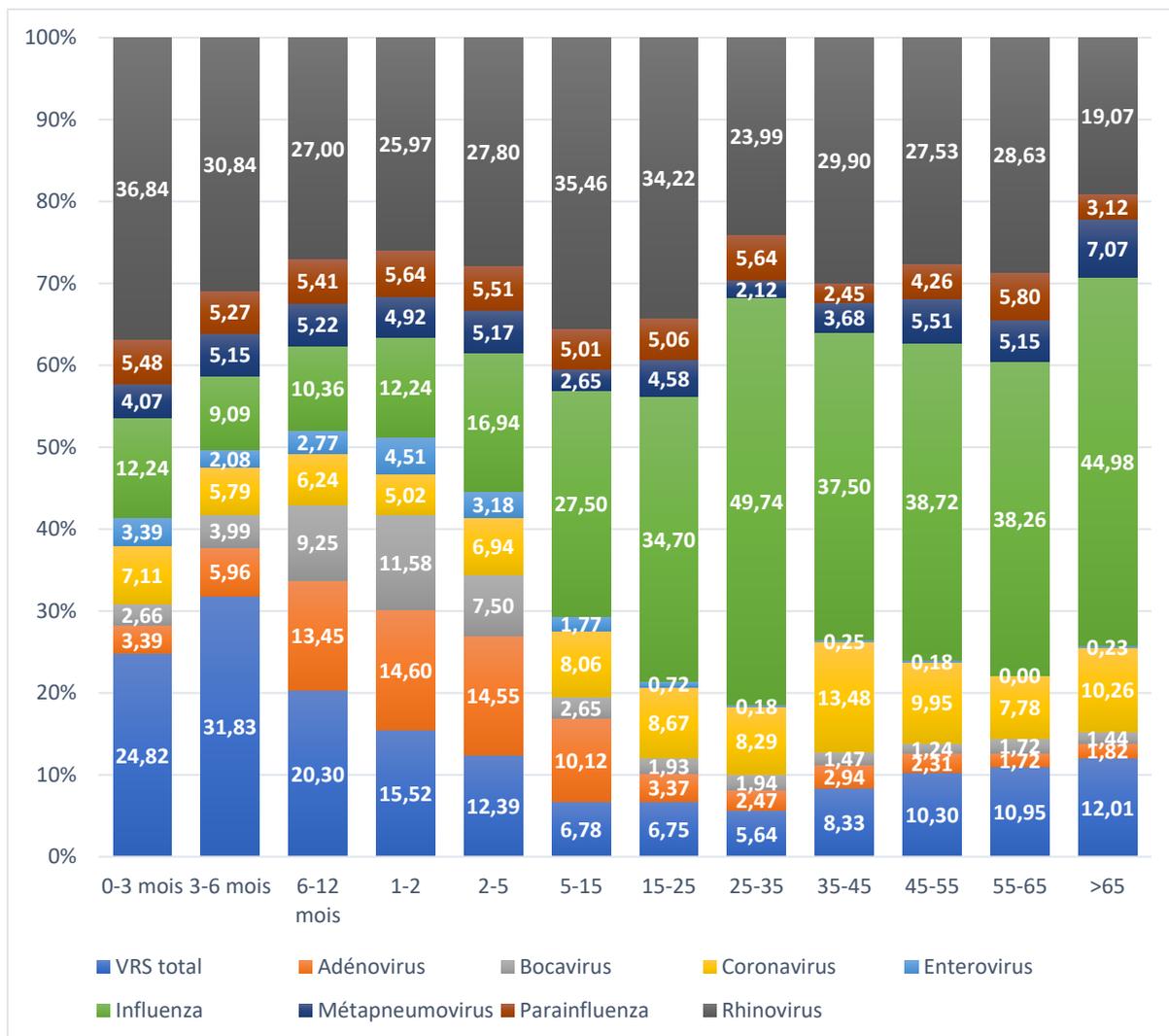


Figure 26 : Répartition en pourcentage des virus détectés par PCR selon l'âge des patients en années (CHU Toulouse, 2010-2018)

Toutefois cette répartition des virus respiratoires est très inégale lors des quatre premières années de vies et nécessite d'être détaillée.

On observe dans cette population un pic net dans le nombre de demandes et le nombre de virus isolés durant les 3 premiers mois de vie. C'est le groupe des enfants de 1 mois qui rassemble le plus demandes et de tests positifs avec un pic très important suivi par le groupe des enfants de 2 mois puis des enfants de moins d'1 mois. 4 virus dominant durant les 3 premiers mois de vie, d'abord le Rhinovirus suivi par le VRS et loin derrière les Coronavirus puis l'Influenza virus (qui est légèrement devant le Coronavirus uniquement durant le 2^{ème} mois de vie). Le Rhinovirus reste le virus le plus isolé globalement sur l'ensemble des tranches d'âge (hormis les 4-5 mois où le VRS domine).

Le VRS domine l'ensemble des virus (hormis le Rhinovirus) jusqu'à la tranche des 11-12 mois où il est rejoint par l'Adénovirus puis le Bocavirus (à 15-16 mois). Le VRS est donc un virus nettement dominant durant la première année de vie et le reste lors de la deuxième année de vie dans une moindre mesure. Au-delà de 22-23 mois il est dépassé par l'Adénovirus.

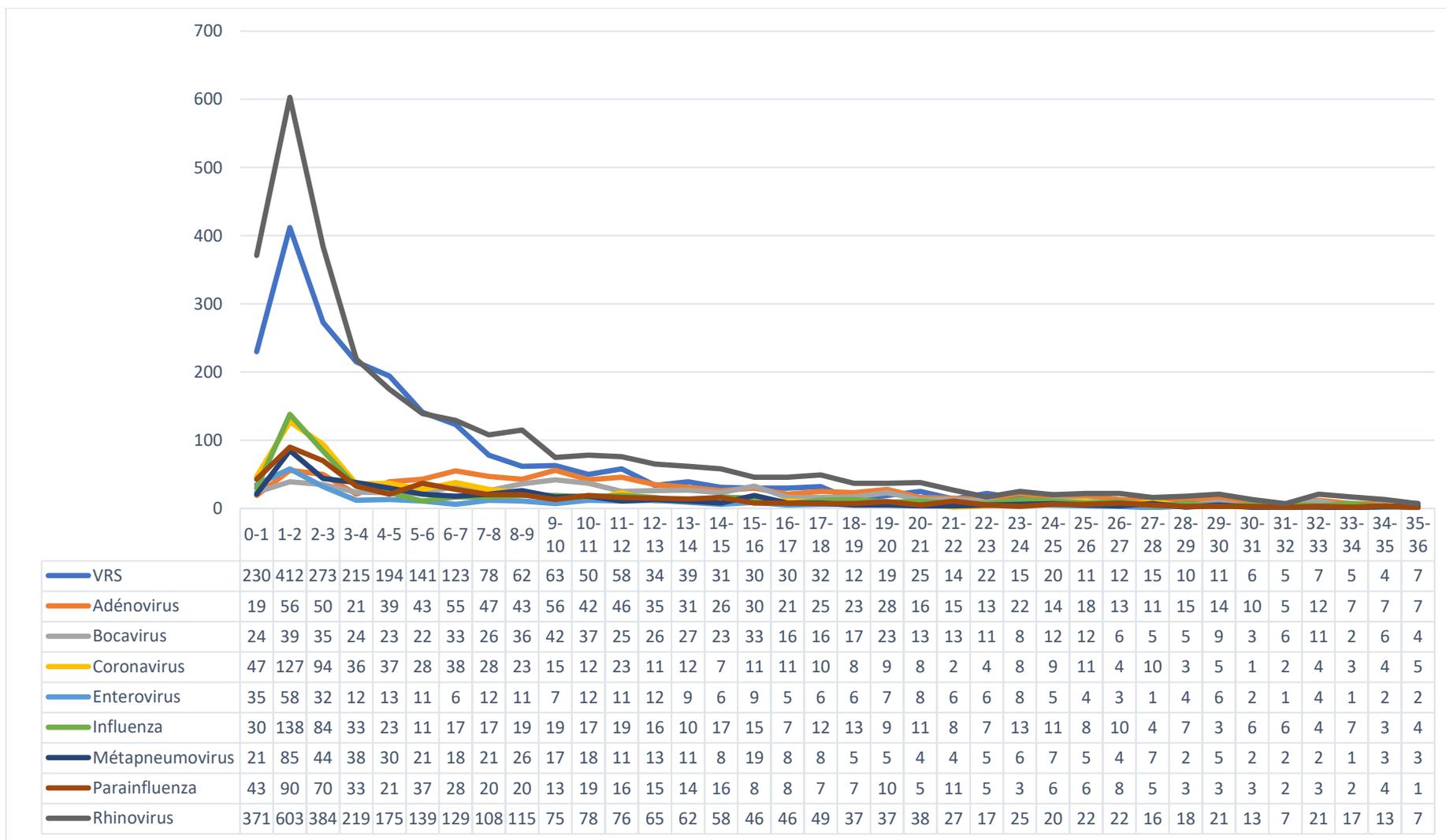


Figure 27 : Les virus respiratoires détectés par PCR chez les enfants de moins de 36 mois (CHU Toulouse, 2010-2018)

Ainsi on observe une diminution progressive de la place du VRS parmi les virus respiratoires pour atteindre vers 4 ans un pourcentage de détection minimal, stable jusqu'à 45 ans et compris approximativement entre 5 et 8% des virus respiratoires détectés par PCR dans la population hospitalière.

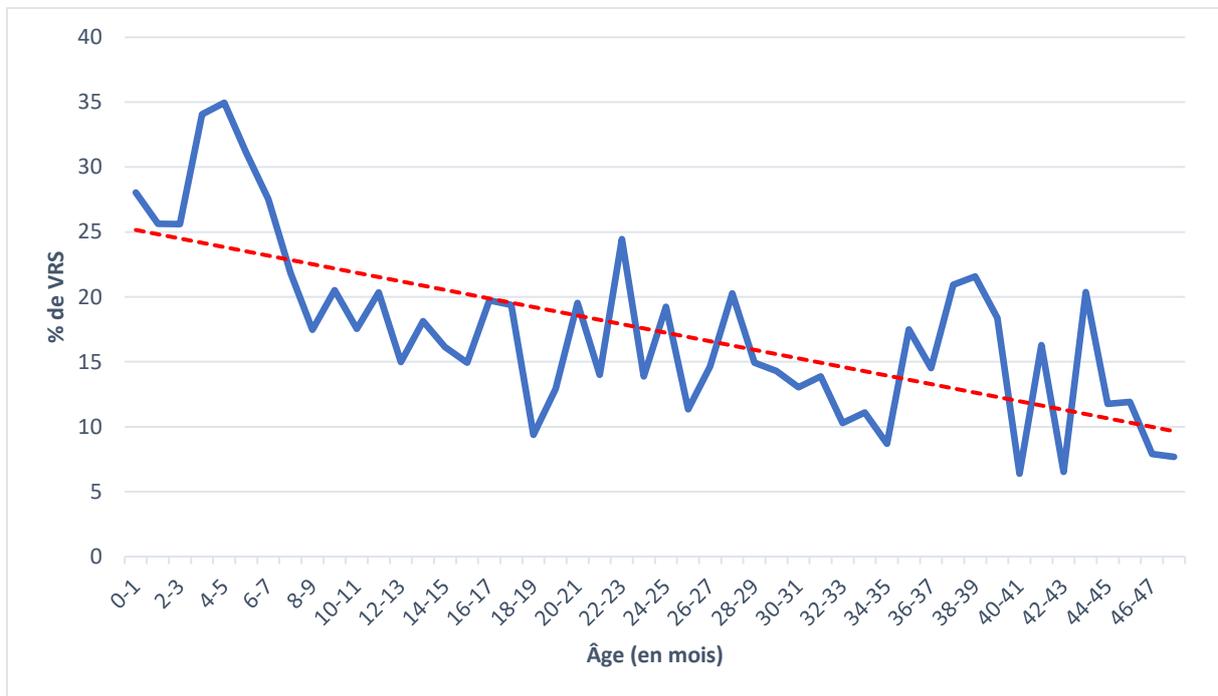


Figure 28 : Pourcentage de VRS parmi les virus respiratoires détectés en milieu hospitalier chez les enfants de moins de 48 mois (CHU Toulouse, 2010-2018) (en bleu avec la courbe de tendance en rouge)

- **Nombre de cas de VRS et distribution dans la population :**

- **Nombre de cas :**

Sur la période 2010-2018, on recense 2844 PCR positives à VRS (A ou/et B), 1546 à VRS type A et 1336 à VRS type B. 43 patients présentaient une co-infection VRS A et B. 5 patients n'ont pas été inclus pour l'analyse épidémiologique des sous-types viraux et ne sont comptabilisés que comme VRS positifs. Le nombre de cas où le sous-type A est mis en évidence est supérieur de 15,7% à celui du sous-type B.

Les hommes sont plus touchés (sex-ratio entre 1,1 et 1,2) avec un ratio légèrement supérieur pour le sous-type B.

Tableau 9 : Nombre de PCR positives à VRS, ses sous-types A et B et sex-ratio des patients positifs (CHU Toulouse, 2010-2018)

2010-2018	VRS	VRSA	VRSB
Nombre de PCR positives	2844	1546	1336
Sexe ratio (M/F)	1,146	1,109	1,187

➤ Distribution selon l'âge :

La distribution du VRS selon l'âge est très variable :

C'est la population pédiatrique (< 15 ans) qui est la plus touchée et qui représente 86% des cas de VRS. Les tranches d'âges les plus atteintes sont les enfants de moins de 1 an qui représentent les deux tiers des cas documentés de VRS (66%) suivi par les enfants de la tranche 1-2 ans qui représentent 10% des cas. Le reste de la population pédiatrique est moins représenté mais la tranche 2-5 concentre un nombre de cas conséquent (8% des patients) avec à l'intérieur les tranches 2-3 et 3-4 qui rassemblent la majorité des cas (respectivement 4 et 3% des cas de VRS).

Les adultes concentrent seulement 14% des cas avec la catégorie des plus de 65 ans qui est la plus conséquente parmi les séniors (6%).

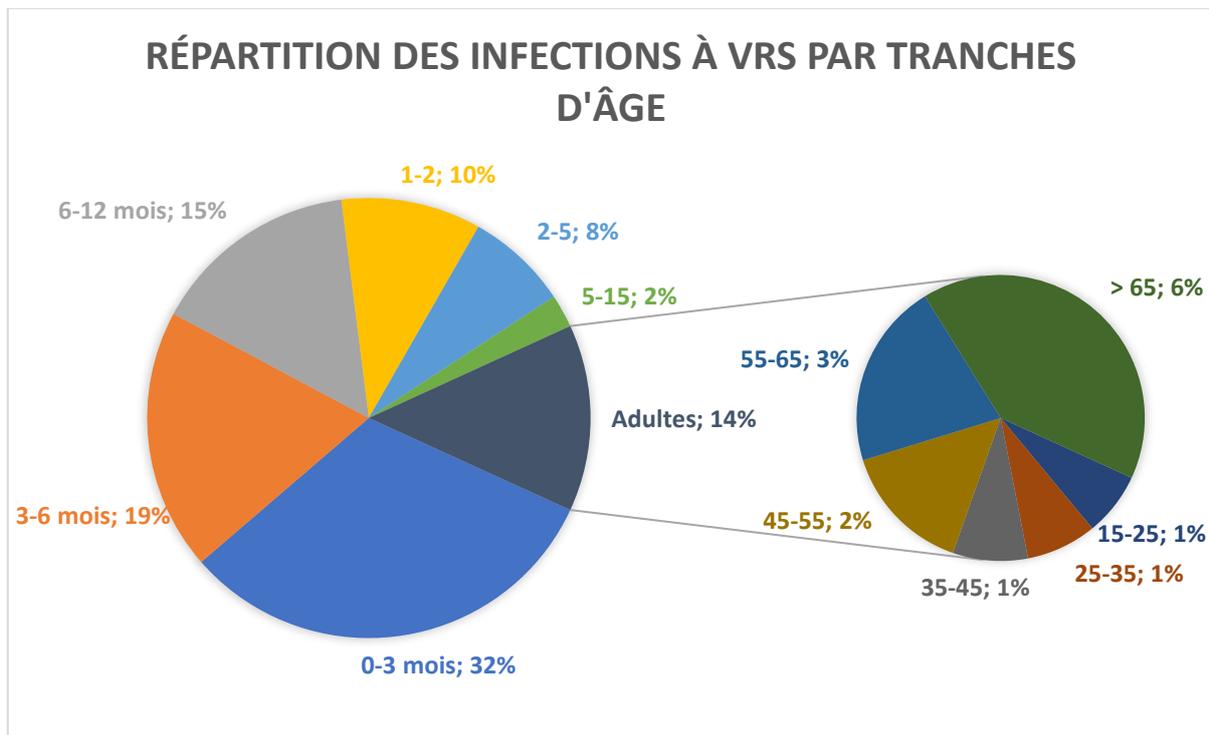


Figure 29 : Distribution des infections à VRS documentées par PCR selon l'âge des patients (CHU Toulouse, 2010-2018)

Le nombre de cas par année de vie chute donc brutalement mais reste élevé lors des 4, 5 et 6^{èmes} années de vie pour ensuite atteindre un plateau où le nombre de cas détectés est faible (6,6 cas en moyenne par tranche de deux ans) chez les personnes dont l'âge est compris entre 8 et 50 ans. On observe ensuite une ré-ascension du nombre de cas à partir de 50 ans pour atteindre un plateau où le nombre de cas est 2 fois plus élevé (15,1 cas par tranche de deux ans). Néanmoins cette augmentation du nombre de cas est à nuancer car en partie liée à l'augmentation du nombre de tests chez les plus de 50 ans. Toutefois, le taux de positivité VRS est significativement plus élevé (3,25% chez les 10-50 ans vs 4,52% chez les > 50 ans ; $p < 0,01$) chez les plus de 50 ans et montre l'importance croissante du VRS dans les infections respiratoires virales avec l'âge.

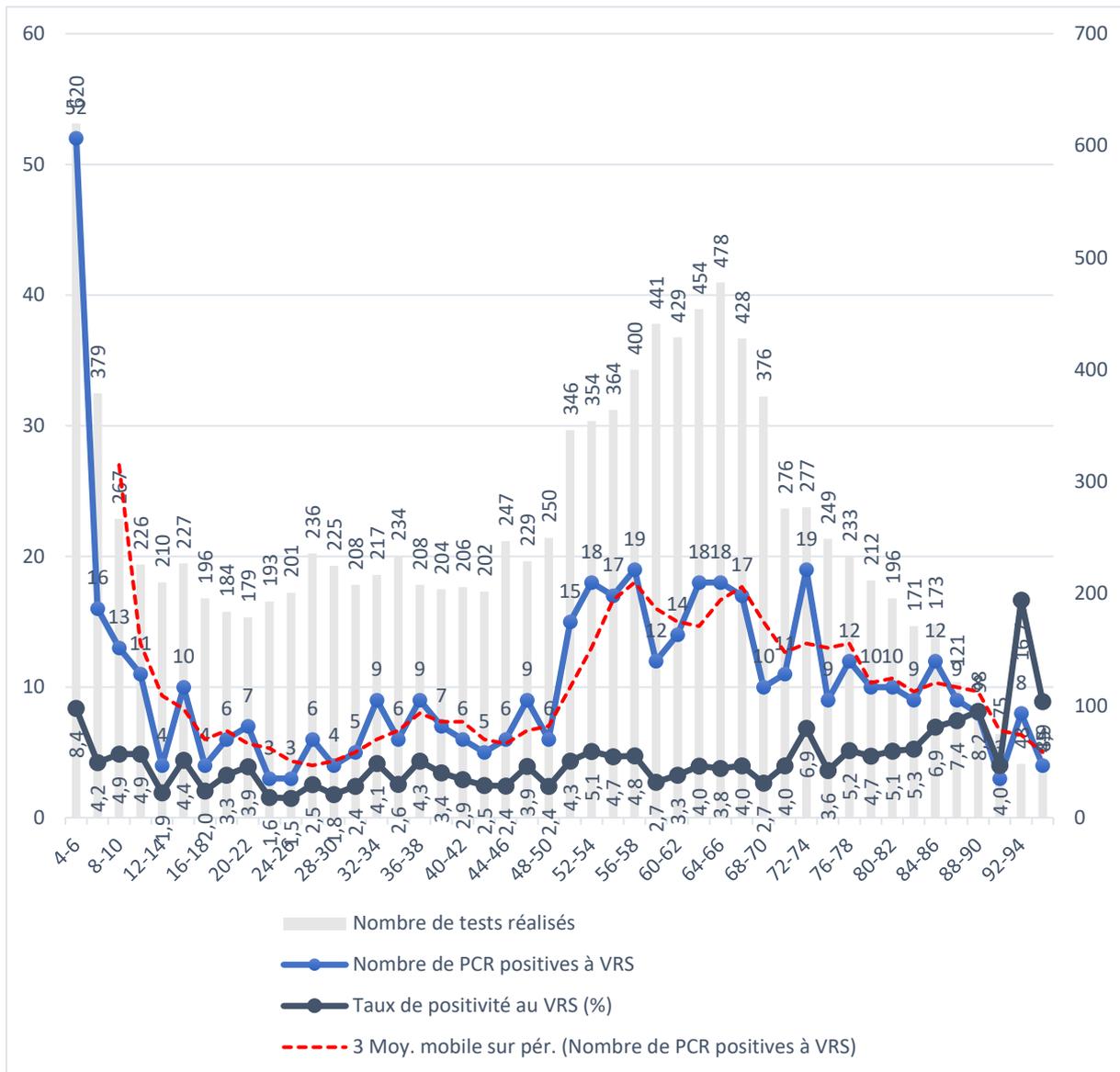


Figure 30 : Nombre de PCR positives à VRS par tranche d'âge (CHU de Toulouse, 2010-2018)

Dans la population pédiatrique, c'est le groupe des 1-2 mois (14,49% de cas de VRS de la population totale) qui est le plus touché suivi par les 2-3 mois (9,60%) et les nourrissons de moins d'un mois (8,09%). On observe ainsi une ascension du nombre de cas jusqu'à 1-2 mois puis une diminution.

Nous observons une évolution similaire du taux de positivité avec un décalage par rapport au nombre de cas de VRS. En effet, le taux de positivité augmente progressivement pour être maximal chez les 4-5 mois (38,72%) avec un plateau supérieur à 30% chez les 3-7 mois et ensuite une décroissance progressive.

Concernant la répartition des 2 sous types A et B du VRS, on constate que la distribution du nombre de cas est similaire durant les 3 premières années de vie avec un nombre de cas de VRS A quasi constamment supérieur au nombre de cas de VRS B.

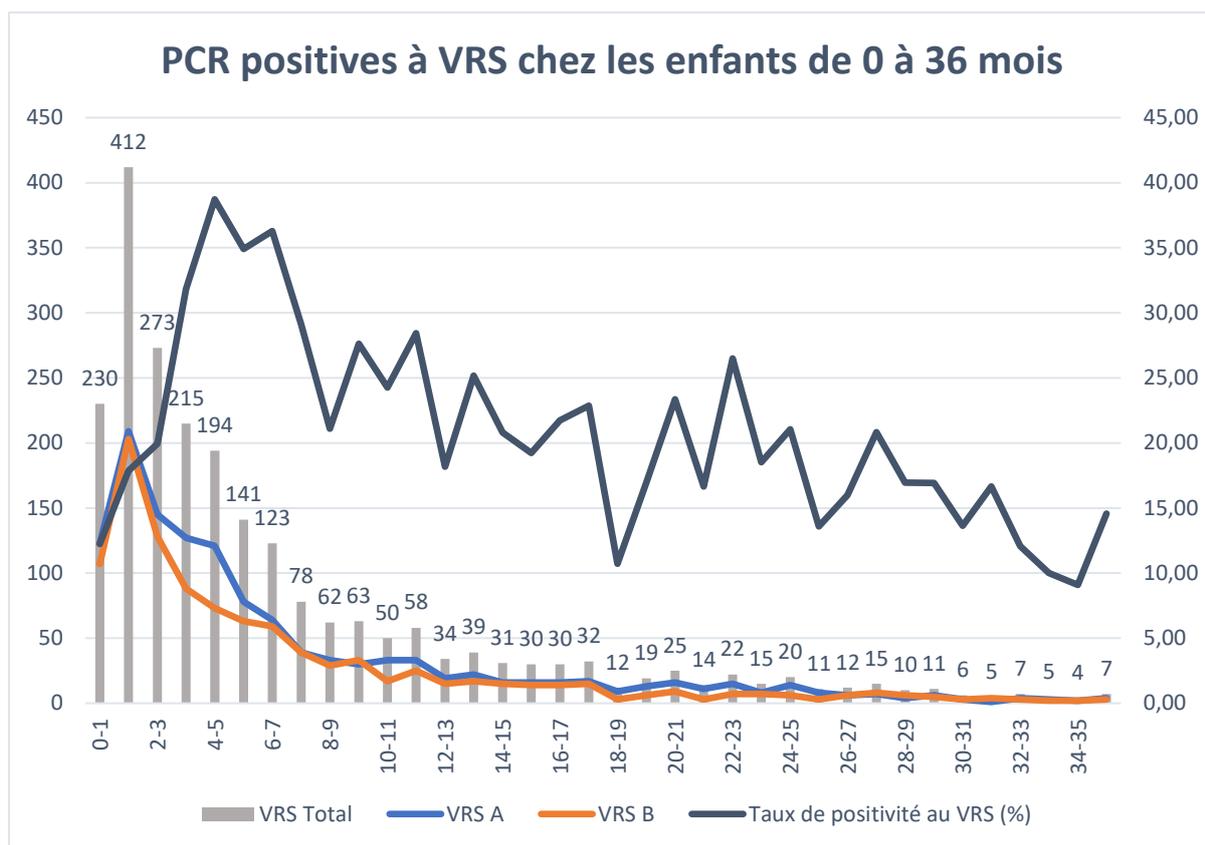


Figure 31 : Nombre de cas de VRS et des sous-groupes A et B chez les enfants de moins de 36 mois (CHU Toulouse, 2010-2018)

Si on compare les distributions des deux sous-types du VRS selon l'âge dans la population totale, en excluant les co-infections à VRS A et B (43 patients), on constate une disparité significative entre les virus. Les intervalles de confiance de l'âge des patients sont distincts entre A et B, ainsi les patients atteints par le VRS B sont significativement plus âgés que ceux atteints par le A. Un patient de plus de 9 ans a ainsi 1,38 fois plus de risque d'être infecté par le VRS B que par le VRS A alors qu'un patient de moins de 9 ans a 1,26 fois plus de risque d'être infecté par le VRS A que le VRS B.

Tableau 10 : Nombre de PCR positives à VRS A et B et âge des patients (CHU Toulouse, 2010-2018)

2010-2018	VRS	VRSA	VRSB
Nombre de PCR positives	2796	1503	1293
Âge moyen (années)	8,957	6,874	11,379
IC 95% de l'âge	8,162 – 9,752	5,940 – 7,807	10,055 – 12,703

En étudiant la répartition de A et B par tranche d'âge, nous observons une prédominance du VRS A chez les moins de 10 ans (88,69% des cas de VRS A) alors que le VRS B semble se répartir davantage dans les tranches d'âges supérieures, les moins de 10 ans représentant 81,90% des cas de VRS B.

Tableau 11 : Distribution des sous types A et B du VRS en fonction de l'âge (CHU Toulouse, 2010-2018)

	0-3 (Mois)	3-6 (Mois)	6-12 (Mois)	1-2	2-5	5-15	15-45	45-55	55-65	> 65	Total
VRS A	464 (30,87%)	323 (21,49%)	225 (14,97%)	166 (11,04%)	128 (8,52%)	36 (2,40%)	46 (3,06%)	24 (1,60%)	32 (2,13%)	59 (3,93%)	1503 (100%)
VRS B	425 (32,87%)	221 (17,09%)	195 (15,08%)	113 (8,74%)	80 (6,19%)	33 (2,55%)	44 (3,40%)	34 (2,63%)	49 (3,79%)	99 (7,66%)	1293 (100%)
p	0,26	<0,01	0,935	0,04	0,02	0,79	0,61	0,06	<0,01	<0,01	/

Ainsi, malgré un nombre de cas global plus importants de VRS A, nous observons plus de cas de VRS B que de VRS A chez les adultes de plus de 45 ans. On distingue 3 phases de distribution différentes pour les 2 sous types :

- Une plus grande prévalence du VRS A par rapport au VRS B en pédiatrie chez moins de 5 ans (58,3 %)
- Une distribution similaire des deux sous-types chez les 5-45 ans
- Une plus grande prévalence du VRS B chez les plus de 45 ans (61,3%)

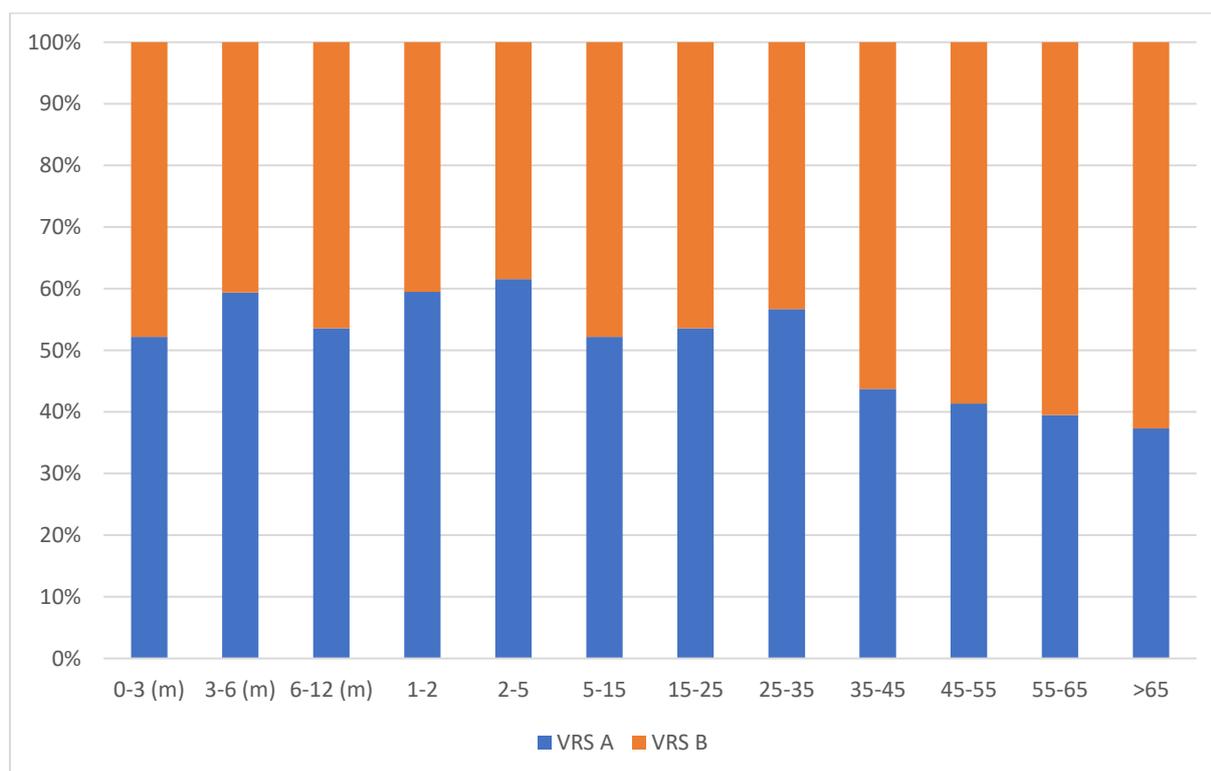


Figure 32 : Part relative des sous types A et B dans les infections à VRS selon l'âge des patients (2010-2018)

➤ Distribution selon le service prescripteur :

Nous avons vu précédemment que les patients de moins de 15 ans représentaient 86% des cas d'infection à VRS. Cette donnée se retrouve assez logiquement dans la répartition des infections à VRS par service prescripteur, en effet, la pédiatrie concentre 82% des cas de VRS documentés. Viennent

ensuite les services de médecine interne-hématologie-oncologie (5%) puis les services de pneumologie (2%), d'urgences (2%), de réanimation polyvalente (1%) et l'UTO (1%).

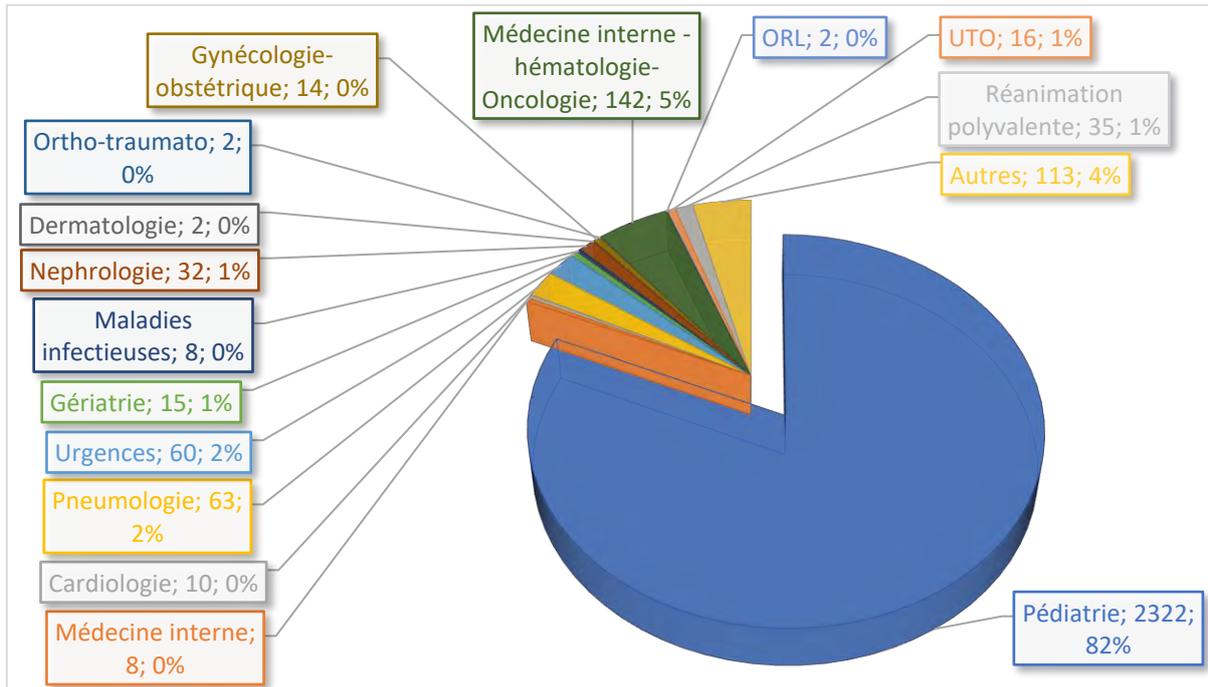


Figure 33 : Infection à VRS et services prescripteurs (CHU de Toulouse, 2010-2018)

On remarque un changement des services prescripteurs selon l'âge des patients avec la pédiatrie qui rassemble logiquement 95% des prescriptions chez les moins de 15 ans. Les services de médecine interne-hématologie-oncologie concentrent le plus de cas chez les 15-65 ans, suivis par la pneumologie. Chez les plus de 65 ans, ce sont les services d'urgences qui sont en tête, suivis par la pneumologie, la médecine interne-hématologie-oncologie et la réanimation polyvalente.

275 patients sur 2844 (9,67%) positifs pour le VRS dont 141/1503 (9,38%) pour le VRS A et 129/1293 (9,98%) pour le VRS B étaient en unités de soins intensifs-réanimation. Nous ne mettons pas en évidence de différence de répartition dans ces unités selon le sous-type viral ($p=0,59$). Si on étudie les taux de patients dans les unités de soins intensifs en pédiatrie (VRS A, 125/1266 ; VRS B, 102/1015 ; $p=0,89$) ou en dehors de la pédiatrie (VRS A 16/237 ; VRS B 27/278 ; $p=0,23$), là aussi nous ne mettons pas en évidence d'influence du sous-type viral sur ces taux et ce même s'il y a significativement plus de patients positifs au VRS A dans la population pédiatrique (1266 vs 1015 patients ; $p<0,01$) et plus de patients positifs au VRS B en dehors (278 vs 237 patients ; $p<0,01$).

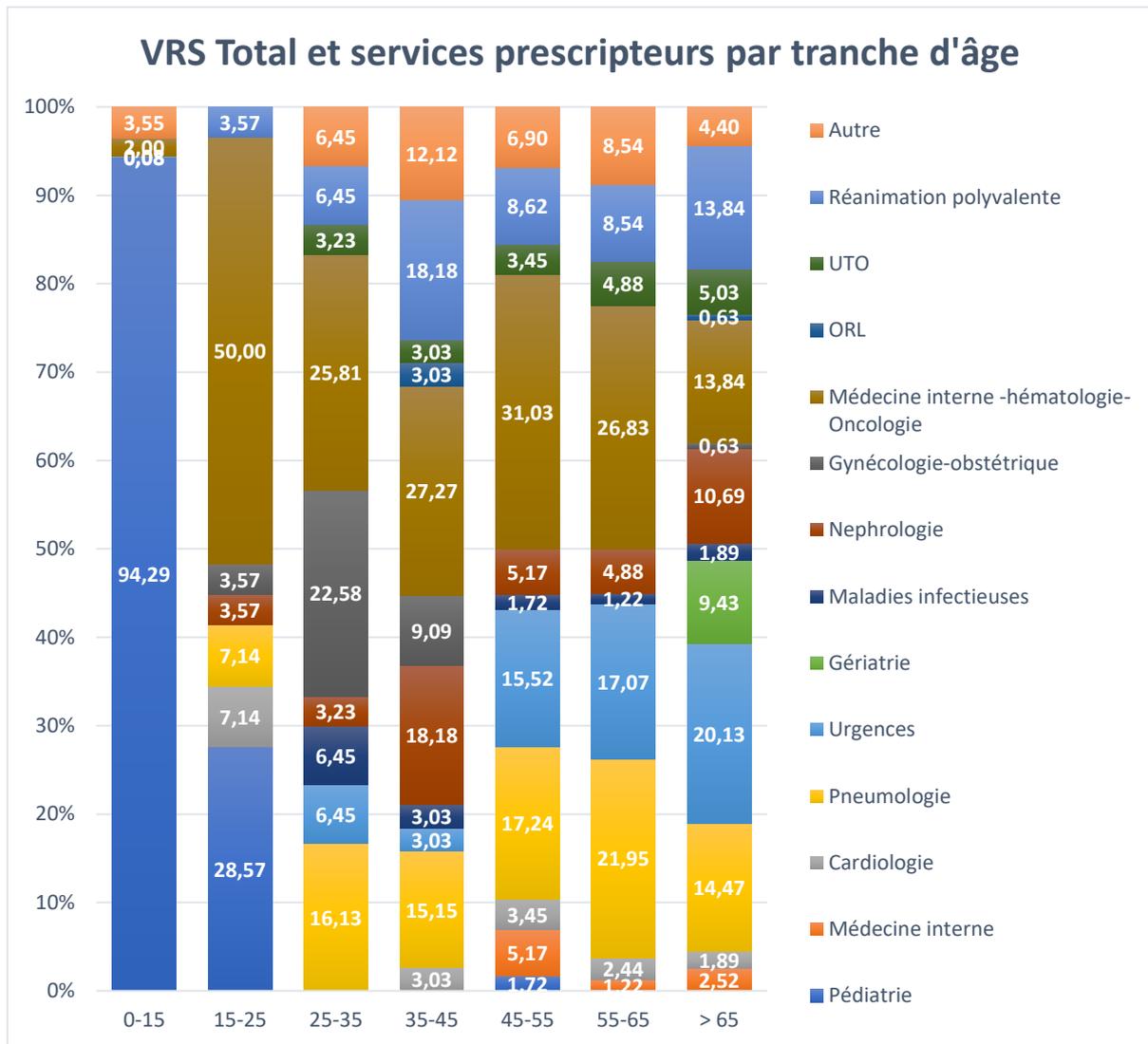


Figure 34 : PCR positives à VRS et services prescripteurs selon l'âge des patients (CHU de Toulouse, 2010-2018)

Hors pédiatrie, la détection du VRS B est plus fréquente que celle du VRS A dans les services d'urgence adulte et de néphrologie. A contrario nous ne retrouvons pas de différence de répartition dans deux autres secteurs de prescriptions importants que sont la médecine interne-hématologie-oncologie et la pneumologie.

Tableau 12 : Répartition des VRS A et B dans les principaux services prescripteurs (CHU Toulouse, 2010-2018)

	VRS A	VRS B	p
Pédiatrie	1266 (84,23%)	1015 (78,50%)	<0,01
Pneumologie	23 (1,53%)	26 (2,01%)	0,33
Urgences (adultes)	15 (1,00%)	44 (3,40%)	<0,01
Médecine interne hématologie- oncologie	71 (4,72%)	65 (5,03%)	0,71
Néphrologie	5 (0,33%)	17 (1,31%)	<0,01

Réanimation-soins intensifs	141 (9,38%)	129 (9,98%)	0,59
Total	1503	1293	

- **Saisonnalité du VRS et de ses sous types A et B :**

- Saisonnalité du VRS et des principaux virus respiratoires :

L'étude de la saisonnalité des virus respiratoires les plus fréquents montre que ces derniers ne se distribuent pas de la même manière au cours de l'année. Tout d'abord on distingue le Rhinovirus par rapport aux autres virus respiratoires. En effet, sa détection est continue tout au long de l'année contrairement aux autres virus qui ne sont quasiment plus détectés l'été. Le Rhinovirus circule donc de manière permanente dans la population même si sa prévalence diminue en été.

Comme dans l'étude de Broberg et al, les saisons épidémiques ont été définies comme les semaines où le nombre de détections du VRS dépassait 1,2% du total des échantillons positifs pour ce virus sur la période hivernale correspondante. Le nombre de détection devait également dépasser ce seuil de façon continue pendant la saison (une semaine d'intervalle étant autorisée). Le début de la saison a été défini comme la première semaine où les détections hebdomadaires du virus dépassaient 1,2%. Le pic est défini comme la semaine au cours de laquelle le nombre de détection de VRS est maximal. Si deux semaines voient le même nombre de détections, c'est la première semaine qui définit le pic. Pour l'analyse des saisons nous avons exclu les semaines 53 de l'année [40].

Les saisonnalités du Rhinovirus, du VRS et des Influenza virus sont décalées. La circulation épidémique du rhinovirus débute entre les semaines 37 et 47 (médiane : 37,5), celle du VRS entre les semaines 43 et 50 (médiane : 46) et celle de l'influenza virus débute entre les semaines 40 et 50 (médiane : 49). Les pics se succèdent dans le même ordre, Rhinovirus entre les semaines 48 et 27 (médiane de 51), puis le VRS entre les semaines 49 et 1 (médiane : 51,5) et virus Influenza entre les semaines 1 et 8 (médiane de 7,5). L'ordre est modifié pour la fin de saison avec disparition du VRS entre les semaines 7 et 16 (médiane : 9,5) puis le virus Influenza (semaines 11 à 22, médiane : 15) et du Rhinovirus (semaines 17 à 27, médiane : 20).

La saison épidémique du Rhinovirus est la plus longue (33 à 39 semaines, médiane : 34,5) suivie de celle du virus Influenza (12 à 26 semaines, médiane : 17,5) puis du VRS (14 à 20 semaines, médiane : 16,5).

- Saisonnalité des sous-types A et B :

Concernant les sous-types A et B, la saisonnalité est similaire avec le début (S43 à S50, médiane 47,5 ; S43 à S51, médiane 46,5), le pic (S48 à S3, médiane 52 ; S49 à S4, médiane 52), la fin (S5 à S16, médiane 11 ; S8 à S16, médiane 9,5) et la durée (S14 à S20, médiane 17,5 ; S14 à S19, médiane 17,5) qui ne diffèrent pas.

Par contre, on constate une plus grande fréquence de détection du sous-type A par rapport au sous-type B ; le nombre de cas est plus élevé pour le sous-type A durant les hivers 2010-2011, 2011-2012, 2012-2013, 2013-2014, 2015-2016 et 2017-2018 (6 hivers sur 8).

La période épidémique moyenne du VRS à Toulouse sur les 8 années débute à la semaine 46 (mi-novembre) pour finir à la semaine 10 (début mars) avec un pic à la semaine 51 (mi-décembre) ; la distribution des VRS A et VRS B ne diffère pas durant cette période (p=0,30).

La période épidémique moyenne du VRS A s'étend de la semaine 46 à la semaine 11 avec un pic à la semaine 51.

La période épidémique moyenne du VRS B s'étend de la semaine 45 à la semaine 10 avec un pic à la semaine 51.

Nombre de PCR positives à VRS A, VRS B, Grippe A, Grippe B et Rhinovirus au CHU de Toulouse de 2010 à 2018

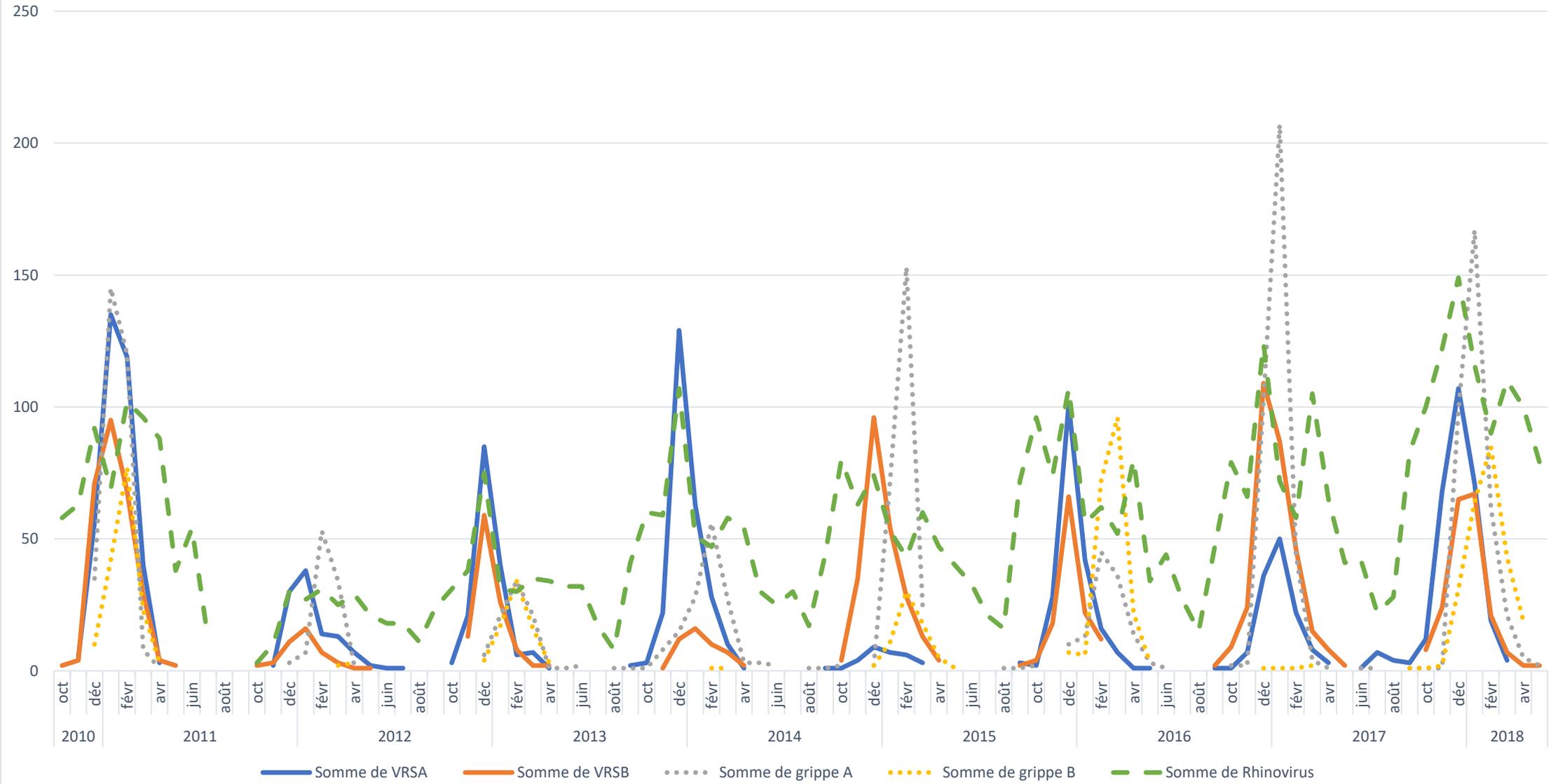


Figure 35 : Saisonnalité des virus Influenza A, Influenza B, Rhinovirus, VRS A et VRS B au CHU de Toulouse (2010-2018)

4.3. Etude rétrospective comparative des infections à VRS type A et VRS type B durant les hivers 2010-2011 et 2017-2018 au CHU de Toulouse

Pour étudier et comparer les caractéristiques épidémiologiques et infectieuses des VRS type A et type B, nous avons étudié les dossiers des patients ayant une PCR VRS positive durant les hivers 2010-2011 et 2017-2018. Nous n'avons pas imposé de restrictions d'âge dans le recrutement des patients afin de mesurer l'impact de ces virus dans la population hospitalière globale. Nous avons exclu les patients ayant des co-infections virales sur les PCR multiplex utilisées afin que les infections et symptômes soit plus représentatifs du VRS. Nous avons également exclu les analyses de patients hospitalisés en périphérie et ceux dont les comptes-rendus d'hospitalisation n'étaient pas disponibles.

1094 patients avaient une PCR positive à VRS sur cette période dont 358 avaient une co-infection (présence d'un virus autre en plus du VRS sur la PCR respiratoire), 37 patients étaient dans un CH périph ou structure extérieure au CHU, 33 patients n'avaient pas de compte-rendu d'hospitalisation ou étaient transférés dans un site extérieur au CHU, 10 patients avaient une autre PCR respiratoire positive à un autre virus au cours de leur séjour et 2 patients avaient une PCR Enterovirus positive.

Ainsi, notre étude inclut 654 patients ayant une PCR VRS positive au CHU de Toulouse du 01/10/2010 au 31/05/2011 et du 01/10/2017 au 31/05/2018.

4.3.1. Etude descriptive et comparative des infections à VRS A et B

- **Caractéristiques générales des patients infectés :**

654 cas d'infection à VRS sont recensés sur les deux périodes hivernales étudiées, dont 394 à VRS A et 260 à VRS B. 206 hommes avaient une infection à VRS A et 132 à VRS B, 188 femmes pour le VRS A et 128 pour le VRS B avec des sexe ratio (H/F) de 1,10 pour le VRS A et de 1,03 pour le VRS B.

L'âge des patients variait de 4 jours à 93 ans avec une moyenne de 9,09 ans. La moyenne d'âge était de 6,39 ans pour le VRS A et 13,17 ans pour le VRS B.

Concernant la répartition par tranches d'âges, elle est similaire à celle retrouvée sur la période 2010-2018 avec une grande majorité des cas en pédiatrie : 442 (67,6%) patients ont moins de 1 an, 60 (9,2%) ont 1 à 2 ans, 35 (5,3%) ont 2 à 3 ans et 23 (3,5%) ont 3 à 4 ans. Ensuite il y a la plage des 5-15 ans avec 13 cas (2,0%), les 15-60 ans avec seulement 36 patients (5,5%) et pour finir les plus de 60 ans qui sont plus touchés avec 50 cas (7,6%).

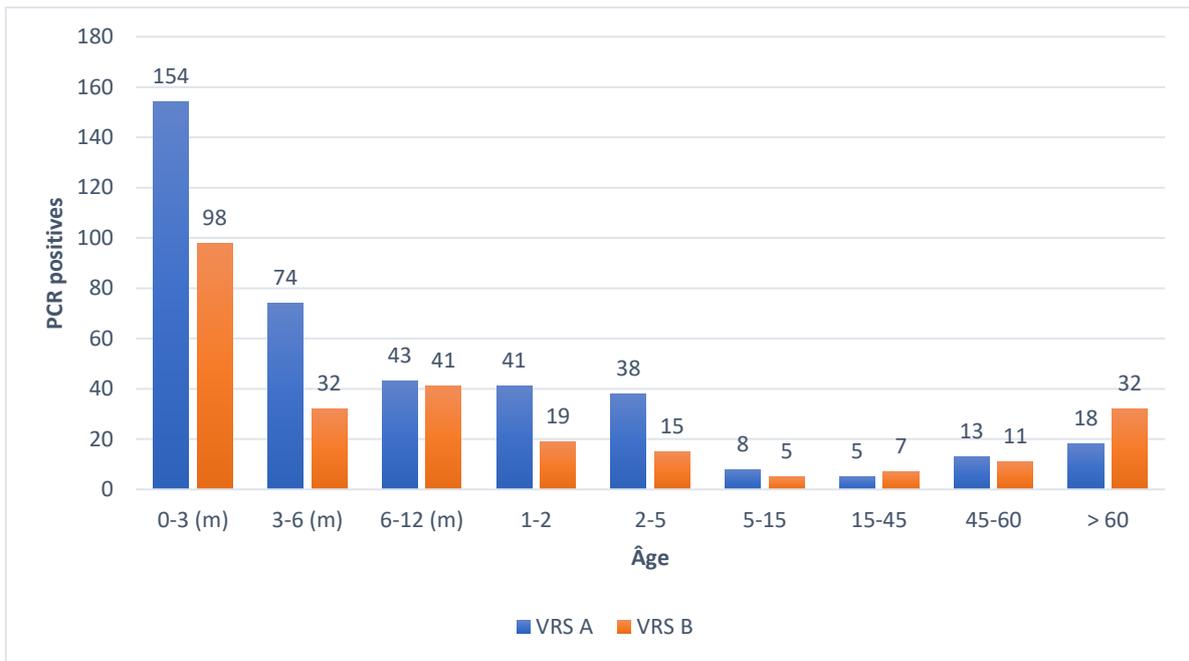


Figure 37 : PCR positives à VRS selon l'âge des patients durant les hivers 2010-2011 et 2017-2018 (CHU Toulouse)

• **Infection à VRS et comorbidités :**

394 (60,24%) des patients infectés présentent au moins une comorbidité ou ont un terrain à risque.

➤ Un terrain d'immunodépression est retrouvé chez 60 patients (9,15%) :

- 43 (6,55%) présentent une néoplasie dont au moins 24 sont évolutives
 - 30 (4,57%) souffrent d'une hémopathie maligne (9 leucémies aiguës myéloïdes, 6 leucémies aiguës lymphoïdes, 1 leucémie à grands lymphocytes (LGL T), 1 leucémie lymphoïde chronique, 1 lymphome B à grandes cellules, 1 lymphome lymphoblastique médiastinal, 1 lymphome lymphoplasmocytaire à IgM kappa, 1 lymphome du manteau, 1 lymphome de Hodgkin, 1 lymphome splénique à lymphocytes villeux, 1 lymphome T anaplasique à grandes cellules (lymphome de Hodgkin), 1 lymphome B de haut grade à grandes cellules, 2 lymphomes folliculaires, 1 myélodysplasie AREB 2, 2 myélomes multiples)
 - 15 (2,29%) présentent un cancer solide (4 cancers du sein, 1 carcinome de la langue, 1 carcinome séreux de haut grade, 4 carcinome bronchique, 1 carcinome épidermoïde pulmonaire, 1 carcinome de l'œsophage, 1 astrocytome cérébral de grade 2, 1 adénocarcinome colique, 1 carcinome basocellulaire nodulaire de la joue et 1 mélanome)
- 23 (3,51%) sont sous traitement immunosuppresseurs
- 23 (3,51%) sont greffés : 9 d'organe solide (3 poumons, 3 reins, 2 foies, 1 cardiaque), 14 de cellules souches hématopoïétiques (7 auto-CSH, 7 allo-CSH)
- Les autres causes d'immunodépression comprennent : 3 hypogammaglobulinémies séquellaires, 4 drépanocytoses homozygotes, 1 drépanocytose double hétérozygote SC, 1 syndrome de job, 1 déficit en CD40 ligand, 1 aplasie médullaire dans un contexte de syndrome 5q-, 1 HIV-1

- Une pathologie respiratoire est retrouvée chez 98 (14,98%) patients :
 - 37 (5,66%) patients sont asthmatiques
 - 14 (2,13%) patients sont insuffisants respiratoires chroniques
 - 19 (2,90%) patients ont une BPCO et 8 une BPCO probable mais non explorée
 - 6 (0,91%) patients ont une maladie des membranes hyalines
 - 49 (7,47%) patients présentent une autre pathologie respiratoire : 7 troubles ventilatoires restrictifs (2 séquelles de tuberculose, 3 lobectomies ou pneumonectomie), 4 carcinomes pulmonaires, 4 mucoviscidoses, 3 maladies neuromusculaires (une non étiquetée, une avec mutation TPM2 et une myopathie des ceintures), 3 laryngomalaciques, 3 bronchites chroniques, 3 fibroses pulmonaires (idiopathique, sclérodermie, CREST syndrome), 3 SAS, 2 SAOS, 2 GVH pulmonaires, 2 bronchodysplasies, , 1 agénésie de la luette (syndrome malformatif avec microdélétion 22q11), 1 maladie à dépôt de chaînes légères kappa, 1 OVERLAP syndrome, 1 tuberculose chronique, 1 dyskinésie ciliaire primitive, ...
- Terrain atopique et atonie familiale :
 - Chez 151 enfants un terrain atopique familiale est retrouvé
 - 45 (6,88%) des patients ont un terrain atopique (14 allergies à des médicaments, 6 allergies alimentaires, 14 eczémas, 2 allergies aux acariens, 1 allergie aux poils de chien, 5 dermatites atopiques, 1 allergie au nickel, 2 psoriasis)
- 85 (12,96%) patients ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire :
 - 15 patients sont obèses
 - 60 patients présentent une cardiopathie dont 32 sont des adultes (> 15 ans)
 - 14 sont diabétiques de type 2
 - 19 présentent un tabagisme actif et 18 un tabagisme sevré

A noter également que 11 patients sont alcooliques chroniques.

On constate donc que les patients touchés par le VRS et admis à l'hôpital sont des patients présentant de nombreuses comorbidités.

On observe un nombre important d'hémopathies malignes chez les 5-15 ans et les 15-60 ans (un tiers des patients) en accord avec les prescriptions des services de médecine interne hématologie oncologie qui représentent 30% des prescriptions de tests retrouvés positifs à VRS dans ces tranches d'âges.

➤ Comorbidités et VRS Type A et type B :

Chez les enfants de moins de 4 ans nous n'observons pas de différence concernant les comorbidités par rapport à la présence retrouvée de VRS A ou B. On note cependant une tendance avec plus de patients asthmatiques atteints par le sous type A et plus de prématurés atteints par le type B. En effet, chez les moins de 3 mois, les prématurés sont deux fois plus atteints par le type B (13/97 ; 13,40% ; moyenne de 34,69 SA) que par le type A (10/153 ; 6,54% ; moyenne de 34,80 SA).

Chez les adultes (> 15 ans), on constate que les patients atteints par le VRS B ont une tendance à présenter des atteintes respiratoires (42,00% vs 22,22%).

Tableau 13 : Infection à VRS et comorbidités des patients de 0 à 15 ans

Comorbidités No. (%)	0-3 mois				3-6 mois				6-12 mois				1-2 ans				2-5 ans				5-15 ans		
	VRS (250)	VRS A (153)	VRS B (97)	p- value	VRS (105)	VRS A (73)	VRS B (32)	p- value	VRS (84)	VRS A (43)	VRS B (41)	p- value	VRS (60)	VRS A (41)	VRS B (19)	p- value	VRS (52)	VRS A (38)	VRS B (14)	p- value	VRS (13)	VRS A (8)	VRS B (5)
Tabagisme passif	36 (14,4)	26 (17,0)	10 (10,3)	0,14	18 (17,1)	11 (15,1)	7 (21,9)	0,39	12 (14,3)	4 (9,3)	8 (19,5)	0,22	3 (5,0)	3 (7,3)	0	0,54	6 (11,5)	5 (13,2)	1 (7,1)	1	0	0	0
Atopie familiale	65 (26,0)	43 (28,1)	22 (22,7)	0,34	34 (32,4)	25 (34,2)	9 (28,1)	0,54	26 (30,9)	12 (27,9)	14 (34,1)	0,54	15 (25,0)	12 (29,3)	3 (15,8)	0,35	11 (21,1)	8 (21,0)	3 (21,4)	1	0	0	0
Asthme	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	1	2 (1,9)	1 (1,4)	1 (3,1)	0,52	4 (4,8)	2 (4,6)	2 (4,9)	1	16 (26,7)	13 (31,7)	3 (15,8)	0,23	12 (23,1)	10 (26,3)	2 (14,3)	0,47	1 (7,7)	0	1 (20,0)
Atopie personnelle	4 (1,6)	1 (0,6)	3 (3,1)	0,30	8 (7,6)	6 (8,2)	2 (6,2)	1	6 (7,1)	5 (11,6)	1 (2,4)	0,20	7 (11,7)	4 (9,8)	3 (15,8)	0,67	6 (11,5)	4 (10,5)	2 (14,3)	0,65	2 (15,4)	0	2 (40,0)
Antécédent de bronchiolite	6 (2,4)	4 (2,6)	2 (2,1)	1	15 (19,3)	10 (13,7)	5 (15,6)	0,77	31 (36,9)	13 (30,2)	18 (43,9)	0,19	19 (31,7)	14 (34,1)	5 (26,3)	0,54	14 (26,9)	13 (34,2)	1 (7,1)	0,08	3 (23,1)	2 (25,0)	1 (20,0)
Prématurité (< 37 SA)	23 (9,2)	10 (6,5)	13 (13,4)	0,07	12 (11,4)	8 (11,0)	4 (12,5)	1	14 (16,7)	8 (18,6)	6 (14,6)	0,62	6 (10,0)	3 (7,3)	3 (15,8)	0,37	5 (9,6)	4 (10,5)	1 (7,1)	1	/	/	/
Néoplasie	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1 (1,7)	1 (2,4)	0	1	4 (7,7)	3 (7,9)	1 (7,1)	1	2 (15,4)	2 (25,0)	0
Néoplasie évolutive	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1 (1,7)	1 (2,4)	0	1	2 (3,8)	1 (2,6)	1 (7,1)	0,47	2 (15,4)	2 (25,0)	0
Hémopathie maligne	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1 (1,7)	1 (2,4)	0	1	4 (7,7)	3 (7,9)	1 (7,1)	1	2 (15,4)	2 (25,0)	0
Cancer solide	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
MMH	2 (0,8)	2 (1,3)	0	0,52	1 (0,9)	1 (1,4)	0	1	1 (1,2)	1 (2,3)	0	1	2 (3,3)	0	2 (10,5)	0,10	0	0	0	1	/	/	/
Pathologie respiratoire autre	4 (1,6)	4 (2,6)	0	0,16	2 (1,9)	2 (2,7)	0	1	4 (4,8)	1 (2,3)	3 (7,3)	0,35	4 (6,7)	1 (2,4)	3 (15,8)	0,09	4 (7,7)	3 (7,9)	1 (7,1)	1	2 (15,4)	0	2 (40,0)
Chimio	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	3	3	0	0,55	2 (15,4)	2 (25,0)	0
Immunosuppresseurs	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0
Greffe	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1 (7,7)	1 (12,5)	0
Autre facteur d'immunodépression	1 (0,4)	1 (0,6)	0	1	0	0	0	1	1 (1,2)	1 (2,3)	0	1	2 (3,3)	2 (4,9)	0	1	3 (5,8)	3 (7,9)	0	0,55	3 (23,1)	3 (37,5)	0
Cardiopathie	11 (4,4)	6 (3,9)	5 (5,1)	0,75	3 (2,9)	3 (4,1)	0	0,55	7 (8,3)	1 (2,3)	6 (14,6)	0,05	6 (10,0)	4 (9,8)	2 (10,5)	1	1 (1,9)	0	1 (7,1)	0,27	0	0	0

Autre ATCD notoires	9 (3,6)	3 (2,0)	6 (6,2)	0,09	6 (5,7)	4 (5,5)	2 (6,2)	1	2 (2,4)	0	2 (4,9)	0,23	2 (3,3)	1 (2,4)	1 (5,3)	0,54	7 (13,5)	7 (18,4)	0	0,17	1 (7,7)	1 (12,5)	0
Terrain à risque et comorbidités	112 (44,8)	69 (45,1)	43 (44,3)	0,90	59 (56,2)	39 (53,4)	20 (62,5)	0,74	52 (61,9)	25 (58,1)	27 (65,8)	0,47	38 (63,3)	25 (61,0)	13 (68,4)	0,58	36 (69,2)	30 (78,9)	6 (42,9)	0,02	11 (84,6)	6 (75,0)	5 (100)

Tableau 14 : Infections à VRS et comorbidités des patients de la population hospitalière

Comorbidités No. (%)	< 4 ans				> 15 ans				15 – 60 ans				> 60 ans			
	VRS (546)	VRS A (344)	VRS B (202)	p- value	VRS (86)	VRS A (36)	VRS B (50)	p- value	VRS (36)	VRS A (18)	VRS B (18)	p- value	VRS (50)	VRS A (18)	VRS B (32)	p- value
Tabagisme actif	/	/	/	/	19 (22,1)	7 (19,4)	12 (24,0)	0,61	8 (22,2)	4 (22,2)	4 (22,2)	1	11 (22,0)	3 (16,7)	8 (25,0)	0,72
Tabagisme passif	75 (13,7)	49 (14,2)	26 (12,9)	0,65	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Tabagisme sévère	/	/	/	/	18 (20,9)	7 (19,4)	11 (22,0)	0,77	8 (22,2)	2 (11,1)	6 (33,3)	0,23	10 (20,0)	5 (27,8)	5 (15,6)	0,46
Alcoolisme	/	/	/	/	11 (12,8)	5 (13,9)	6 (12,0)	0,80	2 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	1	9 (18,0)	4 (22,2)	5 (15,6)	0,70
Atopie familiale	151 (27,7)	100 (29,1)	51 (25,2)	0,93	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Asthme	35 (6,4)	27 (7,8)	8 (4,0)	0,07	1 (1,2)	1 (2,8)	0 (0,0)	0,42	0	0	0	1	1 (2,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	0,36
Atopie personnelle	31 (5,7)	20 (5,8)	11 (5,4)	0,67	12 (13,9)	6 (16,7)	6 (12,0)	0,54	7 (19,4)	4 (22,2)	3 (16,7)	1	5 (10,0)	2 (11,1)	3 (9,4)	1
Antécédent de bronchiolite	85 (15,6)	54 (15,7)	31 (15,3)	0,91	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Prématurité (< 37 SA)	60 (11,0)	33 (9,6)	27 (13,4)	0,17	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Néoplasie	3 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,5)	1	36 (41,9)	15 (41,7)	21 (42,0)	0,97	14 (38,9)	9 (50,0)	5 (27,8)	0,30	22 (44,0)	6 (33,3)	16 (50,0)	0,25
Néoplasie évolutive	2 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,5)	1	19/80 (23,7)	7/33 (21,2)	12/47 (25,5)	0,65	5 (13,9)	3 (16,7)	2 (11,1)	1	14 (28,0)	4 (22,2)	10 (31,2)	0,74
Hémopathie maligne	3 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,5)	1	23 (26,7)	9 (25,0)	14 (28,0)	0,76	12 (33,3)	7 (38,9)	5 (27,8)	0,72	11 (22,0)	2 (11,1)	9 (28,1)	0,29
Cancer solide	0	0	0	1	14 (16,3)	6 (16,7)	8 (16,0)	0,93	2 (5,6)	2 (11,1)	0 (0,0)	0,49	12 (24,0)	4 (22,2)	8 (12,5)	1
Insuffisance respiratoire chronique	/	/	/	/	14 (16,3)	5 (13,9)	9 (18,0)	0,61	6 (16,7)	1 (5,6)	5 (27,8)	0,18	8 (16,0)	4 (22,2)	4 (12,5)	0,44
BPCO	/	/	/	/	19 (22,1)	6 (16,7)	13 (26,0)	0,47	3 (8,3)	0 (0,0)	3 (16,7)	0,23	16 (32,0)	6 (33,3)	10 (31,2)	0,88
MMH	6 (1,1)	4 (1,2)	2 (1,0)	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Pathologie respiratoire autre	18 (3,3)	11 (3,2)	7 (3,5)	0,87	29 (33,7)	8 (22,2)	21 (42,0)	0,06	10 (27,8)	3 (16,7)	7 (38,9)	0,26	19 (38,0)	5 (27,8)	14 (43,7)	0,26
Diabète de type 2	/	/	/	/	14 (16,3)	5 (13,9)	9 (18,0)	0,61	3 (8,3)	1 (5,6)	2 (11,1)	1	11 (22,0)	4 (22,2)	7 (21,9)	1

Chimio	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	1	17/84 (20,2)	8 (22,2)	9/48 (23,1)	0,69	9 (25,0)	7 (38,9)	2 (11,1)	0,12	8 (16,0)	1 (5,6)	7 (21,9)	0,23
Immunosuppresseurs	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	1	22/85 (25,9)	7/35 (20,0)	15 (30,0)	0,30	13 (36,1)	6 (33,3)	7 (38,9)	1	9 (18,0)	1 (5,6)	8 (25,0)	0,13
Greffe	0	0	0	1	22 (25,6)	10 (28,8)	12 (24,0)	0,69	15 (41,7)	9 (50,0)	6 (33,3)	0,50	7 (14,0)	1 (5,6)	6 (21,9)	0,40
Greffe CSH	0	0	0	1	13 (15,1)	7 (19,4)	6 (12,0)	0,34	9 (25,0)	6 (33,3)	3 (16,7)	0,44	4 (8,0)	1 (5,6)	3 (9,4)	1
Greffe organe solide	0	0	0	1	9 (10,5)	3 (8,3)	6 (12,0)	0,73	6 (25,0)	3 (33,3)	3 (16,7)	1	3 (6,0)	0 (16,7)	3 (9,4)	0,54
Autre facteur d'immunodépression	7 (1,3)	7 (2,0)	0 (0,0)	0,05	5 (5,8)	3 (8,3)	2 (4,0)	0,64	4 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,1)	1	1 (2,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	0,36
Cardiopathie	28 (5,1)	14 (4,1)	14 (6,9)	0,14	32 (37,2)	13 (36,1)	19 (38,0)	0,86	9 (25,0)	5 (38,9)	4 (11,1)	1	23 (46,0)	8 (44,4)	15 (46,8)	0,87
Obésité	/	/	/	/	15 (17,4)	6 (16,7)	9 (18,0)	0,87	5 (13,9)	3 (16,7)	2 (11,1)	1	10 (20,0)	3 (16,7)	7 (21,9)	0,73
Autre ATCD notoires	26 (4,8)	15 (4,4)	11 (5,4)	0,56	36 (41,9)	17 (47,2)	19 (38,0)	0,39	11 (30,6)	6 (33,3)	5 (27,8)	1	25 (50,0)	11 (61,1)	14 (43,7)	0,24
Terrain à risque et comorbidités	295 (54,0)	186 (54,1)	109 (54,0)	0,98	86 (100)	36 (100)	50 (100)	1,00	36 (100)	18 (100)	18 (100)	1	50 (100)	18 (100)	32 (100)	1

- Analyse multivariée des comorbidités chez les moins de 4 ans : 539 patients ont été inclus dans l'analyse :

Aucune différence n'a été retrouvée concernant les facteurs de risque inclus : cardiopathie (p=0,204), prématurité (< 37 SA) (p=0,172) et asthme (p=0,078) (les facteurs d'immunodépression autres n'étaient pas analysables).

- Analyse multivariée chez les adultes (> 15 ans) : non réalisée :

Nous n'avons pas jugé nécessaire de réaliser une analyse multivariée chez les adultes au vu des analyses bivariées ne montrant aucune différence entre les deux sous-types viraux.

Nous n'avons mis en évidence aucune différences concernant les comorbidités des patients infectés selon le sous-type viral et ce quel que soit l'âge.

- **Symptômes cliniques :**

Les symptômes cliniques les plus fréquemment retrouvés dans les infections à VRS en pédiatrie chez les moins de 4 ans sont : la toux (82,78%), les signes de lutte (73,04%), la fièvre (53,58%), la pharyngite (47,61%) et la rhinite (40,62%).

Chez les adultes (>15 ans), les symptômes les plus fréquents sont : la fièvre (58,54%), la toux (56,63%), la dyspnée (51,81%) et les expectorations (43,37%).

La proportion de patients présentant de la fièvre est similaire chez les adultes et les enfants de moins de 4 ans. Toutefois, chez les enfants, on observe une augmentation progressive du nombre de patients pyrétiques avec l'âge passant de 36,95% chez les 0-3 mois à 86,79% chez les 2-5 ans.

La toux est présente continuellement chez environ 80% des patients de moins de 5 ans, mais elle est moins présente chez les adultes et les enfants plus âgés (50 à 60% des cas). La dyspnée est deux fois plus fréquente chez les adultes que chez les enfants de moins de 4 ans (51,81 vs 22,84%). Chez les enfants, elle est plus rare chez les 0-3 mois et les 5-15 ans (15 à 18%) et atteint sa prévalence maximale chez les 6-12 mois et 1-2 ans (32 à 34%). La polypnée suit une augmentation progressive chez les enfants pour atteindre un maximum chez les 3-12 mois (41-42%) puis une diminution avec un minimum chez les 15-60 ans (6%) avec une hausse chez les > 60 ans. Concernant les apnées, elles sont peu fréquentes et rencontrées essentiellement chez les moins de 3 mois (3,61%).

Concernant les signes ORL, la rhinite et la rhinorrhée sont présentes de manière constante chez les enfants avec une diminution progressive à partir de 5 ans pour être rares chez l'adulte. La pharyngite suit le même schéma et sa prévalence est élevée chez les enfants (40 à 60%) avec une diminution progressive au-delà de 5 ans pour une prévalence minimale chez l'adulte. La sinusite n'est pas signalée en pédiatrie alors qu'elle est présente chez 6% des adultes. La prévalence des otites augmente progressivement de 4% chez les 0-3 mois à 21% chez les 6-12 mois pour ensuite restée stable à 15% jusqu'à 15 ans ; aucune otite n'est signalée chez les adultes. Le nombre de patients présentant une conjonctivite est relativement stable de 0 à 60 ans et compris entre 2 et 6% avec toutefois un pic à 9% chez les 6-12 mois.

En pédiatrie, la prévalence des bronchospasmes augmente et atteint son maximum chez les 6-12 mois (20,48%) pour ensuite diminuer puis augmenter progressivement à l'âge adulte et atteindre 28% chez les > 60 ans. Les signes de lutte sont très fréquents chez les 0-6 mois (80% des patients) puis diminuent

avec un minima chez les 15-60 ans (6%) et une nouvelle hausse chez les > 60 ans (20%). La cyanose et les marbrures sont majoritairement présentes chez les 0-3 mois mais restent fréquentes durant la première année de vie.

Concernant les troubles cardiaques, en pédiatrie ils sont plus fréquents chez les 0-3 mois (8,84%). Chez les adultes, ils sont retrouvés chez un quart des patients de 15-60 ans et jusqu'à 40% des patients de > 60 ans.

Les troubles digestifs (vomissements et diarrhées) existent chez les enfants (30%) et ne sont plus mis en évidence chez les adultes. La plus forte prévalence des troubles digestifs en pédiatrie s'explique tout d'abord par le jeune âge, où les régurgitations, vomissements et diarrhées sont plus fréquents. Ensuite, les enfants sont plus sujets à présenter des infections digestives concomitantes. Ainsi, les infections digestives documentées à Rotavirus chez les moins de 4 ans concernent 20/550 (3,64%) patients, à *Escherichia coli* enteropathogène 5/552 (0,91%) patients et à Norovirus G (1 ou 2) 6/552 (1,09%) patients.

➤ Symptômes cliniques et VRS type A et type B :

Chez les moins de 4 ans infectés par le VRS de type A, nous observons plus de toux (86,01% vs 77,34%), de signes de lutte (77,10% vs 66,18%), de cyanoses (7,02% vs 5,45%), de marbrures (27,49% vs 23,27%) et d'otites (10,53% vs 7,92%). Dans une moindre mesure nous observons également plus de dyspnée (23,46% vs 21,78%) et de polypnée (35,09% vs 32,67%) toujours avec le type A. A contrario, plus d'apnées (2,97% vs 1,17%) et de troubles cardiaques (7,43% vs 5,56%) sont observées chez les enfants infectés par le type B.

Néanmoins parmi ces observations, seules les différences concernant **la toux** ($p=0,007$) et **les signes de lutte** ($p=0,005$) sont statistiquement significatives en analyse bivariée.

En pédiatrie, il semble y avoir constamment plus de toux avec le VRS A dans l'ensemble des tranches d'âges notamment chez les moins de 2 ans, ce qui est significativement démontré dans une tranche d'âge (6-12 mois, $p=0,005$).

Concernant les signes de lutte, ils semblent effectivement plus prononcés avec le VRS A dans l'ensemble des tranches d'âges chez les moins de 5 ans et cette tendance est statistiquement significative chez les 3-6 mois ($p=0,007$) et les 1-2 ans ($p=0,020$).

Chez les enfants, le seul paramètre significativement plus observé avec le VRS B est la polypnée chez les 3-6 mois ($p=0,014$) mais ce résultat ne se retrouve pas dans les autres tranches d'âges pédiatriques et n'est pas retrouvé chez les moins de 4 ans dans leur globalité. Par contre, ce résultat se retrouve chez les adultes et est significatif ($p=0,023$).

On constate significativement plus de conjonctivites ($p=0,028$) chez les 6-12 mois atteints par un VRS A mais ce résultat n'est retrouvé dans aucune autre tranche d'âge. La situation est similaire avec les troubles digestifs chez les 2-5 ans, plus fréquents avec le VRS A ($p=0,041$), toutefois ce résultat n'est observé dans aucun autre groupe d'âge et n'est pas retrouvé chez les moins de 4 ans.

Chez les adultes (>15 ans), nous observons à contrario plus de toux (61,22% vs 50,00%), de fièvre (62,50% vs 52,94%) de signes de lutte (18,37% vs 8,82%), de cyanose (4,08% vs 0,00%) et de polypnée (22,45% vs 2,94%) lors d'une infection par le type B. Plus de dyspnées (61,76% vs 44,90%) et de

sinusites (8,82% vs 4,08%) sont constatées quand le VRS A est retrouvé. Toutefois ces résultats ne sont pas significativement différents, seule la polypnée est plus fréquente avec le VRS B ($p=0,023$).

Enfin, concernant les infections ORL (rhinite, pharyngite, otite) aucune différence n'est mise en évidence quel que soit l'âge.

Tableau 15 : Infections à VRS et signes cliniques des patients de 0 à 15 ans

Clinique No. (%)	0-3 mois				3-6 mois				6-12 mois				1-2 ans				2-5 ans				5-15 ans		
	VRS (249)	VRS A (152)	VRS B (97)	p-value	VRS (106)	VRS A (74)	VRS B (32)	p-value	VRS (83)	VRS A (42)	VRS B (41)	p-value	VRS (59)	VRS A (40)	VRS B (19)	p-value	VRS (53)	VRS A (38)	VRS B (15)	p-value	VRS (13)	VRS A (8)	VRS B (5)
Fièvre (> 38°C)	92 (36,9)	57 (37,5)	35 (36,1)	0,82	52 (49,1)	34 (45,9)	18 (56,2)	0,33	59 (71,1)	30 (71,4)	29 (70,7)	0,94	48 (81,4)	32 (80,0)	16 (84,2)	0,70	46 (86,8)	33 (86,8)	13 (86,7)	1	8 (61,5)	6 (75,0)	2 (40,0)
Toux	207 (83,1)	129 (84,9)	78 (80,4)	0,36	84 (79,2)	61 (82,4)	23 (71,9)	0,22	67 (80,7)	39 (92,9)	28 (68,3)	<0,01	51/60 (85,0)	37/41 (90,2)	14 (73,7)	0,13	48 (90,6)	33 (86,8)	15 (100)	0,30	8 (61,5)	5 (71,9)	3 (60,0)
Expectoration	48/248 (19,3)	31/15 1 (20,5)	17 (17,5)	0,56	15 (14,1)	9 (12,2)	6 (18,7)	0,37	20 (24,1)	12 (28,6)	8 (19,5)	0,33	18/58 (31,0)	12 (30,0)	6/18 (33,3)	0,80	22 (41,5)	17 (44,7)	5 (33,3)	0,45	4 (30,8)	3 (37,5)	1 (20,0)
Dyspnée	45/248 (18,1)	28/15 1 (18,5)	17 (17,5)	0,84	21 (19,8)	14 (18,9)	7 (21,9)	0,73	28 (33,7)	14 (33,3)	14 (34,1)	0,94	19/58 (32,8)	16 (40,0)	3/18 (16,7)	0,13	12 (22,6)	9 (23,7)	3 (20,0)	1	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (20,0)
Polypnée	72 (28,9)	46 (30,3)	26 (26,8)	0,56	44 (41,5)	25 (33,8)	19 (59,4)	0,01	35 (42,2)	21 (50,0)	14 (34,1)	0,14	21/58 (36,2)	16 (40,0)	5/18 (27,8)	0,37	14 (26,4)	12 (31,6)	2 (13,3)	0,30	1 (7,7)	1 (12,5)	0
Rhinorrhée	81 (32,5)	45 (29,6)	36 (37,1)	0,22	26 (24,5)	17 (23,0)	9 (28,1)	0,57	20 (24,1)	14 (33,3)	6 (14,6)	0,05	16/58 (27,6)	13 (32,5)	3/18 (16,7)	0,34	14 (26,4)	10 (26,3)	4 (26,6)	1	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (20,0)
Rhinite	114 (45,8)	68 (44,7)	46 (47,4)	0,68	39 (36,8)	27 (36,5)	12 (37,5)	0,92	27 (32,5)	16 (38,1)	11 (26,8)	0,27	24/58 (41,4)	16 (40,0)	8/18 (44,4)	0,75	19 (35,8)	12 (31,6)	7 (46,7)	0,30	3 (23,1)	2 (25,0)	1 (20,0)
Pharyngite	101 (40,6)	61 (40,2)	40 (41,2)	0,86	54 (50,9)	39 (52,7)	15 (46,9)	0,58	48 (57,8)	24 (57,1)	24 (58,5)	0,90	26/58 (44,8)	17 (42,5)	9/18 (50,0)	0,59	32 (60,4)	21 (55,3)	11 (73,3)	0,35	5 (1,7)	1 (12,5)	4 (80,0)
Sinusite	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1,00	0	0	0	1	0	0	0	1,00	0	0	0
Otite	10 (4,0)	6 (3,9)	4 (4,1)	1	9 (8,5)	6 (8,1)	3 (9,4)	1	18 (21,7)	11 (26,2)	7 (17,1)	0,31	9/58 (15,5)	7 (17,5)	2/18 (11,1)	0,71	8 (15,1)	7 (18,4)	1 (6,7)	0,41	2 (15,4)	2 (25,0)	0
Conjonctivite	11 (4,4)	5 (3,3)	6 (6,2)	0,35	3 (2,83)	3 (4,0)	0	0,55	8 (9,6)	7 (16,7)	1 (2,4)	0,03	2/58 (3,4)	1 (2,5)	1/18 (5,6)	0,53	2 (3,8)	2 (5,3)	0	1,00	1 (7,7)	0	1 (20,0)
Troubles digestifs	66/250 (26,4)	44/15 3 (28,8)	22 (2,3)	0,29	33 (31,1)	21 (28,4)	12 (37,5)	0,35	25 (30,1)	9 (21,4)	16 (39,0)	0,08	18/58 (31,0)	12 (30,0)	6/18 (33,3)	0,80	15 (28,3)	14 (36,8)	1 (6,7)	0,04	4 (30,8)	4 (50,0)	0
Bronchospasme	29/248 (11,7)	16 (10,5)	13/96 (13,5)	0,472	19 (17,9)	14 (18,9)	5 (15,6)	0,68	17/83 (20,5)	7 (16,7)	10 (24,4)	0,38	10 (16,9)	8/41 (19,5)	2/18 (11,1)	0,71	3 (5,7)	3 (7,9)	0	0,55	0	0	0
Signes de lutte	197/251 (78,5)	122/1 53 (79,7)	75/98 (76,5)	0,546	86 (81,1)	65 (87,8)	21 (65,6)	<0,01	59/84 (70,2)	32/43 (74,4)	27 (65,9)	0,39	38/60 (63,3)	30/41 (73,2)	8 (42,1)	0,02	21 (39,6)	17 (44,7)	4 (26,7)	0,35	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (20,0)
Cyanose	22 (8,8)	12 (7,9)	10 (10,3)	0,513	6 (5,7)	5 (6,8)	1 (3,1)	0,66	5/83 (6,0)	5 (11,9)	0	0,05	1/58 (1,7)	1 (2,5)	0/18	1	1 (1,9)	1 (2,6)	0	1	1 (7,7)	0	1 (20,0)
Marbrures	93 (37,35)	59 (38,8)	34 (35,1)	0,55	25 (23,6)	19 (25,7)	6 (18,7)	0,44	12/83 (14,4)	8 (19,0)	4 (9,8)	0,35	7/58 (12,1)	5 (12,5)	2/18 (11,1)	1	4 (7,5)	3 (7,9)	1 (6,7)	1	0	0	0

Troubles cardiaques	22 (8,8)	11 (7,2)	11 (11,3)	0,27	3 (2,8)	3 (4,0)	0	0,55	4/83 (4,8)	2 (4,8)	2 (4,9)	1	3/58 (5,2)	2 (5,0)	1/18 (5,6)	1	2 (3,8)	1 (2,6)	1 (6,7)	0,49	0	0	0
Apnées	9 (3,6)	4 (2,6)	5 (5,2)	0,32	1 (0,9)	0	1 (3,1)	0,30	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

Tableau 16 : Infections à VRS et signes cliniques des patients de la population hospitalière

Clinique No. (%)	< 4 ans				> 15 ans				15-60 ans				> 60 ans			
	VRS (545)	VRS A (342)	VRS B (203)	p-value	VRS (83)	VRS A (34)	VRS B (49)	p-value	VRS (33)	VRS A (16)	VRS B (17)	p-value	VRS (50)	VRS A (18)	VRS B (32)	p-value
Fièvre (> 38°C)	292 (53,6)	182 (53,2)	110 (54,2)	0,83	48/82 (58,5)	18 (52,9)	30/48 (62,5)	0,39	21 (63,2)	10 (62,5)	11 (64,7)	0,89	27 (54,0)	8 (44,4)	19 (59,4)	0,31
Toux	452/546 (82,8)	295/343 (86,0)	157 (77,3)	<0,01	47/83 (56,6)	17 (50,0)	30 (61,2)	0,31	17 (51,5)	7 (43,7)	10 (58,8)	0,39	12 (60,0)	10 (55,6)	20 (62,5)	0,63
Expectoration	119/543 (21,9)	78/341 (22,9)	41/202 (20,3)	0,48	36/83 (43,4)	18 (52,9)	18 (36,7)	0,14	13 (39,4)	7 (43,7)	6 (35,3)	0,62	23 (46,0)	11 (61,1)	12 (37,5)	0,11
Dyspnée	124/543 (22,8)	80/341 (23,5)	44/202 (21,2)	0,65	43/83 (51,8)	21 (61,8)	22 (44,9)	0,13	14 (42,4)	8 (50,0)	6 (35,3)	0,39	29 (58,0)	13 (72,2)	16 (50,0)	0,13
Polypnée	186/544 (34,2)	120 (35,1)	66/202 (32,7)	0,57	12/83 (14,5)	1 (2,9)	11 (22,4)	0,02	2 (6,1)	0	2 (11,8)	0,48	10 (20,0)	1 (5,6)	9 (28,1)	0,07
Rhinorrhée	154/544 (28,3)	97 (28,4)	57/202 (28,2)	0,97	7/83 (8,4)	3 (8,8)	4 (8,2)	1	6 (18,2)	2 (12,5)	4 (23,5)	0,66	1 (2,0)	1 (5,6)	0	0,36
Rhinite	221/544 (40,6)	137 (40,1)	84/202 (41,6)	0,73	4/83 (4,8)	2 (5,9)	2 (4,1)	1	4 (12,1)	2 (12,5)	2 (11,8)	1	0	0	0	1
Pharyngite	259/544 (47,6)	160 (46,8)	99/202 (49,0)	0,61	4/83 (4,8)	2 (5,9)	2 (4,1)	1	4 (12,1)	2 (12,5)	2 (11,8)	1	0	0	0	1
Sinusite	0	0	0	1	5/83 (6,0)	3 (8,8)	2 (4,1)	0,40	2 (6,1)	2 (12,5)	0	0,23	3 (6,0)	1 (5,6)	2 (6,2)	1
Otite	52/544 (9,6)	36 (10,5)	16/202 (7,9)	0,32	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Conjonctivite	26/544 (4,8)	18 (5,3)	8/202 (4,0)	0,49	2/83 (2,4)	2 (5,9)	0	0,16	2 (6,1)	2 (12,5)	0	0,23	0	0	0	1
Troubles digestifs	156 (28,6)	99/343 (28,9)	57/202 (28,2)	0,87	11/83 (13,2)	3 (8,8)	8 (16,3)	0,51	2 (6,1)	1 (6,2)	1 (5,9)	1	9 (18,0)	2 (11,1)	7 (21,9)	0,46
Bronchospasme	78/544 (14,3)	48/343 (14,0)	30/201 (14,9)	0,76	18/83 (21,7)	9 (26,5)	9 (18,8)	0,38	4 (12,1)	2 (12,5)	2 (11,8)	1	14 (28,0)	7 (38,9)	7 (21,9)	0,20
Signes de lutte	401/549 (73,0)	266/345 (77,1)	135/204 (66,2)	<0,01	12/83 (14,5)	3 (8,8)	9 (18,8)	0,34	2 (6,1)	1 (6,2)	1 (5,9)	1	10 (20,0)	2 (11,1)	8 (25,0)	0,29
Cyanose	35/544 (6,4)	24 (7,0)	11/202 (5,4)	0,47	2/83 (2,4)	0	2 (4,1)	0,51	0	0	0	1	5 (10,0)	3 (16,7)	2 (6,2)	0,34
Marbrures	141/544 (25,9)	94 (27,5)	47/202 (23,3)	0,28	9/83 (10,8)	4 (11,8)	5 (10,2)	1	1 (3,0)	1 (6,2)	0	0,48	8 (16,0)	3 (16,7)	5 (8,4)	1
Troubles cardiaques	34/544 (6,2)	19 (5,6)	15/202 (7,4)	0,38	29/83 (34,9)	10 (29,4)	19 (38,8)	0,38	8 (24,2)	4 (25,0)	4 (23,5)	1	21 (42,0)	6 (33,3)	15 (46,9)	0,35
Apnées	10/544 (1,8)	4 (1,2)	6/202 (3,0)	0,18	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1

➤ Analyse multivariée des symptômes cliniques chez les moins de 4 ans : 505 patients inclus :

Nous retrouvons comme précédemment des « p-values » non significatives pour la plupart des paramètres : rhinite (p=0,951), désaturation (SpO₂ < 95%) (p=0,951), rhinorrhée (p=0,913), polypnée (p=0,887), sexe (p=0,885), expectoration (p=0,859), conjonctivite (p=0,746), troubles cardiaques (p=0,677), troubles digestifs (p=0,679), cyanose (p=0,535), dyspnée (p=0,503), pharyngite (p=0,438), otite (p=0,264), fièvre (>38°C) (p=0,296), marbrures (p=0,268), apnée (p=0,224), bronchospasme (p=0,233) mais la toux et les signes de lutte restent significatifs.

Tableau 17 : Analyse multivariée finale des symptômes cliniques chez les enfants de moins de 4 ans

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Age	0,721	0,094	-2,51	0,012	0,558 – 0,931
Toux	0,566	0,134	-2,40	0,016	0,355 – 0,901
Signes de lutte	0,529	0,114	-2,95	0,003	0,347 – 0,808

Nous observons donc significativement moins de signes de lutte et de toux chez les enfants de moins de 4 ans infectés par le VRS B.

➤ Analyse multivariée des symptômes cliniques chez les plus de 15 ans : 75 patients inclus :

Paramètres non significatifs : troubles digestifs (p=0,885), rhinite (p=0,885), rhinorrhée (p=0,827), âge (p=0,801), sexe (p=0,801), marbrures (p=0,721), désaturation (SpO₂ < 95%) (p=0,640), pharyngite (p=0,361), bronchospasme (p=0,328), signes de lutte (p=0,408), sinusite (p=0,186), troubles cardiaques (p=0,223), fièvre (> 38°C) (p=0,203), dyspnée (p=0,078).

Tableau 18 : Analyse multivariée finale des symptômes cliniques chez les adultes (> 15 ans)

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Toux	7,322	5,982	2,44	0,015	1,477 – 36,305
Polypnée	9,872	10,735	2,11	0,035	1,172 – 83,177
Expectoration	0,136	0,111	-2,43	0,015	0,027 – 0,678

Nous observons donc significativement chez les adultes (>15 ans) plus de toux et de polypnée lors d'une infection par le VRS B et à contrario moins d'expectorations.

• **Examen clinique pulmonaire :**

Les signes auscultatoires les plus fréquemment retrouvés à l'examen clinique pulmonaire chez les moins de 4 ans sont les crépitants (52,50%), les sibilants (44,18%), le frein expiratoire (33,46%) et les ronchis (30,13%).

Chez les adultes (> 15 ans) et les > 60 ans, les signes auscultatoires les plus fréquents sont respectivement les crépitants (54,05% ; 61,54%) suivis par les sibilants (39,19% ; 26,92%), les ronchis (28,38% ; 26,92%) et la diminution du murmure vésiculaire (16,22% ; 23,08%).

Les signes auscultatoires sont similaires selon les tranches d'âges hormis la diminution du murmure vésiculaire qui est mentionnée d'avantage chez les adultes (< 4 ans, 5,91% ; >15 ans, 16,22% ; > 60 ans, 12,50%), de même que le souffle tubaire (< 4 ans, 1,66% ; > 15 ans, 5,40% ; > 60 ans, 2,08%) alors que le frein expiratoire (< 4 ans, 33,46% ; > 15 ans, 14,86% ; > 60 ans, 18,75%) est d'avantage décrit chez les moins de 4 ans.

La normalité de l'examen clinique pulmonaire est moins fréquente chez les 3-12 mois (5 à 10%) et augmente après un an pour ensuite diminuer à l'âge adulte.

Concernant les signes auscultatoires, les ronchis sont fréquents dans la première année de vie (30 à 37%) puis diminuent chez les enfants plus âgés pour augmenter de nouveau à l'âge adulte (26-29%). Les sibilants sont très fréquents en pédiatrie avec un pic chez les 3-6 mois (63,81%), restent supérieurs à 50% chez les 6-12 mois puis décroissent jusqu'à l'âge adulte où l'on observe de nouveau une ascension. Les crépitants sont très présents en pédiatrie dans l'ensemble des tranches d'âges avec un pic chez les 6-12 mois (64,20%) puis chez les adultes (54,05%). Le frein expiratoire est un signe fréquent durant la première année de vie avec une prévalence maximale chez les 3-6 mois (49,52%) et les 6-12 mois (38,27%) mais est signalé chez un peu moins d'un quart des enfants jusqu'à l'âge de 5 ans.

Examen clinique pulmonaire et VRS type A et type B :

Chez les moins de 4 ans, l'examen clinique pulmonaire est plus fréquemment normal avec le type B (19,60% vs 12,87%) et les signes auscultatoires sont souvent plus fréquents avec le type A (ronchis, sibilants, crépitants) même si le frein expiratoire a été observé plus fréquemment avec le type B (35,18% vs 32,46%). Seules les différences concernant la **normalité de l'examen clinique pulmonaire** ($p=0,036$) et la présence de **ronchis** ($p=0,0005$) sont significatives en analyse bivariée.

En effet dans l'ensemble des tranches d'âges en pédiatrie, on observe une normalité de l'examen clinique pulmonaire plus fréquente avec le VRS B même si la significativité n'est jamais démontrée (effectifs restreints). La différence concernant les ronchis est significative chez les 6-12 mois ($p=0,007$) et 1-2 ans ($p=0,012$). Chez les 1-2 ans on observe également plus de sibilants avec le VRS A ($p=0,039$) mais ce résultat n'est pas retrouvé chez les moins de 4 ans.

Aucune autre différence auscultatoire n'est retrouvée en pédiatrie entre les deux sous-types viraux.

Chez les adultes par contre, l'auscultation est plus souvent normale avec le type A (20,00% vs 11,36%) et les patients infectés par le type B présentent plus de ronchis (31,82% vs 23,33%). Ce sont les seuls paramètres à varier entre les deux sous-types selon l'âge. Les autres paramètres ne varient pas selon l'âge, et chez les adultes on retrouve comme en pédiatrie plus de sibilants (46,67% vs 34,09%), de crépitants (56,67% vs 52,27%) avec le type A. Toutefois aucune différence n'est statistiquement significative entre les deux sous-types viraux chez les adultes et on ne peut pas affirmer que l'auscultation soit différente.

Tableau 19 : Infections à VRS et examen clinique pulmonaire des patients de 0 à 15 ans

Examen clinique pulmonaire No. (%)	0-3 mois				3-6 mois				6-12 mois				1-2 ans				2-5 ans				5-15 ans		
	VRS (249)	VRS A (153)	VRS B (96)	p-value	VRS (105)	VRS A (73)	VRS B (32)	p-value	VRS (81)	VRS A (41)	VRS B (40)	p-value	VRS (58)	VRS A (41)	VRS B (17)	p-value	VRS (53)	VRS A (38)	VRS B (15)	p-value	VRS (13)	VRS A (8)	VRS B (5)
Normal	40 (16,1)	22 (14,4)	18 (18,7)	0,36	6 (5,7)	2 (2,7)	4 (12,5)	0,07	8 (9,9)	3 (7,3)	5 (12,5)	0,48	14 (24,1)	8 (19,5)	6 (35,3)	0,20	18 (34,0)	12 (31,6)	6 (40,0)	0,56	5 (38,5)	3 (37,5)	2 (40,0)
Ronchis	77 (30,9)	53 (34,6)	24 (25,0)	0,11	33 (31,4)	27 (36,7)	6 (18,7)	0,06	30 (37,0)	21 (51,2)	9 (22,5)	<0,01	12 (20,7)	12 (29,3)	0	0,01	12 (22,6)	8 (21,1)	4 (26,7)	0,72	0	0	0
Sibilants	88 (35,3)	54 (35,3)	34 (35,4)	0,98	67 (63,8)	49 (67,1)	18 (56,2)	0,29	43 (53,1)	24 (0,6)	19 (47,5)	0,32	23 (39,7)	20 (48,8)	3 (17,6)	0,04	18 (34,0)	14 (36,8)	4 (26,7)	0,54	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (20,0)
Crépitants	136 (54,6)	86 (56,2)	50 (52,0)	0,52	47 (44,8)	32 (43,8)	15 (46,9)	0,77	52 (64,2)	29 (70,7)	23 (57,5)	0,21	25 (43,1)	18 (43,9)	7 (41,2)	0,85	25 (47,2)	19 (50,0)	6 (40,0)	0,51	4 (30,8)	2 (25,0)	2 (40,0)
Sous-crépitants	12 (4,8)	9 (5,9)	3 (3,1)	0,38	4 (3,8)	4 (5,5)	0	0,31	2 (2,5)	1 (2,4)	1 (2,5)	1	2 (34)	0	2 (11,8)	0,08	2 (3,8)	1 (2,6)	1 (6,7)	0,49	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (20,0)
Frein expiratoire	72 (28,9)	42 (27,4)	30 (31,2)	0,52	52 (49,5)	34 (46,6)	18 (56,2)	0,36	31 (38,3)	17 (41,5)	14 (35,0)	0,55	14 (24,1)	8 (19,5)	6 (35,2)	0,31	12 (22,6)	10 (26,3)	2 (13,3)	0,47	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (20,0)
Murmure vésiculaire diminué	11 (4,4)	8 (5,2)	3 (3,1)	0,54	4 (3,8)	3 (4,1)	1 (3,1)	1	4 (4,9)	2 (4,9)	2 (5,0)	1	8 (13,8)	5 (12,2)	3 (17,7)	0,68	6 (11,3)	5 (13,2)	1 (6,7)	0,66	1 (7,7)	1 (12,5)	0
Souffle tubaire	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0

Tableau 20 : Infections à VRS et examen clinique pulmonaire des patients de la population hospitalière

Examen clinique pulmonaire No. (%)	< 4 ans				> 15 ans				15-60 ans				> 60 ans			
	VRS (541)	VRS A (342)	VRS B (199)	p-value	VRS (74)	VRS A (30)	VRS B (44)	p-value	VRS (26)	VRS A (12)	VRS B (14)	p-value	VRS (48)	VRS A (18)	VRS B (30)	p-value
Normal	83 (15,3)	44 (12,9)	39 (19,6)	0,04	11 (14,9)	6 (20,0)	5 (11,4)	0,34	3 (11,5)	3 (25,0)	0	0,08	8 (16,7)	3 (16,7)	5 (16,7)	1
Ronchis	163 (30,1)	121 (35,4)	42 (21,1)	0,0005	21 (28,4)	7 (23,3)	14 (31,8)	0,43	7 (26,9)	2 (16,7)	5 (35,7)	0,39	14 (29,2)	5 (27,8)	9 (30,0)	0,87
Sibilants	239 (44,2)	161 (47,1)	78 (39,2)	0,07	29 (39,2)	14 (46,7)	15 (34,1)	0,28	7 (26,9)	3 (25,0)	4 (28,6)	1	22 (45,8)	11 (61,1)	11 (36,7)	0,10
Crépitants	284 (52,5)	184 (53,8)	100 (50,2)	0,42	40 (54,0)	17 (56,7)	23 (52,3)	0,71	16 (61,5)	8 (66,7)	8 (57,1)	0,70	24 (50,0)	9 (50,0)	15 (50,0)	1
Sous-crépitants	22 (4,1)	15 (4,4)	7 (3,5)	0,62	1 (1,3)	1 (3,3)	0	0,40	0	0	0	1	1 (2,1)	1 (5,6)	0	0,37
Frein expiratoire	181 (33,6)	111 (32,5)	70 (35,2)	0,52	11 (14,9)	4 (13,3)	7 (5,9)	1	2 (7,7)	1 (8,3)	1 (7,1)	1	9 (18,7)	3 (16,7)	6 (20,0)	1
Murmure vésiculaire diminué	32 (5,9)	22 (6,4)	10 (5,0)	0,50	12 (16,2)	5 (16,7)	7 (15,9)	1	6 (23,1)	3 (25,0)	3 (21,4)	1	6 (12,5)	2 (11,1)	4 (13,3)	1
Souffle tubaire	9 (1,7)	4 (1,2)	5 (2,5)	0,30	4 (5,4)	1 (3,3)	3 (6,8)	0,64	3 (11,5)	1 (8,3)	2 (14,3)	1	1 (2,1)	0	1 (3,3)	1

➤ Analyse multivariée de l'examen clinique pulmonaire chez les moins de 4 ans : 541 patients inclus :

Paramètres non significatifs : autres signes auscultatoires pulmonaires ($p=0,930$), sexe ($p=0,826$), diminution du murmure vésiculaire ($p=0,641$), sous-crépitations ($p=0,640$), crépitations ($p=0,579$), auscultation pulmonaire normale ($p=0,278$), frein expiratoire ($p=0,161$), sibilants ($p=0,081$), âge ($p=0,057$).

Seuls les ronchis restent significativement moins fréquents avec le VRS B chez les moins de 4 ans.

Tableau 21 : Analyse multivariée finale de l'examen clinique pulmonaire chez les moins de 4 ans

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Ronchis	0,489	0,101	-3,46	0,001	0,325 – 0,735

➤ Analyse multivariée de l'examen clinique pulmonaire chez les plus de 15 ans : 73 patients inclus :

L'analyse a été réalisée même si nous n'avons aucun paramètre avec une p-value < 0,20 en analyse bivariée.

Paramètres non significatifs : autres signes auscultatoires pulmonaires ($p=0,965$), souffle tubaire ($p=0,623$), frein expiratoire ($p=0,640$), diminution du murmure vésiculaire ($p=0,655$), ronchis ($p=0,425$), âge ($p=0,298$), sexe ($p=0,170$), crépitations ($p=0,095$), auscultation pulmonaire normale ($p=0,107$), sibilants ($p=0,227$).

Aucun paramètre ne diffère significativement selon le sous-type viral chez l'adulte.

- **Radiologie pulmonaire :**

Chez les moins de 4 ans, se sont le syndrome bronchique (67,02%) et la distension thoracique (66,45%) qui sont les principaux signes radiologiques retrouvés.

Chez les adultes, les principaux signes radiologiques retrouvés sont les opacités (25,49%), les foyers (25,45%) et le syndrome interstitiel (17,65%). Le syndrome bronchique (9,80%) et la distension thoracique (7,84%) sont moins rapportés.

La radiologie pulmonaire est plus fréquemment normale chez les adultes que chez les moins de 4 ans (15,69% vs 6,18%).

Le syndrome bronchique est essentiellement présent en pédiatrie avec une prévalence maximale chez les 3-6 mois (75,53%) qui reste constamment supérieure à 50% chez les moins de 15 ans chutant à 9,80% chez l'adulte. La distension thoracique est majoritairement observée durant la première année de vie avec une incidence maximale chez les 3-6 mois (77,66%) et les 0-3 mois (74,55%) et une décroissance au-delà d'un an (passant en-dessous 50%). L'incidence des foyers à la radiographie est stable à tous les âges (environ 25% des patients). Il en va de même pour les opacités radiologiques oscillant entre 30 et 40% des patients avec un minimum de 15,79% chez les 15-60 ans. En pédiatrie, l'atélectasie est présente essentiellement durant la première année de vie avec un taux maximal chez les moins de 3 mois (13,84%) puis une décroissance continue durant cette première année. Chez l'adulte l'atélectasie est peu rapportée avec seulement 2 patients.

➤ Radiologie pulmonaire et VRS type A et type B :

En pédiatrie, chez les moins de 4 ans, les radiologies sont plus souvent normales avec le type B (8,43% vs 4,95%) et les enfants présentent moins de syndrome bronchique (61,82% vs 69,87%), de foyer (16,97% vs 26,49%) et de distension thoracique (62,05% vs 68,87%). A noter également que la radiographie pulmonaire est plus souvent réalisée chez les enfants atteints par le VRS A (90,75% vs 83,84%). Cependant, parmi ces observations, seule la **réalisation de la radiographie** ($p=0,017$) et la **présence d'un foyer** ($p=0,075$) diffèrent significativement.

Les radiographies sont plus fréquemment réalisées avec le VRS A dans la plupart des tranches d'âge pédiatriques même si le résultat n'est significatif que chez les 1-2 ans ($p=0,042$).

Pour les foyers radiologiques ils semblent plus fréquents lors d'infections par VRS A dans les différentes tranches d'âge pédiatriques notamment chez les enfants de moins d'un an même si nous n'observons pas de différence significative.

Concernant les distensions thoraciques elles semblent plus fréquentes avec le VRS A chez les moins de 2 ans même si là encore le résultat n'est significatif que chez les 6-12 mois ($p=0,004$) et n'est pas retrouvé chez les moins de 4 ans.

Chez les adultes, à l'inverse, les radiologies semblent plus souvent normales dans les infections par un VRS type A (18,18% vs 13,79%) ; il y a moins de foyer (17,39% vs 32,26%) mais plus d'opacités (40,91% vs 13,79%) avec ce sous-type. Toutefois une significativité n'est retrouvée que pour les opacités ($p=0,05$).

Tableau 22 : Infections à VRS et radiologie pulmonaire des patients de 0 à 15 ans

Radiologie pulmonaire No. (%)	0-3 mois				3-6 mois				6-12 mois				1-2 ans				2-5 ans				5-15 ans		
	VRS (225)	VRS A (141)	VRS B (84)	p-value	VRS (94)	VRS A (64)	VRS B (30)	p-value	VRS (68)	VRS A (37)	VRS B (31)	p-value	VRS (47)	VRS A (35)	VRS B (12)	p-value	VRS (38)	VRS A (29)	VRS B (9)	p-value	VRS (7)	VRS A (5)	VRS B (2)
Réalisée	225/247 (91,1)	141/51 (93,4)	84/96 (87,5)	0,11	94/102 (92,2)	64/70 (91,4)	30/32 (93,7)	1	68/80 (85,0)	37/41 (90,2)	31/39 (79,5)	0,22	47/59 (79,7)	35/40 (87,5)	12/19 (63,2)	0,04	38/50 (12,8)	29/37 (78,4)	9/13 (69,2)	0,71	7/13 (53,8)	5/8 (62,5)	2/5 (40,0)
Normale	16/22 (7,1)	8 (5,7)	8/83 (9,6)	0,27	3 (3,2)	2 (3,1)	1 (3,3)	1	3 (4,4)	1/36 (2,8)	2/32 (6,2)	0,60	3 (6,4)	1 (2,9)	2 (16,7)	0,16	6 (15,8)	5 (17,2)	1 (11,1)	1	2 (28,6)	2 (40,0)	0
Syndrome bronchique	143/223 (64,1)	95 (67,4)	48/82 (58,5)	0,18	71 (75,5)	49 (76,6)	22 (73,3)	0,73	41 (60,3)	22/36 (61,1)	19/32 (59,4)	0,88	32/46 (69,6)	26/34 (76,5)	6 (50,0)	0,14	26 (68,4)	19 (65,5)	7 (77,8)	0,69	4 (57,1)	3 (60,0)	1 (50,0)
Syndrome interstitiel	6/223 (2,7)	5 (3,5)	1/82 (1,2)	0,42	0	0	0	1	7 (10,3)	4/36 (11,1)	3/32 (9,4)	1	4/46 (8,7)	4/34 (11,8)	0	0,56	3 (7,9)	1 (3,4)	2 (22,2)	0,13	1 (14,3)	1 (20,0)	0
Distension thoracique	167/224 (74,6)	108 (76,6)	59/83 (71,1)	0,36	73 (77,7)	50 (78,1)	23 (76,7)	0,87	38 (55,9)	26/36 (72,2)	12/32 (37,5)	0,004	21/46 (45,7)	17/34 (50,0)	4 (33,3)	0,50	12 (31,6)	7 (24,1)	5 (55,6)	0,11	0	0	0
Foyer	52/223 (23,3)	35 (24,8)	17/82 (20,7)	0,76	16 (17,0)	14 (21,9)	2 (6,7)	0,07	18 (26,4)	12/36 (33,3)	6/32 (18,7)	0,22	12/46 (20,1)	9/34 (26,5)	3 (25,0)	0,71	10 (26,3)	10 (34,5)	0	0,10	2 (28,6)	2 (40,0)	0
Opacité	78/223 (35,0)	45 (31,9)	33/82 (40,2)	0,21	33 (35,1)	25 (39,1)	8 (26,7)	0,24	28 (41,2)	13/36 (36,1)	15/32 (46,9)	0,37	19/46 (41,3)	13/34 (38,2)	6 (50,0)	0,51	14 (36,8)	11 (37,9)	3 (33,3)	1	2 (28,6)	1 (20,0)	1 (50,0)
Atélectasie	31/224 (13,8)	17 (12,1)	14/82 (17,1)	0,30	9 (9,6)	8 (12,5)	1 (3,3)	0,26	5 (7,3)	3/36 (8,3)	2/32 (7,2)	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1 (14,3)	0	1 (50,0)

Tableau 23 : Infections à VRS et radiologie pulmonaire des patients de la population hospitalière

Radiologie pulmonaire No. (%)	< 4 ans				> 15 ans				15-60 ans				> 60 ans			
	VRS (470)	VRS A (304)	VRS B (166)	p-value	VRS (52)	VRS A (22)	VRS B (30)	p-value	VRS (19)	VRS A (10)	VRS B (9)	p-value	VRS (32)	VRS A (12)	VRS B (20)	p-value
Réalisée	470/533 (88,2)	304/335 (90,7)	166/198 (83,8)	0,02	52/68 (76,5)	22/29 (75,9)	30/39 (76,9)	0,92	20/29 (69,0)	10/16 (62,5)	10/13 (76,7)	0,45	32/39 (82,1)	12/13 (92,3)	20/26 (76,9)	0,39
Normale	29/469 (6,2)	15/303 (4,9)	14 (8,4)	0,13	8/51 (15,7)	4 (18,2)	4/29 (13,8)	0,71	5 (26,3)	3 (30,0)	2 (22,2)	1	3 (9,4)	1 (8,3)	2 (10,0)	1
Syndrome bronchique	313/467 (67,0)	211/302 (69,9)	102/165 (61,8)	0,08	5/51 (9,8)	4 (18,2)	1/29 (3,4)	0,15	1 (5,3)	1 (10,0)	0	1	4 (12,5)	3 (25,0)	1 (5,0)	0,14
Syndrome interstitiel	20/467 (4,3)	14/302 (4,6)	6/165 (3,6)	0,61	9/51 (17,6)	1 (4,5)	8/29 (27,6)	0,06	3 (15,8)	1 (10,0)	2 (22,2)	0,58	6 (18,7)	0	6 (30,0)	0,06
Distension thoracique	311/468 (66,4)	208/302 (68,9)	103/166 (62,0)	0,13	4/51 (7,8)	1 (4,5)	3/29 (10,3)	0,62	2 (10,5)	1 (10,0)	1 (11,1)	1	2 (6,2)	0	2 (10,0)	0,52
Foyer	108/467 (23,1)	80/302 (26,5)	28/165 (17,0)	0,04	14/55 (25,4)	4/24 (16,7)	10/31 (32,3)	0,22	6 (31,6)	3 (30,0)	3 (33,3)	1	8 (25,0)	1/13 (7,7)	7/22 (31,8)	0,21
Opacité	172/467 (30,4)	107/302 (35,4)	65/165 (39,4)	0,40	13/51 (25,5)	9 (40,9)	4/29 (13,8)	0,05	3 (15,8)	2 (20,0)	1 (11,1)	1	10 (31,2)	7 (58,3)	3 (15,0)	0,02
Atélectasie	45/467 (9,6)	28/302 (9,3)	17/165 (10,3)	0,72	2/51 (3,9)	0	2/29 (6,9)	0,50	1 (5,3)	0	1 (11,1)	0,47	1 (3,1)	0	1 (5,0)	1

➤ Analyse multivariée de la radiographie pulmonaire chez les moins de 4 ans : 467 patients inclus :

Paramètres non significatifs : autres signes radiologiques pulmonaires (p=0,97), sexe (p=0,92), syndrome interstitiel (p=0,91), radiologie pulmonaire normale (p=0,55), syndrome bronchique (p=0,29), opacité (p=0,18), foyer (p=0,16).

Au final, nous observons seulement un taux moins important de distension thoracique avec le VRS B.

Tableau 24 : Analyse multivariée finale de la radiologie pulmonaire chez les enfants de moins de 4 ans

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Age	0,738	0,100	-2,24	0,025	0,565 – 0,963
Distension thoracique	0,636	0,135	-2,13	0,034	0,419 – 0,965

➤ Analyse multivariée de la radiographie pulmonaire chez les adultes (> 15 ans) : 51 patients inclus :

Paramètres non significatifs : distension thoracique (p=0,99), âge (p=0,52), foyer (p=0,30), autres signes radiologiques pulmonaires (p=0,24), radiologie pulmonaire normale (p=0,25), sexe (p=0,20), syndrome bronchique (p=0,14), syndrome interstitiel (p=0,08).

Nous observons significativement moins d'opacités chez les adultes infectés par le VRS B.

Tableau 25 : Analyse multivariée finale de la radiologie pulmonaire chez les adultes (> 15 ans)

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Opacités	0,231	0,160	-2,12	0,034	0,060 – 0,896

• **Diagnostic retenu :**

Devant une infection documentée à VRS, en pédiatrie, les diagnostics les plus fréquemment retenus sont la bronchiolite (79,09%), la pneumopathie (15,64%), la crise d'asthme (9,09%) et le syndrome pseudo-grippal isolé (5,27%).

Chez les adultes, les diagnostics les plus fréquemment retenus sont la pneumopathie (54,65%), l'exacerbation de BPCO (16,28%), la bronchiolite (8,14%) et la bronchite (6,98%).

Chez les enfants on observe une augmentation du taux de syndromes pseudo-grippaux isolés avec l'âge qui diminuent ensuite chez l'adulte.

La proportion de pneumopathies augmente également continuellement avec l'âge chez les enfants pour atteindre un seuil de 45% qui se maintient chez les 15-60 ans et augmente ensuite chez les plus de 60 ans.

Le nombre de bronchites est faible dans l'ensemble des catégories d'âges et est maximal chez les 15-60 ans (11,11%).

Le taux de bronchiolites est maximal chez les 0-6 mois (> 90%), reste élevée chez les 6-12 mois (80,95%) puis diminue chez les enfants pour atteindre un seuil de 8% qui est stable chez les adultes.

La proportion de crises d'asthme augmente avec l'âge chez les enfants, est maximale chez les 1-5 ans (26% à 32%) pour diminuer ensuite ; aucune crise d'asthme n'est observée chez les adultes.

Les infections respiratoires hautes sont stables chez l'enfant et représentent de 60 à 80% des diagnostics. Elles sont moins observées chez les adultes avec respectivement 36,11% et 10,00% des diagnostics chez les 15-60 ans et > 60 ans. Les infections respiratoires basses sont les plus fréquentes aux âges extrêmes avec plus de 90% des diagnostics chez les moins d'un an et les plus de 60 ans. Le nombre de patients sans infection respiratoire est faible (moins de 4% dans la majorité des tranches d'âges) et c'est chez les 5-60 ans que leur proportion est la plus élevée (8 à 14% des patients).

Une décompensation respiratoire est observée chez 30% environ des enfants avec un taux maximal de 45% chez les 6-12 mois. On observe ensuite une diminution de ces décompensations chez les 5-15 ans puis une ré-ascension à l'âge adulte avec un maximum chez les plus de 60 ans où les trois quarts des patients présentent une décompensation respiratoire. Nous n'observons quasiment aucune décompensation cardiaque chez les enfants alors que 14% des 15-60 ans et 32% des plus de 60 ans en présente une. Les décompensations d'organe sont deux fois plus nombreuses chez les > 60 ans que chez les moins de 4 ans (82,00% vs 36,73%).

➤ Diagnostic retenu et VRS type A et type B :

Chez les enfants de moins de 4 ans, on observe plus de syndromes pseudo-grippaux isolés (7,84% vs 3,76%) avec le type B, moins d'infections respiratoires basses (pneumopathies, bronchiolites et crises d'asthmes) et moins de décompensations respiratoires (33,33% vs 38,15%) alors que le nombre d'infections respiratoires hautes objectivées est similaire entre les deux sous types viraux (VRS B, 68,81% ; VRS A, 67,84%). Ces différences ne sont significatives qu'avec le syndrome pseudo-grippal isolé ($p=0,04$) et les infections respiratoires basses ($p=0,02$).

Les infections respiratoires basses sont constamment plus fréquentes avec le VRS A dans toutes les tranches d'âges chez l'enfant mais cette différence n'est significative seulement que chez les 6-12 mois ($p=0,01$).

Chez les adultes, le constat est inverse, le nombre d'infections respiratoires basses semble plus important avec le type B (pneumopathies, bronchites, bronchiolites). Le nombre d'infections respiratoires ne semble pas différent entre les deux sous-types viraux dans la population adulte de plus de 15 ans (VRS B, 20,41% ; VRS A, 22,86%). L'absence d'infection respiratoire est plus fréquemment retrouvée avec le type A (13,89% vs 0,00%) et les décompensations d'organes sont constamment plus fréquentes avec le type B, qu'elles soient respiratoires (66,00% vs 55,56%) ou cardiaques (26,00% vs 19,44%). Là encore, peu de résultats sont statistiquement significatifs, seule l'absence d'infection respiratoire est plus retrouvée avec le VRS A ($p=0,01$).

Tableau 26 : Infections à VRS et diagnostic retenu chez les patients de 0 à 15 ans

Diagnostic retenu No. (%)	0-3 mois				3-6 mois				6-12 mois				1-2 ans				2-5 ans				5-15 ans		
	VRS (252)	VRS A (154)	VRS B (98)	p- value	VRS (106)	VRS A (74)	VRS B (32)	p- value	VRS (84)	VRS A (43)	VRS B (41)	p- value	VRS (60)	VRS A (41)	VRS B (19)	p- value	VRS (53)	VRS A (38)	VRS B (15)	p- value	VRS (13)	VRS A (8)	VRS B (5)
Syndrome pseudo-grippal isolé	3 (1,2)	1 (0,6)	2 (2,0)	0,56	3 (2,8)	1 (1,4)	2 (6,2)	0,22	5 (6,0)	1 (2,3)	4 (9,8)	0,20	7 (11,7)	5 (12,2)	2 (10,5)	1	15 (28,3)	8 (21,1)	7 (46,7)	0,06	2 (15,4)	2 (25,0)	0
Pneumopathie	22 (8,7)	14 (9,1)	8 (8,2)	0,80	10 (9,4)	8 (10,8)	2 (6,2)	0,72	19 (22,6)	12 (27,9)	7 (17,1)	0,23	20 (33,3)	15 (36,6)	5 (26,3)	0,43	15 (28,3)	11 (28,9)	4 (26,7)	1	6 (46,2)	3 (37,5)	3 (60,0)
Bronchite	0	0	0	1	1 (0,9)	1 (1,4)	0	1	0	0	0	1	3 (5,0)	1 (2,4)	2 (10,5)	0,23	3 (5,7)	2 (5,3)	1 (6,7)	1	0	0	0
Bronchiolite	230 (91,3)	143 (92,9)	87 (88,8)	0,26	101 (95,3)	71 (95,9)	30 (93,7)	0,64	68 (81,0)	37 (86,0)	31 (75,6)	0,22	30 (50,0)	23 (56,1)	7 (36,8)	0,16	6 (11,3)	5 (13,2)	1 (6,7)	0,66	0	0	0
Crise d'asthme	3 (1,2)	3 (1,9)	0	0,28	7 (6,6)	6 (8,1)	1 (3,1)	0,67	8 (9,5)	5 (11,6)	3 (7,3)	0,71	19 (31,7)	13 (31,7)	6 (31,6)	0,99	14 (26,4)	11 (28,9)	3 (20,0)	0,73	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (20,0)
Exacerbation BPCO	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Autre diagnostic	39 (15,5)	23 (14,9)	16 (16,3)	0,77	20 (18,9)	14 (18,9)	6 (18,7)	0,98	27 (32,1)	12 (27,9)	15 (36,6)	0,39	21 (35,0)	16 (39,0)	5 (26,3)	0,34	27 (50,9)	18 (47,4)	9 (60,0)	0,41	9 (69,2)	6 (75,0)	3 (60,0)
Infection respiratoire haute	157/2 49	94/15 2	63/97 (64,9)	0,62	74 (69,8)	51 (68,9)	23 (71,9)	0,76	64/83 (77,1)	34/42 (81,0)	30 (73,2)	0,40	38/58 (65,5)	26/40 (65,0)	12/18 (66,7)	0,90	42 (79,2)	30 (78,9)	12 (80,0)	1	8 (61,5)	4 (50,0)	4 (80,0)
Infection respiratoire basse	234 (92,9)	144 (93,5)	90 (91,8)	0,62	103 (97,2)	73 (98,6)	30 (93,7)	0,22	78 (92,9)	43 (100)	35 (85,4)	0,01	50 (83,3)	36 (87,8)	14 (73,7)	0,26	35 (66,0)	26 (68,4)	9 (60,0)	0,56	8 (61,5)	5 (62,5)	3 (60,0)
Pas d'infection respiratoire	3 (1,2)	3 (1,9)	0	0,28	0	0	0	1	0	0	0	1	2 (3,3)	1 (2,4)	1 (5,3)	0,54	2 (3,8)	2 (5,3)	0	1	1 (7,7)	1 (12,5)	0
Décompensation d'organe	92 (36,5)	57 (37,0)	35 (35,7)	0,83	35 (33,0)	26 (35,1)	9 (28,1)	0,48	39 (46,4)	22 (51,2)	17 (41,5)	0,37	17 (28,3)	14 (34,1)	3 (15,8)	0,22	19 (35,8)	15 (39,5)	4 (26,7)	0,53	1 (7,7)	0	1 (20,0)
Décompensation respiratoire	92 (36,5)	57 (37,0)	35 (35,7)	0,83	35 (33,0)	26 (35,1)	9 (28,1)	0,48	38 (45,2)	21 (48,8)	17 (41,5)	0,50	17 (28,3)	14 (34,1)	3 (15,8)	0,22	18 (34,0)	14 (36,8)	4 (26,7)	0,54	1 (7,7)	0	1 (20,0)
Décompensation cardiaque	0	0	0	1	0	0	0	1	1 (1,2)	1 (2,3)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

Tableau 27: Infections à VRS et diagnostic retenu chez les patients de la population hospitalière

Diagnostic retenu No. (%)	< 4 ans				> 15 ans				15-60 ans				> 60 ans			
	VRS (550)	VRS A (346)	VRS B (204)	p-value	VRS (86)	VRS A (36)	VRS B (50)	p-value	VRS (36)	VRS A (18)	VRS B (18)	p-value	VRS (50)	VRS A (18)	VRS B (32)	p-value
Syndrome pseudo-grippal isolé	29 (5,3)	13 (3,8)	16 (7,8)	0,038	4 (4,7)	2 (5,6)	2 (4,0)	1	3 (8,3)	1 (5,6)	2 (11,1)	1,00	1 (2,0)	1 (5,6)	0	0,36
Pneumopathie	86 (15,6)	60 (17,3)	26 (12,7)	0,15	47 (54,7)	19 (52,8)	28 (56,0)	0,64	16 (44,4)	9 (50,0)	7 (38,9)	0,50	31 (62,0)	10 (55,6)	21 (65,6)	0,55
Bronchite	7 (1,3)	4 (1,2)	3 (1,5)	0,71	6 (7,0)	1 (2,8)	5 (10,0)	0,30	4 (11,1)	0	4 (22,2)	0,10	2 (4,0)	1 (5,6)	1 (3,1)	0,48
Bronchiolite	435 (79,1)	279 (80,6)	156 (76,5)	0,25	7 (8,1)	2 (5,6)	5 (10,0)	0,69	3 (8,3)	1 (5,6)	2 (11,1)	1	4 (8,0)	1 (5,6)	3 (9,4)	1
Crise d'asthme	50 (9,1)	37 (10,7)	13 (6,4)	0,09	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Exacerbation BPCO	/	/	/	/	14 (16,3)	6 (16,7)	8 (16,0)	0,69	3 (8,3)	1 (5,6)	2 (11,1)	1	11 (22,0)	5 (27,8)	6 (18,7)	0,49
Autre diagnostic	131 (23,8)	81 (23,4)	50 (24,5)	0,77	53 (61,6)	25 (69,4)	28 (56,0)	0,21	25 (69,4)	14 (77,8)	11 (61,1)	0,47	28 (56,0)	11 (61,1)	17 (53,1)	0,59
Infection respiratoire haute	371/544 (68,2)	232/342 (67,8)	139/202 (68,8)	0,81	18/84 (21,4)	8/35 (22,9)	10/49 (20,4)	0,79	13/34 (38,2)	6/17 (35,3)	7/17 (41,2)	0,72	5 (10,0)	2 (11,1)	3 (9,4)	1
Infection respiratoire basse	500 (90,9)	322 (93,1)	178 (87,3)	0,022	76 (88,4)	29 (80,6)	47 (94,0)	0,09	28 (77,8)	12 (66,7)	16 (88,9)	0,23	48 (96,0)	17 (94,4)	31 (96,9)	1
Pas d'infection respiratoire	7 (1,3)	6 (1,7)	1 (0,5)	0,27	5 (5,8)	5 (13,9)	0	0,011	5 (13,9)	5 (27,8)	0	0,045	0	0	0	1
Décompensation d'organe	202 (36,7)	134 (38,7)	68 (33,3)	0,20	59 (68,6)	24 (66,7)	35 (70,0)	0,74	18 (50,0)	9 (50,0)	9 (50,0)	1	41 (82,00)	15 (83,3)	26 (81,2)	1
Décompensation respiratoire	200 (36,4)	132 (38,2)	68 (33,3)	0,26	53 (61,6)	20 (55,6)	33 (66,0)	0,33	15 (41,7)	7 (38,9)	8 (44,4)	1	38 (76,0)	13 (72,2)	25 (78,1)	0,73
Décompensation cardiaque	1 (0,2)	1 (0,3)	0	1	20 (23,3)	7 (19,4)	13 (26,0)	0,48	5 (13,9)	3 (16,7)	2 (11,1)	1	16 (32,0)	4 (22,2)	12 (37,5)	0,35

- Analyse multivariée des diagnostics retenus chez les enfants de moins de 4 ans : 543 patients inclus :

Paramètres non significatifs : décompensation respiratoire (p=0,98), infection respiratoire haute (p=0,96), décompensation d'organe (p=0,82), bronchite (p=0,69), sexe (p=0,66), autres diagnostics (0,52), pneumopathie (p=0,39), bronchiolite (p=0,35), crise d'asthme (p=0,25), syndrome pseudo-grippal isolé (p=0,19), absence d'infection respiratoire (p=0,06).

L'analyse multivariée confirme la différence observée concernant les infections respiratoires basses qui sont plus fréquemment observées avec le VRS A.

Tableau 28 : Analyse multivariée finale des diagnostics retenus chez les enfants de moins de 4 ans

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Age	0,782	0,920	-2,09	0,036	0,621 – 0,985
Infections respiratoires basses	0,448	0,138	-2,61	0,009	0,245 – 0,820

- Analyse multivariée des diagnostics retenus chez les adultes (> 15 ans) : 80 patients inclus :

Paramètres non significatifs : autres diagnostics (p=0,85), infection respiratoire haute (p=0,81), sexe (p=0,73), syndrome pseudo-grippal isolé (p=0,70), infection respiratoire basse (p=0,66), pneumopathie (p=0,58), exacerbation de BPCO (p=0,56), âge (p=0,52), bronchiolite (p=0,40), décompensation cardiaque (p=0,40), décompensation d'organe (p=0,44), décompensation respiratoire (p=0,63), bronchite (p=0,26).

L'absence d'infection respiratoire n'a pas été incluse dans l'analyse puisqu'elle n'était pas estimable par le logiciel STATA®.

Aucun diagnostic ne diffère significativement entre les VRS A et B chez les adultes (> 15 ans).

- **Evolution :**

Concernant l'évolution des patients, nous observons une évolution favorable plus fréquente dans le groupe des moins de 4 ans (16,18%), suit le groupe des 15-60 ans (11,11%) et enfin le groupe des plus de 60 ans où l'évolution n'est favorable que chez un patient (2%). En pédiatrie le taux d'évolution favorable est minimal chez les moins de 3 mois (8,33%) et augmente continuellement jusqu'à la tranche 5-15 ans (61,54%) puis redescend chez l'adulte.

La proportion de patients hospitalisés dans les différentes tranches d'âge évolue logiquement de manière inverse avec le taux d'hospitalisation le plus élevé chez les plus de 60 ans (98%) suivis par les 15-60 ans (88,89%) et les moins de 4 ans (83,64%). En pédiatrie, le taux d'hospitalisation est maximal chez les moins de 3 mois (91,67%) puis décroît jusqu'à l'âge d'un an pour se stabiliser à 70% jusqu'à 5 ans et chute pour atteindre un minimum chez les 5-15 ans (38,46%).

Les 15-60 ans sont ceux qui sont le plus transférés en soins intensifs (30,56%) suivis par les > 60 ans (30%). Les patients de moins de 4 ans sont plus rarement admis en soins intensifs (11,64%). En pédiatrie, le taux de transfert en unités de soins intensifs est le plus élevé chez les moins de 3 mois (21,03%) puis passe en-dessous de 5% jusqu'à 5 ans avec un taux minimal de 1,89% chez les 2-5 ans. Chez les 5-15 ans une réascension importante est observée (15,38%) pour atteindre un plateau de 30% chez les adultes.

Le taux de décès chez les patients infectés est le plus élevé chez les 15-60 ans (8,33%) suivis par les plus de 60 ans (4%) et par les moins de 4 ans avec un taux de mortalité très faible (0,36%).

La durée d'hospitalisation moyenne en pédiatrie est maximale chez les moins de 3 mois (6,69 jours) pour ensuite diminuer progressivement avec une durée minimale chez les 1-2 ans (3,68 jours) et une réascension chez les 2-15 ans qui se poursuit avec une durée maximale atteinte chez les 15-60 ans (17,36 jours) qui reste élevée chez les plus de 60 ans (15,52 jours).

➤ Evolution et VRS type A et type B :

En pédiatrie, l'évolution est plus fréquemment favorable avec le type B avec un taux d'hospitalisation moindre dans l'ensemble des tranches d'âges hormis les 3-6 mois. Le taux de transfert en unité de soins intensifs le plus élevé alterne entre les deux sous-types selon la tranche d'âge même si globalement chez les moins de 4 ans on observe plus de transferts en unités de soins intensifs avec le VRS A (12,14% vs 10,78%). Toutefois, parmi ces tendances observées, on ne retrouve une différence significative que chez les 1-2 ans en ce qui concerne l'évolution favorable (VRS A, 21,95% vs VRS B, 47,37% ; $p=0,05$) et l'hospitalisation (VRS A, 78,05% vs VRS B, 52,63% ; $p=0,05$).

Concernant les adultes (> 15 ans), nous observons des tendances inverses avec une évolution favorable au contraire plus fréquente avec le type A (8,33% vs 4%). Les patients atteints par le type A sont également moins hospitalisés (91,67% vs 96,00%) et leur taux de transfert en soins intensifs-réanimation est plus faible (28,57% vs 32,00%). Le nombre de décès est toutefois plus important avec le type A (8,33% vs 4%) avec une durée d'hospitalisation moyenne qui ne diffère pas entre les deux sous types (16,03 vs 16,48 jours). Chez les 15-60 ans, nous n'observons pas de différence avec l'évolution et l'hospitalisation alors qu'il semble y avoir plus d'évolutions favorables et moins d'hospitalisations avec le VRS A chez les plus de 60 ans. Le taux de transfert en unités de soins intensifs est plus élevé avec le VRS B chez les 15-60 ans et les plus de 60 ans. A contrario le nombre de décès observés est plus important avec le VRS A chez les 15-60 ans et les plus de 60 ans. Ces observations sont uniquement descriptives et ne peuvent être confirmées car nous n'avons pas pu mettre en évidence une significativité statistique concernant les différences entre les deux virus.

Tableau 29 : Infections à VRS et évolution des patients de 0 à 15 ans

Evolution No. (%)	0-3 mois				3-6 mois				6-12 mois				1-2 ans				2-5 ans				5-15 ans		
	VRS (252)	VRS A (154)	VRS B (98)	p-value	VRS (106)	VRS A (74)	VRS B (32)	p-value	VRS (84)	VRS A (43)	VRS B (41)	p-value	VRS (60)	VRS A (41)	VRS B (19)	p-value	VRS (53)	VRS A (38)	VRS B (15)	p-value	VRS (13)	VRS A (8)	VRS B (5)
Favorable	21 (8,3)	10 (6,5)	11 (11,2)	0,19	20 (18,9)	17 (23,0)	3 (9,4)	0,11	18 (21,4)	8 (18,6)	10 (24,4)	0,52	18 (30,0)	9 (22,0)	9 (47,4)	0,046	16 (30,2)	10 (26,3)	6 (40,0)	0,34	8 (61,5)	4 (50,0)	4 (80,0)
Hospitalisation	231 (91,7)	144 (93,5)	87 (88,8)	0,19	86 (81,1)	57 (77,0)	29 (90,6)	0,11	65 (77,4)	34 (79,1)	31 (75,6)	0,70	42 (70,0)	32 (78,0)	10 (52,6)	0,046	37 (69,8)	28 (73,7)	9 (60,0)	0,34	5 (38,5)	4 (50,0)	1 (20,0)
Transfert en soins intensifs-réa	53 (21,0)	35 (22,7)	18 (18,4)	0,41	3 (2,8)	2 (2,7)	1 (3,1)	1	4 (4,8)	2 (4,7)	2 (4,9)	1	3 (5,0)	2 (4,9)	1 (5,3)	1	1 (1,9)	1 (2,6)	0	1	2 (15,4)	1 (20,0)	1 (20,0)
Décès	0	0	0	1	0	0	0	1	1 (1,2)	1 (2,3)	0	1	0	0	0	1	1 (1,9)	1 (2,6)	0	1	0	0	0
Durée d'hospitalisation moyenne (en jours)	6,690	6,708	6,663	0,95	5,245	4,892	6,062	0,09	5,024	4,953	5,098	0,84	3,683	4,073	2,842	0,20	4,207	4,079	4,533	0,76	4,538	5,125	3,600

Tableau 30 : Infections à VRS et évolution des patients de la population hospitalière

Evolution No. (%)	< 4 ans				> 15 ans				15-60 ans				> 60 ans			
	VRS (550)	VRS A (346)	VRS B (204)	p-value	VRS (86)	VRS A (36)	VRS B (50)	p-value	VRS (36)	VRS A (18)	VRS B (18)	p-value	VRS (50)	VRS A (18)	VRS B (32)	p-value
Favorable	89 (16,2)	51 (14,7)	38 (18,6)	0,23	5 (5,8)	3 (8,3)	2 (4,0)	0,64	4 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,1)	1	1 (2,0)	1 (5,6)	0	0,36
Hospitalisation	460 (83,6)	294 (85,0)	166 (81,4)	0,27	81 (94,2)	33 (91,7)	48 (96,0)	0,64	32 (88,9)	16 (88,9)	16 (88,9)	1	49 (98,0)	17 (34,0)	32 (100,0)	0,36
Transfert en soins intensifs-réa	64 (11,6)	42 (12,1)	22 (10,8)	0,63	26/85 (30,6)	10/35 (28,6)	16 (32,0)	0,74	11/35 (31,4)	5/17 (29,4)	6 (33,3)	0,80	15 (30,0)	5 (27,8)	10 (31,2)	0,80
Décès	2 (0,4)	2 (0,6)	0	0,53	5 (5,8)	3 (8,3)	2 (4,0)	0,64	3 (8,3)	2 (11,1)	1 (5,6)	1	2 (4,0)	1 (5,6)	1 (3,1)	1
Durée d'hospitalisation moyenne (en jours)	5,607	5,512	5,607	0,55	16,291	16,028	16,480	0,91	17,361	21,444	13,278	0,23	15,520	10,611	18,281	0,06

➤ Analyse multivariée de l'évolution chez les moins de 4 ans : 548 patients inclus :

Paramètres non significatifs : sexe ($p=0,78$), transfert en soins intensifs-réanimation ($p=0,61$), évolution favorable ($p=0,15$), âge ($p=0,12$).

Aucune différence significative concernant l'évolution des patients n'est observée entre les VRS A et B chez les enfants de moins de 4 ans.

➤ Analyse multivariée de l'évolution chez les adultes (> 15 ans) : 85 patients inclus :

Paramètres non significatifs : hospitalisation (colinéarité entre A et B), sexe ($p=0,63$), transfert en soins intensifs-réanimation ($p=0,61$), décès ($p=0,60$), évolution favorable ($p=0,46$) et âge ($p=0,38$).

Aucune différence significative concernant l'évolution des patients n'est observée entre les VRS A et B chez les adultes.

• **Traitement :**

➤ Traitement médicamenteux :

Chez les patients de moins de 4 ans, les traitements médicamenteux les plus souvent reçus sont les antibiotiques (49,36%), les beta-2-adrénergiques (37,89%), les corticoïdes (35,15%) et l'adrénaline en aérosol (18,03%).

Chez les adultes (> 15 ans), les traitements les plus souvent utilisés sont les antibiotiques (87,21%) suivis par les beta-2-adrénergiques (27,91%), les corticoïdes (24,42%) et l'oséltamivir (15,12%).

On constate une augmentation de l'usage des antibiotiques avec l'âge, en pédiatrie leur usage augmente jusqu'à un pic de 65% chez les 1-2 ans pour ensuite se stabiliser à un taux de 60% chez les 2-15 ans et augmenter de nouveau à l'âge adulte avec un usage maximal chez les plus de 60 ans (90%). L'usage de l'oséltamivir a tendance également à augmenter avec l'âge avec un usage maximal dans la population adulte (15,12%). Les immunoglobulines IV sont majoritairement utilisées chez les 5-60 ans, la ribavirine est utilisée principalement chez les 15-60 ans et dans une moindre mesure chez les plus de 60 ans.

Peu de patients bénéficient du Palivizumab parmi les moins de deux ans (moins de 2%).

L'usage des beta-2-adrénergiques augmente avec l'âge en pédiatrie avec une utilisation maximale chez les 1-2 ans (71,67%) puis une diminution jusqu'à 60 ans avec un usage plus important de nouveau au-delà. L'usage des corticoïdes suit le même schéma avec une ascension pour un maximal chez les 1-2 ans (50%) puis une diminution pour atteindre un seuil d'environ 25% demeurant stable chez les adultes.

L'usage de l'adrénaline en aérosol se limite essentiellement à la première année de vie avec un usage maximal chez les moins de 3 mois (27,49%).

➤ Traitement médicamenteux et VRS type A et type B :

En pédiatrie, certains traitements médicamenteux semblent plus fréquemment utilisés chez les patients atteints par le type A (antibiotiques, oséltamivir, corticoïdes) dans quasiment toutes les tranches d'âges. On observe également que les patients sous prophylaxie par Palivizumab sont tous infectés par le VRS A. L'usage de l'adrénaline en aérosol et des beta-2-adrénergiques ne diffère pas

entre les deux sous types viraux. Parmi ces observations, seul l'usage des antibiotiques diffère significativement chez les moins de 4 ans ($p=0,02$).

Chez les adultes, l'usage de l'oséltamivir semble plus important chez les patients atteints par le sous-type B (20% vs 8,33%). L'usage des beta-2 adrénrgiques est plus important chez les patients atteints par le VRS A (33,33% vs 24%) et l'usage des autres médicaments ne diffère pas. Aucune de ces observations n'est cependant statistiquement significative.

➤ Traitement non médicamenteux :

En pédiatrie, une part importante des enfants de moins de 4 ans reçoit une aide alimentaire par sonde naso-gastrique (43,17%) et environ un quart des patients a besoin d'une hydratation intra-veineuse (24,59%). L'usage de la sonde naso-gastrique concerne essentiellement les enfants de moins d'un an, surtout ceux de moins de 6 mois avec un usage maximal chez les moins de 3 mois (61,75%). L'usage de l'hydratation intra-veineuse est stable en pédiatrie et concerne environ un quart des patients avec une utilisation plus fréquente (35%) chez les 1-2 ans. Chez les adultes elle est moins fréquente et utilisée chez moins de 10% des patients.

L'usage du support respiratoire dans la prise en charge est fréquent chez les plus de 60 ans, concernant les trois quarts des patients (75,51%), mais aussi en pédiatrie chez les moins de 4 ans (40,36%). L'utilisation du support respiratoire oscille entre 30 et 55% des patients selon l'âge en pédiatrie avec une diminution à partir de 5 ans et de nouveau une augmentation à l'âge adulte. Le support respiratoire est rarement invasif en pédiatrie (3,18% des supports respiratoires chez les moins de 4 ans) alors qu'il concerne plus de 20% des supports respiratoires de l'adulte. Chez ces derniers, les 15-60 ans reçoivent moins de support respiratoire (45,71%) mais celui-ci est invasif dans 37,50% des cas.

➤ Traitement non médicamenteux et VRS type A et type B :

En pédiatrie, chez les moins de 4 ans, l'usage de la sonde naso-gastrique ne diffère pas entre les types A et type B (43,19% vs 43,14%) de même que l'hydratation intra-veineuse (25,22% vs 23,53%). Par contre, les patients positifs pour le VRS A reçoivent plus fréquemment un support respiratoire (42,77% vs 36,27%) mais il ne semble pas y avoir de différence concernant le nombre de patients intubés (1,16% vs 1,48%).

Chez les adultes (> 15 ans), l'usage d'une assistance respiratoire est retrouvé majoritairement avec le type B (65,31% vs 60%) et c'est le nombre de patients intubés qui diffère le plus (18% vs 5,56%).

Toutefois aucune différence significative concernant les traitements non médicamenteux n'est mise en évidence dans l'ensemble des tranches d'âges.

Tableau 31 : Infections à VRS et traitement des patients de 0 à 15 ans

Traitement No. (%)	0-3 mois				3-6 mois				6-12 mois				1-2 ans				2-5 ans				5-15 ans		
	VRS (251)	VRS A (153)	VRS B (98)	p-value	VRS (106)	VRS A (74)	VRS B (32)	p-value	VRS (84)	VRS A (43)	VRS B (41)	p-value	VRS (60)	VRS A (41)	VRS B (19)	p-value	VRS (53)	VRS A (38)	VRS B (15)	p-value	VRS (13)	VRS A (8)	VRS B (5)
Antibiotiques	107 (42,6)	64 (41,8)	43 (43,9)	0,75	48 (45,3)	37 (50,0)	11 (34,4)	0,14	49 (58,3)	29 (67,4)	20 (48,8)	0,08	39 (65,0)	30 (73,2)	9 (47,4)	0,05	32 (60,4)	26 (68,4)	6 (40,0)	0,06	8 (61,5)	5 (62,5)	3 (60)
Tamiflu	5 (2,0)	4 (2,6)	1 (1,0)	0,65	1 (0,9)	1 (1,4)	0	1	7 (8,3)	5 (11,6)	2 (4,9)	0,43	4 (6,7)	4 (9,8)	0	0,30	5 (9,4)	3 (7,9)	2 (13,3)	0,61	1 (7,7)	1 (12,5)	0
Immuglobulines IV	1 (0,4)	1 (0,7)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1 (1,9)	1 (2,6)	0	1	2 (15,4)	2 (25,0)	0
Ribavirine	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Palivizumab	1 (0,4)	1 (0,7)	0	1	3 (2,8)	3 (4,1)	0	0,55	1 (1,2)	1 (2,3)	0	1	1 (1,7)	1 (2,4)	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Beta 2 adrénergiques	30 (12,0)	17 (11,1)	13 (13,3)	0,61	57 (53,8)	40 (54,0)	17 (53,1)	0,93	53 (63,1)	26 (60,5)	27 (65,9)	0,61	43 (71,7)	32 (78,0)	11 (57,9)	0,11	25 (47,2)	19 (50,0)	6 (40,0)	0,51	4 (30,8)	1 (12,5)	3
Antileucotriènes	1 (0,4)	1 (0,7)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	3 (5,0)	3 (7,3)	0	0,54	2 (5,7)	1 (5,3)	1 (6,7)	1	0	0	0
Anticholinergiques	1 (0,4)	0	1 (1,0)	0,39	2 (1,9)	1 (1,4)	1 (3,1)	0,51	5 (6,0)	4 (9,3)	1 (2,4)	0,36	6 (10,0)	5 (12,2)	1 (5,3)	0,65	3 (5,7)	2 (5,3)	1 (6,7)	1	1 (7,7)	0	1 (20)
Corticoïdes	59 (23,5)	34 (22,2)	25 (25,5)	0,55	40 (37,7)	30 (40,5)	10 (31,2)	0,36	39 (46,4)	22 (51,2)	17 (41,5)	0,37	30 (50,0)	22 (53,7)	8 (42,1)	0,41	25 (47,2)	21 (55,3)	4 (26,7)	0,07	3 (23,1)	2 (25,0)	1 (20)
Adrénaline (aérosol)	69 (27,5)	43 (28,1)	26 (26,5)	0,79	17 (16,0)	13 (17,6)	4 (12,5)	0,58	11 (13,1)	5 (11,6)	6 (14,6)	0,68	0	0	0	1	2 (3,8)	1 (2,6)	1 (6,7)	0,49	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (20)
Sonde nasogastrique	155 (61,8)	97 (63,4)	58 (59,2)	0,50	58 (54,7)	38 (51,4)	20 (62,5)	0,29	22 (26,2)	12 (27,9)	10 (24,4)	0,71	2 (3,3)	2 (4,9)	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Hydratation IV	59 (23,5)	35 (22,9)	24 (24,5)	0,77	20 (18,9)	16 (21,6)	4 (12,5)	0,42	21 (25,0)	9 (20,9)	12 (29,3)	0,38	21 (35,0)	16 (39,0)	5 (26,3)	0,34	15 (28,3)	12 (31,6)	3 (20,0)	0,51	3 (23,1)	3 (37,5)	0
Support respiratoire	99/25 2 (39,3)	62/15 4 (40,3)	37 (37,8)	0,69	37 (34,9)	27 (36,5)	10 (31,2)	0,60	46 (54,8)	26 (60,5)	20 (48,8)	0,28	19 (31,7)	16 (39,0)	3 (15,8)	0,08	21 (39,6)	17 (44,7)	4 (26,7)	0,35	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (20)
Sup respi Invasif	4/250 (1,6)	2 (1,3)	2/97 (2,1)	0,64	0	0	0	1	2 (2,4)	1 (2,3)	1 (2,4)	1	0	0	0	1	1 (1,9)	1 (2,6)	0	1	1 (7,7)	0	1 (20)
Sup respi non invasif	93/25 0 (37,2)	59 (38,6)	34/97 (35,1)	0,58	37 (34,9)	27 (36,5)	10 (31,2)	0,60	44 (52,4)	25 (58,1)	19 (46,4)	0,28	19 (31,7)	16 (39,0)	3 (15,8)	0,08	20 (37,7)	16 (42,1)	4 (26,7)	0,36	1 (7,7)	1 (12,5)	0

Tableau 32 : Infections à VRS et traitement des patients de la population hospitalière

Traitement No. (%)	< 4 ans				> 15 ans				15-60 ans				> 60 ans			
	VRS (549)	VRS A (345)	VRS B (204)	p-value	VRS (86)	VRS A (36)	VRS B (50)	p-value	VRS (36)	VRS A (18)	VRS B (18)	p-value	VRS (50)	VRS A (18)	VRS B (32)	p-value
Antibiotiques	271 (49,4)	183 (53,0)	88 (43,1)	0,025	75 (87,2)	31 (86,1)	44 (88,0)	1	30 (83,3)	15 (83,3)	15 (83,3)	1	45 (90,0)	16 (88,9)	29 (90,6)	1
Tamiflu	22 (4,0)	17 (4,9)	5 (2,5)	0,15	13 (15,1)	3 (8,3)	10 (20,0)	0,22	6 (16,7)	1 (5,6)	5 (27,8)	0,18	7 (14,0)	2 (11,1)	5 (15,6)	1
Immunoglobulines IV	2 (0,4)	2 (0,6)	0	0,53	6 (7,0)	2 (5,6)	4 (8,0)	1	4 (11,1)	2 (11,1)	2 (11,1)	1	2 (4,00)	0	2 (6,2)	0,53
Ribavirine	0	0	0	1	6 (7,0)	3 (8,3)	3 (6,0)	0,69	4 (11,1)	3 (16,7)	1 (5,6)	0,60	2 (4,00)	0	2 (6,2)	0,53
Palivizumab	6 (1,1)	6 (1,7)	0	0,09	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Beta 2 adrénergiques	208 (37,9)	134 (38,8)	74 (36,3)	0,55	24 (27,9)	12 (33,3)	12 (24,0)	0,34	6 (16,7)	3 (16,7)	3 (16,7)	1	18 (36,0)	9 (50,0)	9 (28,1)	0,14
Antileucotriènes	7 (1,3)	6 (1,7)	1 (0,5)	0,27	1 (1,2)	0	1 (2,0)	1	1 (2,8)	0	1 (5,6)	1	0	0	0	1
Anticholinergiques	17 (3,1)	12 (3,5)	5 (2,5)	0,50	12 (14,0)	7 (19,4)	5 (10,0)	0,21	2 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	1	10 (20,0)	6 (33,3)	4 (12,5)	0,14
Corticoïdes	193 (35,1)	129 (37,4)	64 (31,4)	0,15	21 (24,4)	10 (27,8)	11 (22,0)	0,54	9 (25,0)	6 (33,3)	3 (16,7)	0,44	12 (24,0)	4 (22,2)	8 (25,0)	1
Adrénaline (aérosol)	99 (18,0)	62 (18,0)	37 (18,1)	0,96	2 (2,3)	0	2 (4,0)	0,51	/	/	/	/	/	/	/	/
Sonde naso-gastrique	237 (43,2)	149 (43,2)	88 (43,1)	0,99	3 (3,5)	1 (2,8)	2 (4,0)	1	/	/	/	/	/	/	/	/
Hydratation IV	135 (24,6)	87 (25,2)	48 (23,5)	0,66	8 (9,3)	3 (8,3)	5 (10,0)	1	3 (8,3)	2 (11,1)	1 (5,6)	1	5 (10,0)	1 (5,6)	4 (12,5)	0,64
Support respiratoire	222/550 (40,4)	148/346 (42,8)	74 (36,3)	0,13	53/84 (63,1)	21/35 (60,0)	32/49 (65,3)	0,62	16/35 (45,7)	7/17 (41,2)	9 (50,0)	0,74	37/49 (75,5)	14 (77,8)	23/31 (74,2)	1
Sup respi Invasif	7/548 (1,3)	4 (1,2)	3/203 (1,5)	0,71	11/82 (13,4)	2/33 (6,1)	9/49 (18,4)	0,19	6/35 (17,1)	2/17 (11,8)	4 (22,2)	0,66	5/48 (10,4)	0/17	5/31 (16,1)	0,15
Sup respi non invasif	213/548 (38,9)	143 (41,4)	70/203 (34,5)	0,11	40/82 (48,8)	17/33 (51,5)	23/49 (46,9)	0,68	9/35 (25,7)	4/17 (23,5)	5 (27,8)	1	31/48 (64,6)	13/17 (76,5)	18/31 (58,1)	0,34

➤ Analyse multivariée du traitement chez les moins de 4 ans : 539 patients inclus :

Paramètres non significatifs : sexe (p=0,84), adrénaline (aérosol) (p=0,80), corticoïdes (p=0,65), beta-2-adrénergiques (p=0,68), hydratation IV (p=0,65), anticholinergiques (p=0,58), sonde naso-gastrique (p=0,52), antileucotriène (p=0,35), oséltamivir (p=0,37), support respiratoire invasif (p=0,30), âge (p=0,18), support respiratoire (p=0,17), traitement (p=0,18).

L'analyse multivariée confirme la différence observée concernant l'usage des antibiotiques qui sont plus fréquemment utilisés chez les patients infectés avec le VRS A.

Tableau 33 : Analyse multivariée finale du traitement chez les enfants de moins de 4 ans

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Antibiotiques	0,704	0,126	-1,96	0,050	0,496 – 1,000

➤ Analyse multivariée du traitement chez les adultes (> 15 ans) : 79 patients inclus :

Paramètres non significatifs : hydratation IV (p=0,95), beta-2-adrénergiques (p=0,82), support respiratoire (p=0,86), ribavirine (p=0,79), traitement (p=0,80), sexe (p=0,75), corticoïdes (p=0,61), antibiotiques (p=0,55), immunoglobulines IV (p=0,45), sonde naso-gastrique (p=0,33), oséltamivir (p=0,13), âge (p=0,13), support respiratoire invasif (p=0,19), anticholinergiques (p=0,21).

Aucune différence significative n'est observée concernant la prise en charge des patients adultes infectés par les VRS A et B.

• **Co-infections :**

Chez 94,51% des patients, aucun autre pathogène respiratoire potentiel n'a été retrouvé au niveau des voies respiratoires, qu'il soit bactérien, viral ou fongique.

Chez 5,98% des patients, un pathogène potentiellement responsable d'une infection respiratoire a été détecté :

- Pour 4,27% des patients, le pathogène est bactérien : 6 *Streptococcus pneumoniae*, 6 *Haemophilus influenzae*, 5 *Staphylococcus aureus*, 5 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *Enterobacter cloacae*, 2 *Escherichia coli*, 2 *Bordetella* (coqueluche), 2 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Flavobacterium meningosepticum*, 1 *Pseudomonas alcaligenes*, 1 *Enterobacter aerogenes*, 1 *Branhamella catarrhalis*, 1 *Staphylococcus epidermidis*, 1 *Staphylococcus haemolyticus*, 1 *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Pour 1,22% des patients, le pathogène est viral : 3 HSV-1, 2 EBV et 2 CMV.
- Pour 1,07% des patients, le pathogène est fongique : 3 *Aspergillus fumigatus*, 2 *Pneumocystis jirovecii*, 1 *Aspergillus terreus*, 1 *Aspergillus niger*, 1 *Aspergillus sp*, 1 *Candida albicans*.

Tableau 34 : Infections respiratoires à VRS et co-infections

Type de co-infection	Co-infection respiratoire (%)
Bactérienne	4,28
Virale	0,92
Fongique	1,07
Absence de co-infection	94,80

- **Prélèvements reçus au laboratoire :**

La grande majorité des prélèvements sur lequel le VRS a été isolé sont des prélèvements respiratoires. Il faut noter qu'un patient avait la PCR positive à VRS sur le LCR en plus d'un prélèvement respiratoire. La plupart des prélèvements respiratoires reçus sont des écouvillonnages naso-pharyngés (97,6%) suivi par les LBA (1,7%) et beaucoup plus rarement les prélèvements de gorge (0,3%), expectoration (0,2%) et aspiration trachéale (0,2%).

Tableau 35 : Echantillons positifs à VRS et types de prélèvements

Type de prélèvements	Nombre de prélèvements
Aspiration trachéale	1 (0,2%)
Cutanéo-muqueux	1 (0,2%)
Expectoration	1 (0,2%)
Gorge	2 (0,3%)
Lavage broncho-alvéolaire (LBA)	11 (1,7%)
Naso-pharyngé	638 (97,6%)

4.3.2. Les infections graves à VRS

- **Critères retenus pour la définition des infections graves à VRS :**

- **Critères non HAS¹ :** 1 ou plusieurs critères suffisent à classer les patients dans cette catégorie :
 - Décès
 - Décompensation d'organe
 - Ventilation invasive
 - Hospitalisation dans les services de réanimation-soins intensifs
- **Critères HAS² :** Bronchiolites graves en pédiatrie chez les moins de 12 mois : critères de l'HAS : 1 ou plusieurs critères suffisent à classer les patients dans cette catégorie : (n=188 patients avec les 3 critères évaluable)
 - SpO₂% à l'éveil en air ambiant < 90% ou cyanose
 - Fréquence respiratoire ≥ 70/min ou < 30/min ou apnée

¹ Critères que nous avons définis arbitrairement avec des paramètres utilisés dans la littérature pour évaluer la gravité des infections à VRS [90].

² Critères HAS incomplets car certains des critères n'ont pu être recueillis [66].

- Réduction importante ou refus d'alimentation : évaluée par l'usage d'une sonde nasogastrique ou d'une alimentation parentérale

- **Infections graves à VRS par tranches d'âges :**

Le nombre de cas d'infections graves selon les critères non HAS est maximal chez les plus de 60 ans et concerne 84% des patients, viennent ensuite les 15-60 ans (55,56%) et pour finir les moins de 4 ans (37,27%). En pédiatrie, les tranches d'âges où les effectifs de patients graves sont les plus importants sont les 6-12 mois (46,43%) et les moins de 3 mois (37,70%) pour un taux oscillant entre 28% et 47% chez les moins de 5 ans avec une diminution chez les 5-15 ans (15,38%).

Si l'on se base sur les critères HAS définissant une bronchiolite grave chez les enfants de moins d'un an, on observe une diminution du nombre de cas graves durant la première année de vie. Ce sont les enfants de moins de 3 mois qui présentent le taux maximal (80,36%) d'infections graves. Chez les enfants de moins de 4 ans, 1 patient sur 10 (10,38%) présente une désaturation inférieure à 90% avec un taux stable compris entre 10 et 16% selon l'âge. 1 enfant sur 5 de moins de 4 ans (20,99%) présente une hypoventilation avec une tendance à la diminution de cette hypoventilation avec l'âge.

➤ Infections graves et VRS type A et type B :

Selon les critères non HAS, nous observons plus de cas graves lors d'une infection avec le VRS A dans l'ensemble des tranches d'âges pédiatriques hormis les 5-15 ans. Toutefois cette observation n'est jamais significative en analyse bivariée. Au contraire, selon les critères HAS, chez les enfants de moins d'un an, il semble y avoir plus de cas graves avec le VRS B (78,08%) qu'avec le VRS A (73,91%) mais là encore cette observation n'est pas significative.

Concernant, la diminution de la SpO₂ (< 90%), elle est significativement plus fréquente chez les moins de 3 mois infectés par le VRS B (p=0,005). Cette observation n'est cependant pas retrouvée dans les autres tranches d'âges.

En pédiatrie, l'hypoventilation (fréquence respiratoire < 30/min) semble constamment plus fréquente avec le VRS B dans l'ensemble des tranches d'âges. Chez les enfants de moins de 4 ans le nombre d'hypoventilation est significativement plus élevé chez les patients infectés par le VRS B (p=0,04).

Chez les adultes nous n'observons pas de différence du nombre de cas graves en fonction du virus retrouvé même si chez les plus de 60 ans il y a un peu plus de cas graves avec le VRS A (88,89% vs 81,25%) aucun résultat n'est significatif.

Tableau 36 : Infections graves à VRS chez les patients de 0 à 15 ans

Infections graves No. (%)	0-3 mois				3-6 mois				6-12 mois				1-2 ans				2-5 ans				5-15 ans		
	VRS	VRS A	VRS B	p-value	VRS	VRS A	VRS B	P-value	VRS	VRS A	VRS B	P-value	VRS	VRS A	VRS B	P-value	VRS	VRS A	VRS B	P-value	VRS	VRS A	VRS B
Critères non HAS	95/25 2 (37,7)	60/15 4 (39,0)	35/98 (35,7)	0,60	35/10 6 (33,0)	26/74 (35,1)	9/32 (28,1)	0,48	39/84 (46,4)	22/43 (51,2)	17/41 (41,5)	0,37	17/60 (28,3)	14/41 (34,1)	3/19 (15,8)	0,22	19/53 (35,8)	15/38 (39,5)	4/15 (26,7)	0,53	2/13 (15,4)	1/8 (12,5)	1/5 (20,0)
Critères HAS	90/11 2 (80,4)	51/65 (78,5)	39/47 (83,0)	0,55	32/44 (72,7)	22/32 (68,7)	10/12 (83,3)	0,46	20/32 (62,5)	12/18 (66,7)	8/14 (57,1)	0,58	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
SpO₂ < 90%	16/15 8 (10,1)	8/126 (6,3)	8/32 (25,0)	0,005	9/89 (10,1)	7/63 (11,1)	2/26 (7,7)	1	10/63 (15,9)	7/34 (20,6)	3/29 (10,3)	0,58	6/44 (13,6)	6/30 (20,0)	0/14	0,15	5/43 (11,6)	4/33 (12,1)	1/10 (0,1)	1	/	/	/
Fréquence respi < 30/min	31/13 5 (23,0)	15/81 (18,5)	16/54 (29,6)	0,13	9/50 (18,0)	6/36 (16,7)	3/14 (21,4)	0,70	7/48 (14,6)	3/30 (10,0)	4/18 (22,2)	0,40	3/23 (13,0)	2/18 (11,1)	1/5 (20,0)	0,54	6/18 (33,3)	3/12 (25,0)	3/6 (0,50)	0,34	/	/	/
Fréquence respi ≥ 70/min	1/135 (0,7)	0	1/54 (1,9)	0,40	1/50 (2,0)	1/36 (2,8)	0	1,00	1/48 (2,1)	1/30 (3,3)	0	1	2/23 (8,7)	2/18 (11,1)	0	1	1/18 (5,6)	1/12 (8,3)	0	1	/	/	/

Tableau 37 : Infections graves à VRS dans la population hospitalière

Infections graves No. (%)	< 4 ans				> 15 ans				15-60 ans				> 60 ans			
	VRS	VRS A	VRS B	p-value	VRS (86)	VRS A (36)	VRS B (50)	p-value	VRS (36)	VRS A (18)	VRS B (18)	p-value	VRS (50)	VRS A (18)	VRS B (32)	p-value
Critères non HAS	205/550 (37,3)	137/346 (39,6)	68/204 (33,3)	0,14	62 (72,1)	26 (72,2)	36 (72,0)	0,98	20 (55,6)	10 (55,6)	10 (55,6)	1	42 (84,0)	16 (88,9)	26 (81,2)	0,69
Critères HAS (< 1 an)	142/188 (75,5)	85/115 (73,9)	57/73 (78,1)	0,52	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
SpO₂ < 90%	46/443 (10,4)	32/282 (11,3)	14/161 (8,7)	0,38	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Fréquence respi < 30/min	55/262 (21,0)	28/165 (17,0)	27/97 (27,8)	0,037	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Fréquence respi ≥ 70/min	4/262 (1,5)	3/165 (1,8)	1/97 (1,0)	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

- Régression logistique du nombre de cas graves par tranches d'âges (critères non HAS) : 654 patients inclus :

Nous avons réalisé une régression logistique afin de comparer le nombre de cas graves entre les tranches d'âges. Le nombre de cas graves ne diffère pas selon l'âge hormis chez les adultes où leur taux est significativement plus élevé.

Tableau 38 : Régression logistique des cas graves (critères non HAS) de VRS par tranches d'âges (tranche référente : 0-3 mois)

Infections graves (Non HAS)	Odds Ratio	Erreur standard	Z	P> z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
3-6 mois	0,815	0,199	-0,84	0,40	0,505 – 1,314
6-12 mois	1,432	0,364	1,41	0,16	0,870 – 2,359
1-2 ans	0,653	0,206	-1,35	0,18	0,353 – 1,210
2-5 ans	0,924	0,290	-0,25	0,80	0,499 – 1,711
5-15 ans	0,300	0,234	-1,54	0,12	0,065 – 1,385
> 15 ans	4,269	1,167	5,31	< 0,01	2,499 – 7,294

Les analyses bivariées du nombre de cas graves entre les infections par VRS A et B n'étant pas significatives, nous n'avons pas réalisé d'analyse multivariée.

- **Caractéristiques des infections graves et facteurs de risque d'infection grave :**

- Caractéristiques cliniques et paracliniques des infections graves à VRS :

En pédiatrie, chez les moins de 4 ans, les caractéristiques cliniques et paracliniques associées à une infection grave en analyse bivariée sont : la fièvre, la dyspnée, la polypnée, les troubles digestifs, les bronchospasmes, les signes de lutte, la cyanose, les apnées et la durée d'hospitalisation.

Chez les adultes, les caractéristiques cliniques et paracliniques associées à une infection grave en analyse bivariée sont : la dyspnée, les bronchospasmes, les troubles cardiaques, une CRP et une durée d'hospitalisation élevées.

- Facteurs de risque d'infection grave à VRS :

Les facteurs de risque d'infection grave à VRS, retrouvés en analyse bivariée chez les moins de 4 ans sont : le tabagisme passif, l'atopie familiale et la prématurité.

Les facteurs de risque d'infection grave à VRS retrouvés chez les adultes en analyse bivariée sont : le tabagisme passif, l'alcoolisme, la BPCO, la présence d'une pathologie respiratoire.

Tableau 39 : Caractéristiques et comorbidités des patients associées aux infections graves à VRS

Caractéristiques et comorbidités No. (%)	< 1 an						< 4 ans			> 15 ans		
	Infections graves (critères non HAS) (169)	Infections non graves (critères non HAS) (273)	p	Infections graves (critères HAS) (142)	Infections non graves (critères HAS) (46)	p	Infections graves (critères non HAS) (205)	Infections non graves (critères non HAS) (345)	p	Infections graves (critères non HAS) (62)	Infections non graves (critères non HAS) (24)	p
Homme	86 (50,9)	150 (54,9)	0,41	78 (54,9)	23 (50,0)	0,56	97 (47,3)	188 (54,5)	0,10	35 (56,5)	8 (33,3)	0,05
Femme	83 (49,1)	123 (45,1)	0,15	64 (45,1)	23 (50,0)	0,56	108 (52,7)	157 (45,5)	0,10	27 (43,5)	16 (66,7)	0,05
Âge moyen	3,73	3,37		2,985	4,097		8,01	7,611		66,508	55,982	
Tabagisme actif	/	/	/	/	/	/	/	/	/	19 (30,6)	0	<0,01
Tabagisme passif	32 (18,9)	34/270 (12,6)	0,07	27 (19,0)	3 (6,5)	0,06	41 (20,0)	34/341 (10,0)	<0,01	/	/	/
Tabagisme sevré	/	/	/	/	/	/	/	/	/	11 (17,7)	7 (29,2)	0,24
Alcoolisme	/	/	/	/	/	/	/	/	/	11 (17,7)	0	0,03
Atopie familiale	54 (32,0)	71/270 (26,3)	0,20	51 (35,9)	11 (23,9)	0,13	68 (33,2)	83/341 (24,3)	0,02	/	/	/
Asthme	4 (3,7)	3/270 (1,1)	0,44	1 (0,7)	0	1,00	18 (8,8)	17/341 (5,0)	0,08	1 (1,6)	0	1,00
Atopie personnelle	9 (5,3)	9/270 (3,3)	0,31	7 (4,9)	1 (2,2)	0,48	14 (6,8)	17/341 (5,0)	0,37	8 (12,9)	4 (16,7)	0,73
Antécédent de bronchiolite	22 (13,0)	30/270 (11,1)	0,52	15 (10,6)	6 (13,0)	0,64	37 (18,0)	48/341 (14,1)	0,21	/	/	/
Prématurité (< 37 SA)	25 (14,8)	24/270 (8,9)	0,06	12 (8,4)	3 (6,5)	1,00	30 (14,6)	30/341 (8,8)	0,03	/	/	/
Néoplasie	0	0	1,00	0	0	1,00	0	3/341 (0,9)	0,29	21 (33,9)	15 (62,5)	0,02
Néoplasie évolutive	0	0	1,00	0	0	1,00	0	2/341 (0,6)	0,53	13/59 (22,0)	6/21 (28,6)	0,56
Insuffisance respiratoire chronique	0	0	1,00	0	0	1,00	0	0	1,00	13 (21,0)	1 (4,2)	0,10
BPCO	/	/	/	/	/	/	/	/	/	18/58 (31,0)	1 (4,2)	0,01
MMH	2 (1,2)	2/270 (0,7)	0,64	1 (0,7)	0	1,00	3 (1,5)	3/341 (0,9)	0,68	/	/	/
Pathologie respiratoire autre	9 (5,3)	2/270 (0,7)	<0,01	2 (1,4)	0	1,00	10 (4,9)	9/341 (2,6)	0,17	25 (40,3)	4 (16,7)	0,04

Diabète de type 2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12 (19,4)	2 (8,3)	0,33
Chimio	0	0	1,00	0	0	1,00	0	1/341 (0,3)	1,00	9/60 (15,0)	8 (33,3)	0,07
Immunosuppresseur	0	0	1,00	0	0	1,00	0	1/341 (0,3)	1,00	13/61 (21,3)	9 (37,5)	0,17
Greffe	0	0	1,00	0	0	1,00	0	0	1,00	11 (17,7)	11 (45,8)	0,01
Autre facteur d'immunodépression	0	2/270 (2,7)	0,52	0	1 (2,2)	0,24	0	7/341 (2,1)	0,05	1 (1,6)	4 (16,7)	0,02
Cardiopathie	10 (5,9)	11/270 (4,1)	0,38	6 (4,2)	3 (6,5)	0,69	12 (5,9)	16/341 (4,7)	0,55	27 (43,6)	5 (20,8)	0,08
Obésité	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12 (19,4)	3 (12,5)	0,54
Autre ATCD notoires	7 (4,1)	10/270 (3,7)	0,88	5 (3,5)	0	0,34	12 (5,9)	14/341 (4,1)	0,35	29 (46,8)	7 (29,2)	0,14
Terrain à risque et comorbidités	100 (59,2)	123/270 (45,6)	<0,01	76 (53,5)	20 (43,5)	0,31	127/205 (62,0)	168/341 (4,3)	<0,01	62 (100,0)	24 (100,0)	1,00

Tableau 40 : Eléments cliniques et paracliniques des patients associés aux infections graves à VRS

Clinique et paraclinique No. (%)	< 1 an						< 4 ans			> 15 ans		
	Infections graves (critères non HAS) (169)	Infections non graves (critères non HAS) (273)	p	Infections graves (critères HAS) (142)	Infections non graves (critères HAS) (46)	p	Infections graves (critères non HAS) (205)	Infections non graves (critères non HAS) (345)	p	Infections graves (critères non HAS) (62)	Infections non graves (critères non HAS) (24)	p
Fièvre (> 38°C)	90/168 (53,6)	113/270 (41,9)	0,02	76 (53,5)	23 (50,0)	0,68	124/204 (60,8)	168/341 (49,3)	<0,01	34/59 (57,6)	14/23 (60,9)	0,79
Toux	139/167 (83,2)	219/271 (80,8)	0,52	119 (83,8)	41 (89,1)	0,38	173/203 (85,2)	279/343 (81,3)	0,25	34/60 (56,7)	13/23 (56,5)	0,99
Expectoration	35/167 (21,0)	48/270 (17,8)	0,41	24/141 (17,0)	11 (23,9)	0,30	45/203 (22,2)	74/340 (21,8)	0,91	28/60 (46,7)	8/23 (34,8)	0,33
Dyspnée	51/167 (30,5)	43/270 (15,9)	<0,01	34/141 (24,1)	14 (30,4)	0,39	72/203 (35,5)	52/340 (15,3)	<0,01	37/60 (61,7)	6/23 (26,1)	<0,01
Polypnée	76/167 (45,5)	75/271 (27,7)	<0,01	56 (39,4)	15 (32,6)	0,41	97/203 (47,8)	89/341 (26,1)	<0,01	11/60 (18,3)	1/23 (4,3)	0,16
Rhinite	75/167 (44,9)	105/271 (38,7)	0,20	63 (44,4)	18 (39,1)	0,53	84/203 (41,4)	137/341 (40,2)	0,78	2/60 (3,3)	2/23 (8,7)	0,31
Pharyngite	71/167 (42,5)	132/271 (48,7)	0,21	64 (45,1)	22 (47,8)	0,74	92/203 (45,3)	167/341 (49,0)	0,41	2/60 (3,3)	2/23 (8,7)	0,31
Sinusite	0	0	1,00	0	0	1,00	0	0	1,00	3/60 (5,0)	2/23 (8,7)	0,61
Otite	13/167 (7,8)	24/271 (8,9)	0,69	11 (7,7)	7 (15,2)	0,15	19/203 (9,4)	33/341 (9,7)	0,90	0	0	1,00
Troubles digestifs	64/168 (38,1)	60/271 (22,1)	<0,01	49 (34,5)	16 (34,8)	0,97	74/204 (36,3)	82/341 (24,0)	<0,01	9/60 (15,0)	2/23 (8,7)	0,72
Bronchospasme	33/167 (19,8)	32/270 (11,9)	0,02	25 (17,6)	7 (15,2)	0,71	39/203 (19,2)	39/341 (11,4)	0,01	18/60 (30,0)	0	<0,01
Signes de lutte	159 (94,1)	183/272 (67,3)	<0,01	124 (87,3)	33 (71,7)	0,01	191 (93,2)	210/344 (61,0)	<0,01	11/60 (18,3)	1/23 (4,3)	0,16
Cyanose	21/167 (12,6)	12/271 (4,4)	<0,01	10 (7,0)	0	0,12	22/203 (10,8)	13/341 (3,8)	<0,01	2/60 (3,3)	0	1,00
Marbrures	51/167 (30,5)	79/271 (29,1)	0,76	50 (35,2)	10 (21,7)	0,09	55/203 (27,1)	86/341 (25,2)	0,63	8/60 (13,3)	1/23 (4,3)	0,43
Troubles cardiaques	16/167 (9,6)	13/271 (4,8)	0,05	11 (7,8)	6 (13,0)	0,37	16/203 (7,9)	18/341 (5,3)	0,22	28/60 (46,7)	1/23 (4,3)	<0,01
Apnées	7/167 (4,2)	3/271 (1,1)	0,05	2 (1,4)	0	1,00	7/203 (3,4)	3/341 (0,9)	0,04	0	0	1,000
Infection respiratoire haute	111/167 (66,5)	184/271 (67,9)	0,76	97 (68,3)	32 (69,6)	0,87	138/203 (68,0)	233/341 (68,3)	0,93	7/61 (11,5)	11/23 (47,8)	<0,01
Infection respiratoire basse	166 (98,2)	249 (91,2)	<0,01	142 (100)	43 (93,5)	0,01	202 (98,5)	298 (86,4)	<0,01	60 (96,8)	16 (66,7)	<0,01

Pas d'infection respiratoire	1 (0,6)	2 (0,7)	1,00	0	0	1,00	1 (0,5)	6 (1,7)	0,27	1 (1,6)	4 (16,7)	0,02
Antigène VRS positif	69/115 (60,0)	137/219 (62,6)	0,72	64/99 (64,6)	21/40 (52,5)	0,18	74/131 (56,5)	146/265 (55,1)	0,79	/	/	/
CRP (mg/L)	25,757	25,786	1,00	22,355	31,964	0,26	31,136	26,317	0,30	95,562	50,03	0,03
Durée d'hospitalisation moyenne (jours)	8,018	4,795	<0,01	6,725	5,109	<0,01	7,439	4,519	<0,01	19,339	8,417	<0,01

- Analyse multivariée des comorbidités chez les enfants de moins de 4 ans concernant les facteurs de risque d'infection grave non HAS : 543 patients inclus :

Paramètres non significatifs : maladie des membranes hyalines (p=0,97), âge (p=0,89), atopie personnelle (p=0,89), terrain à risque et comorbidités (p=0,68), cardiopathie (p=0,72), antécédents de bronchiolite (p=0,70), autres antécédents notoires (p=0,52), autres pathologies respiratoires (p=0,17), atopie familiale (p=0,18), asthme (p=0,10), sexe (p=0,10), prématurité (< 37 SA) (p=0,06).

Nous ne retrouvons que le tabagisme passif comme facteur de risque d'infection grave à VRS chez les moins de 4 ans.

Tableau 41 : Analyse multivariée finale des comorbidités définissant des facteurs de risque d'infection grave chez les enfants de moins de 4 ans

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Tabagisme passif	2,24	0,56	3,20	0,001	1,37 – 3,66

- Analyse multivariée des comorbidités chez les adultes (> 15 ans) concernant les facteurs de risque d'infection grave HAS : 58 patients inclus :

Paramètres non significatifs : chimiothérapie (p=0,88), immunosuppresseurs (p=0,83), diabète de type 2 (p=0,84), obésité (p=0,53), atopie personnelle (p=0,54), autres antécédents notoires (p=0,47), tabagisme sévère (p=0,28), cardiopathie (p=0,43), BPCO (p=0,29), sexe (p=0,13), greffe (p=0,18), greffe d'organe solide (p=0,30), néoplasie évolutive (p=0,31), cancer solide (p=0,52), insuffisance respiratoire chronique (p=0,18), hémopathie maligne (p=0,11).

Nous ne retrouvons que la présence d'une pathologie respiratoire (autre que la BPCO) et l'âge élevé comme facteurs de risque d'infection grave à VRS chez l'adulte.

Tableau 42 : Analyse multivariée finale des comorbidités définissant des facteurs de risque d'infection grave chez les adultes

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Autre pathologie respiratoire	4,90	3,42	2,27	0,023	1,25 – 19,27
Age	1,04	0,02	2,41	0,016	1,01 – 1,08

- Analyse multivariée des signes cliniques et infections graves chez les enfants de moins de 4 ans : 542 patients inclus :

Paramètres non significatifs : bronchospasme (p=0,86), troubles digestifs (p=0,69), sexe (p=0,44), infection respiratoire basse (p=0,37), fièvre (p=0,31), apnées (p=0,32).

Les éléments cliniques associés à une infection grave à VRS chez les moins de 4 ans sont : l'âge, la durée d'hospitalisation, les signes de lutte, la cyanose, la dyspnée et la polypnée.

Tableau 43 : Analyse multivariée finale des signes cliniques associée à une infection grave chez les enfants de moins de 4 ans

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Age	1,67	0,24	3,52	<0,01	1,26 – 2,22
Durée d'hospitalisation (jours)	1,23	0,04	6,27	<0,01	1,15 – 1,31
Signes de lutte	9,45	3,55	5,98	<0,01	4,52 – 19,72
Cyanose	5,00	2,25	3,59	<0,01	2,08 – 12,07
Dyspnée	1,72	0,41	2,29	0,02	1,08 – 2,75
Polypnée	1,83	0,39	2,83	<0,01	1,20 – 2,79

- Analyse multivariée des signes cliniques et infections graves chez les adultes de plus de 15 ans : 62 patients inclus :

Paramètres non significatifs : signes de lutte (p=0,92), dyspnée (p=0,74), âge (p=0,49), fièvre (p=0,29), polypnée (p=0,22), sexe (p=0,12).

Les éléments cliniques associés à une infection grave à VRS chez les adultes de plus de 15 ans sont : les troubles cardiaques, une infection respiratoire basse, une durée d'hospitalisation élevée.

Tableau 44 : Analyse multivariée finale des signes cliniques associés à une infection grave à VRS chez les adultes de plus de 15 ans

Paramètres	Odds ratio	Erreur standard	Z	P > z	Intervalle de confiance à 95% de l'Odds ratio
Troubles cardiaques	38,87	49,57	2,87	<0,01	3,19 – 473,41
Infection respiratoire basse	19,89	26,98	62,20	0,03	1,39 – 284,02
Durée d'hospitalisation (jours)	1,10	0,051	2,09	0,04	1,01 – 1,21

- Antigène VRS, charge virale et gravité de l'infection :

La recherche de l'antigène VRS est moins sensible que la biologie moléculaire et elle n'est positive que lorsque les charges virales sont élevées. Nous observons une relation entre le taux de positivité de l'antigène et l'évolution des patients, la proportion de patients positifs augmentant successivement chez les patients hospitalisés (58,90%) et ceux transférés en unités de soins intensifs-réanimation (73,58%) en comparaison des patients ayant une évolution favorable (40,85%). Nous ne retrouvons pas de différence concernant la positivité de l'antigène entre VRS A et VRS B (55,6% vs 55,6%, p=0,99).

Tableau 45 : Taux de positivité de l'antigène VRS selon l'évolution des patients chez les moins de 4 ans

Evolution (< 4 ans)	Positivité de l'antigène VRS (%)
Evolution favorable (n=71)	40,85 %
Hospitalisation (n=323)	58,82 %
Réanimation-soins intensifs (n=53)	73,58 %

5. Discussion

Biologie moléculaire et virus respiratoires. Notre étude souligne en premier lieu l'importance croissante des PCR multiplex respiratoires en médecine avec une tendance à l'augmentation des prescriptions de ce type d'analyse depuis plusieurs années. Ces analyses permettent en effet de par la détection d'un nombre croissant de virus et/ou de bactéries de diminuer le nombre d'infections respiratoires d'étiologies inconnues et ainsi permettre d'affiner la prise en charge thérapeutique et d'adapter les stratégies de prévention selon le virus détecté afin de limiter le nombre de contaminations. Toutefois ces techniques restent majoritairement utilisées en milieu hospitalier et peu en milieu ambulatoire au vu de leur coût et de leur complexité de mise en œuvre (nécessité de locaux et de personnels spécialisés au laboratoire). Devant l'intérêt de la mise en place de ces techniques, beaucoup de sociétés proposent maintenant des solutions adaptées aux laboratoires « généralistes ». Leur inconvénient reste un coût au test prohibitif.

Sur la période 2010-2018, nous observons une augmentation des prescriptions lors des périodes hivernales entre les semaines 51 et 8 (mi-décembre à fin février), période durant laquelle les infections virales respiratoires sont les plus fréquentes.

Les enfants de moins de 5 ans sont concernés par plus de 50% des prescriptions de PCR respiratoires et devancent de loin les autres tranches d'âges. Ces résultats ne sont pas surprenants, les tests respiratoires viraux étant réalisés plus fréquemment dans la population pédiatrique puisque ce sont les enfants et les nourrissons d'âges préscolaires qui sont les plus touchés par ces infections, celles-ci étant responsables d'une importante charge de morbidité dans cette population [139]. Cattoir et al ont mené une étude épidémiologique similaire à la nôtre en Belgique dans laquelle ils ont étudiés la distribution du VRS dans les échantillons respiratoires de laboratoires hospitaliers. La distribution de leurs prélèvements selon l'âge (< 1 an, 35% ; 1-4 ans, 29% ; 4-6 ans, 5,6% ; 6-10 ans, 4,1% ; 10-18 ans, 2,6% ; 18-40 ans, 2,9% ; 40-65 ans, 7,0% ; > 65 ans 13%) était similaire à la nôtre (< 1 an, 37% ; 1-4 ans, 12% ; 4-6 ans, 2,8% ; 6-10 ans, 2,9% ; 10-18 ans, 3,8% ; 18-40 ans, 9,83% ; 40-65 ans, 17,9% ; > 65 ans 13,9%) notamment aux âges extrêmes [140].

L'augmentation des prescriptions observées chez les personnes âgées est cohérente, l'âge étant un facteur de risque d'infection respiratoire grave (augmentation des comorbidités, sénescence du système immunitaire et immunodépression). Nous observons un sexe ratio homme/femme supérieur à 1, ce qui est aussi couramment observé, le sexe masculin étant associé au risque de développer une infection respiratoire grave [6][7].

Concernant les services prescripteurs, nous observons un nombre important de prescriptions en provenance des services de médecine interne-hématologie-oncologie (15% des prescriptions) derrière la pédiatrie (54%) mais devant la pneumologie (8%). Les populations de ces services sont en effet à haut risque d'infections respiratoires graves (virales notamment) au vu de leur immunodépression ; l'adaptation rapide et pertinente de la thérapeutique anti-infectieuse est primordiale dans ces populations [118].

Place du VRS parmi les virus respiratoires. Le VRS est l'un des virus respiratoires les plus fréquemment détectés au CHU sur les 8 années étudiées ; il est retrouvé dans 13,1% des tests réalisés. Il compte pour 23,70% des tests positifs pour des extrêmes de 18,86% à 30,90% ; des chiffres similaires sont retrouvés dans d'autres pays européens [140].

Le VRS est le deuxième virus que nous détectons le plus fréquemment au CHU (19% des virus détectés) après le Rhinovirus (31%) et sa place parmi les autres virus varie peu chaque année. Ainsi, chaque année, le VRS représente le plus souvent entre 15% et 18% des virus respiratoires détectés au CHU,

même si un pic à 27% est observé lors de l'hiver 2010-2011. Ce pic est toutefois surestimé étant donné l'absence de détection des Bocavirus et Entérovirus avec la technique utilisée durant cet hiver.

Notre étude montre également la place importante dans les infections respiratoires de certains virus comme les Coronavirus et l'Adénovirus. En pédiatrie les principaux virus isolés responsables d'infections respiratoires sont le Rhinovirus et le VRS mais les Coronavirus et Adénovirus sont également fréquents. Nous sommes surpris d'observer 12% d'Influenza virus chez les moins de 3 mois, la vaccination antigrippale étant normalement recommandée chez les femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse. Le virus Influenza est également prépondérant chez les plus de 65 ans, avec environ 45% des cas, c'est en effet le virus le plus fréquemment isolé à Toulouse dans cette population, démontrant que la vaccination est primordiale chez ces patients [141].

Nos données épidémiologiques démontrent clairement l'importance majeure du VRS en pédiatrie, dominant lors de la première année de vie, le VRS représente de 20 à 35% des virus isolés et reste un des virus les plus fréquents jusqu'à deux ans. Chez les 24-48 mois nous observons une période de transition avec une diminution de la part du VRS dans les isolats respiratoires pour atteindre à 48 mois un taux qui reste stable jusqu'à 50 ans (5 à 8% des virus isolés) néanmoins le nombre de cas de VRS reste important durant les deuxièmes et troisièmes années de vie [45]. Les moins de 3 mois représentent un tiers des cas de VRS, le nombre de cas étant maximal chez les enfants de 1 mois (412 cas) suivis par ceux de 2 mois (273) et les moins d'un mois (230). La place du VRS parmi les virus respiratoires est maximale chez les enfants de 3-4 mois et 4-5 mois (34% à 35%). Nos données sont comparables avec celles de la littérature qui décrivent un nombre d'hospitalisation maximale au VRS entre 6 semaines et 6 mois de vie avec un pic d'incidence entre 2 et 3 mois [6].

Chez les adultes, notre étude est en accord avec la littérature qui soutient que le VRS est la deuxième cause d'infection respiratoire médicalement significative après l'Influenza virus, notamment après 65 ans. Le VRS est en effet le deuxième virus le plus fréquemment retrouvé à l'hôpital après le virus Influenza si l'on fait abstraction du Rhinovirus chez les plus de 50 ans. La littérature décrit le VRS comme responsable de 7 à 15% des infections respiratoires aiguës de l'adulte et nous retrouvons des taux similaires chez les 55-65 ans et plus de 65 ans avec respectivement 10,95% et 12,01% des virus [6][7][142][143][144].

Schanzer et al, ont étudié les taux d'admission pour infection respiratoire liés au VRS chez les adultes, ils observent un taux faible et stable de 20 ans jusqu'à l'âge de 50 à 54 ans qui augmente régulièrement ensuite. Cette augmentation des taux d'admission à 50 ans n'était pas spécifique du VRS et était observée avec d'autres virus respiratoires comme les virus Influenza et Parainfluenza. Ainsi ils retrouvent un taux d'hospitalisation de 80/100000 attribuables au VRS chez les 65-69 ans qui demeure relativement stable à 85 ans (100/100000) [145]. Ces résultats concordent avec le nombre de cas de VRS que nous observons, stable et minimal (6,6 cas en moyenne par tranche de deux ans) chez les personnes dont l'âge est compris entre 8 et 50 ans. Nous observons également une ascension du nombre de cas à partir de 50 ans pour atteindre un plateau ou ce nombre est 2 fois plus élevé. Nous mettons en évidence une augmentation significative du taux de positivité au VRS (3,25% chez les 10-50 ans vs 4,52% chez les > 50 ans ; $p < 0,01$) chez les plus de 50 ans, ce taux demeurant relativement stable ensuite avec toutefois une légère tendance à l'augmentation passant de 5,1% (52-54 ans) à 6,9% (84-86 ans). Dans la population adulte globale (> 18 ans) nous retrouvons un taux de positivité de 3,8% au VRS ce qui est similaire au taux de 2,6% retrouvé par Widmer et al [146].

Epidémiologie des souches A et B du VRS. Concernant la répartition des 2 sous-types A et B du VRS au sein de la population hospitalière, nous observons un nombre de cas plus important de VRS A que de VRS B (15,7% de VRS A en plus) et surtout nous mettons en évidence une différence de répartition des

sous-types selon l'âge des patients avec des intervalles de confiances d'âge distinct. Les patients touchés par le sous-type A sont significativement plus jeunes que ceux touchés par le sous-type B. Nous observons également plus de type B chez les adultes de plus de 55 ans alors que plus de VRS A sont retrouvés dans la population générale. Cette différence de répartition dans les âges est certes minime mais significative et à notre connaissance n'a été rapportée dans aucune étude épidémiologique. Nous supposons que cette observation est potentiellement le fait d'une différence dans l'immunisation vis-à-vis de chaque type de virus chez les plus de 55 ans et les moins de 5 ans au cours des années étudiées et ne serait peut-être pas retrouvée si l'on étudiait une autre période [6]. En effet, plusieurs études dont celle de Belongia et al, incluant des patients de plus de 60 ans sur 12 saisons hivernales, retrouvaient un nombre similaire de patients atteints par chaque sous-type de VRS même si leur recrutement était différent puisqu'il incluait des patients ambulatoires. Zambon et al. retrouvent plus de VRS A chez les patients ambulatoires de plus de 65 ans [144][147][148][149].

Nous avons défini la période épidémique du VRS à Toulouse qui s'étend de la semaine 46 (mi-novembre) à la semaine 10 (début mars) avec un pic à la semaine 51 (mi-décembre) et une durée de la saison de 17 semaines ; des données tout à fait similaires à celles relevées dans d'autres études notamment celle de Broberg et al [39][40]. Ainsi, malgré des zones géographiques donc climatiques différentes, Broberg décrit la même période de circulation du VRS en Espagne, en France et au Royaume Uni avec une durée de la saison similaire (16 à 18 semaines) à celle que nous retrouvons dans le sud-ouest de la France.

Nous observons une période épidémique très régulière du VRS avec un pic étroit et peu de variations entre les années (7 à 9 semaines d'amplitude de variation concernant le début ou la fin de la saison avec une étendue de 6 semaines concernant la durée de la saison). Nous observons des différences du taux de positivité et du nombre de cas chaque année mais contrairement à d'autres pays européens, notamment scandinaves, il n'y avait pas de modèle bisannuel de saisons précoces et tardives [39][150].

Concernant les sous-types A et B, la saisonnalité est tout à fait similaire avec une distribution identique au sein de la période épidémique du VRS et nous constatons une domination du sous-type A par rapport au sous-type B avec un nombre de cas plus élevé du sous-type A durant 6 hivers sur 8 ce qui est classiquement observé [9][10][150]. Nous n'avons pas observé de disparités temporelles dans la distribution des sous-groupe A et B chaque année contrairement à ce qui a déjà été décrit mais nous avons seulement étudié les données d'une zone géographique restreinte [47]. Durant l'hiver 2013-2014 nous observons une forte domination de la circulation du VRS A. L'hiver suivant par contre, le VRS B dominait soutenant le fait qu'il y aurait un léger avantage de la souche hétérologue pour échapper à l'immunité acquise l'hiver précédent [6].

Nous avons étudié la répartition des infections à VRS A et B selon les services prescripteurs et nous ne retrouvons pas de différences concernant le taux de patients admis dans des unités de soins-intensifs-réanimation dans la population générale (9,38% vs 9,98%, $p=0,59$). Papadopoulos et al ne mettent pas non plus en évidence de différence dans le taux de transfert en unité de soins intensifs mais leur étude se restreint à la population pédiatrique comme la grande majorité des études publiées et n'est donc pas généralisable à la population globale [94]. Nous retrouvons logiquement plus de VRS A que de B en pédiatrie ($p<0,01$) et chez les adultes la prédominance du type B est attribuée aux services des urgences ($p<0,01$) et de néphrologie ($p<0,01$). Les différences entre les souches étant observées essentiellement dans les services d'urgence il est peu probable qu'elles soient le fait de cas nosocomiaux. Enfin il faut noter que la médecine interne-hématologie-oncologie est le deuxième service prescripteur où sont isolés des VRS ce qui n'est pas surprenant, le taux de mortalité et la sévérité des infections liées au VRS pouvant être beaucoup plus élevées dans les populations immunodéprimées [118].

L'étude des hivers 2010-2011 et 2017-2018 retrouve les mêmes tendances observées sur 2010-2018 avec une prédominance du VRS A chez les moins de 5 ans (63%) et du VRS B chez les plus de 60 ans (64%).

Comorbidités et souches du VRS. Nous ne mettons pas en évidence de différences concernant les caractéristiques des patients et leurs comorbidités selon le sous-type viral, les mêmes types de populations étant touchées et ce quel que soit l'âge des patients.

Souches A et B du VRS et infection chez l'adulte. Chez les adultes, nous retrouvons les principales comorbidités à des taux comparables à ceux déjà décrits dans la littérature chez les patients adultes hospitalisés. Ainsi nous observons des taux de diabète de 22% chez les plus de 60 ans, similaires à ceux décrits (21 à 31%) chez les adultes atteints par le VRS [3][5][146][147]. Nous retrouvons des taux similaires d'exposition au tabac (42% vs 39,6% à 67%), de pathologies cardiaques (> 15 ans, 37,2% vs 34,3% à 52% ; > 60 ans, 46% vs 52% à 54%), de pathologies respiratoires (> 15 ans, 45,9% vs 36 à 40,6% ; > 60 ans, 56% vs 58%) et d'immunodépression (52,3% vs 14% à 61%) [3][5][146][147][148][149].

Toutefois nous observons quelques différences avec plus de BPCO (32% vs 4,5% à 15%), moins d'asthme (1% vs 20%), d'obésité (17,4% vs 37,8%) et d'immunosuppresseurs (25,9% vs 39,6%) [147][148][149]. Ces différences peuvent néanmoins être liées à la nature de notre étude qui est rétrospective et de ce fait crée un biais sur le recueil de certaines données mais également un biais de recrutement de la population puisque les études publiées ont été réalisées dans des pays anglo-saxons pour la plupart et n'incluent pas toutes uniquement des patients hospitalisés.

Enfin il faut noter que nous observons un nombre important de patients des services d'hématologie chez les 15-60 ans avec de nombreux cas d'hémopathies et de greffes de cellules souches hématopoïétiques (25%).

Globalement nous observons que les patients adultes venant à l'hôpital avec une infection à VRS ont toujours des terrains à risque avec des pathologies chroniques en accord avec les études déjà réalisées (87,5% à 97%) [5][149].

Concernant les symptômes les plus fréquents, nous observons des chiffres similaires à ceux de la littérature pour la fièvre (> 15 ans, 58,5% vs 48% à 59,4% ; > 60 ans, 54% vs 61,1%) mais moins de toux (> 15 ans, 56,6% vs 85% à 90,6% ; > 60 ans, 60% vs 93% à 99%), moins de dyspnée (> 15 ans, 51,8% vs 79%) et un même taux d'expectorations (> 60 ans, 46% vs 48%) [5][146][147][148][149].

Nous mettons en évidence significativement plus de toux ($p=0,015$), de polypnée ($p=0,035$) et moins d'expectorations ($p=0,015$) avec le VRS B ce qui n'a jamais été décrit, en effet les caractéristiques cliniques des VRS A et VRS B chez l'adulte sont très peu détaillées dans la littérature avec seulement quelques études publiées [147][148][149].

Concernant l'examen clinique pulmonaire nous n'observons pas de différences entre les deux sous-types viraux. Sundaram et al sont les seuls à avoir observé des discordances entre A et B chez les adultes de plus de 50 ans avec significativement plus de sibilants pour le type A ($p=0,03$) [148]. Nous retrouvons des chiffres similaires à ceux de la littérature concernant les sibilants associés au VRS mais notre analyse multivariée ne retrouve pas cette tendance chez les plus de 15 ans même si nous observons en analyse bivariée chez les plus de 60 ans une légère tendance aux sibilants avec le type A ($p=0,10$).

Les données sur la radiographie pulmonaire et le VRS chez l'adulte sont limitées. Néanmoins nous retrouvons des proportions similaires d'infiltrats pulmonaires à ceux décrits par Schmidt et al chez les plus de 15 ans (36% vs 38,8%) et par Falsey et al chez les plus de 65 ans (42,2% vs 31%) [3][149]. Nous

observons, chez les patients VRS A positifs, plus d'opacités à la radiographie pulmonaire ($p=0,034$) ce qui n'est pas retrouvé dans la littérature. Toutefois l'interprétation de la radiographie pulmonaire est délicate dans la population adulte que nous avons recrutée puisqu'elle est assez hétérogène, comprenant aussi bien des patients d'hématologie-oncologie que des patients venant aux urgences ou étant hospitalisés dans les services de cardiologie ou pneumologie. Un autre élément à prendre en considération est aussi la variabilité inter-opérateur qui peut influencer les observations radiologiques. Par conséquent il est difficile d'affirmer que la souche A est réellement associée à plus d'opacités même si ce résultat est statistiquement significatif.

Les diagnostics retenus chez les adultes ne diffèrent pas en fonction des deux sous-types de VRS retrouvés ; nous notons toutefois plus de patients sans infection respiratoire clinique en analyse bivariée avec le VRS A ($p=0,01$) mais nous n'avons pu inclure ce paramètre dans l'analyse multivariée. Nous retrouvons des proportions similaires de patients avec une exacerbation de BPCO (14% vs 13%) et plus de pneumopathies (54,6% vs 40%) que Volling et al chez les adultes âgés de plus de 15 ans. Belongia et al eux retrouvent plus de bronchite (4% vs 13%) et d'infections respiratoires hautes (10% vs 21%) que notre étude [5][147].

L'évolution et la sévérité de l'infection par le VRS sont indépendantes du sous-type viral chez l'adulte, nous constatons des taux d'hospitalisation, de transfert en soins intensifs, d'utilisation de supports respiratoires similaires et nous n'observons pas de différence concernant la proportion de cas graves que ce soit chez les adultes dans leur globalité ou chez les patients de plus de 60 ans. Les études de Sundaram et al, Belongia et al et Schmidt et al sont les trois seules, à notre connaissance, qui chez l'adulte ont comparé les sous-types viraux du VRS. Elles ne retrouvent pas de différences de sévérité des infections selon la souche de VRS mise en évidence (symptômes, prise en charge et incidence des infections respiratoires similaires) [147][148][149]. Toutefois les études de Sundaram et Belongia n'incluaient pas seulement des patients admis à l'hôpital pour LRTI mais étudiaient de manière prospective en ambulatoire le suivi de l'efficacité du vaccin contre la grippe. Seule l'étude de Schmidt et al, comme la nôtre, incluait uniquement des patients du milieu hospitalier.

Les taux de transfert en unité de soins intensifs que nous observons sont supérieurs à ceux décrits dans la littérature (> 15 ans, 30,6% vs 15% à 21% ; > 60 ans, 30% vs 15% à 18%) toutefois cela peut s'expliquer en partie par la population de notre étude qui est uniquement hospitalière (pas d'ambulatoire, peu de consultations, nombreux patients d'hématologie-oncologie) [3][5][146].

Concernant les durées d'hospitalisation, nous retrouvons des durées similaires aux résultats d'études déjà menées (> 15 ans, médiane de 9 jours vs 3 à 7 jours, moyenne de 16,3 jours vs 9 jours ; > 60 ans 15,5 jours de moyenne vs 14 à 16 jours) de même que pour les taux de décès (>15 ans, 5,8% vs 4,2% à 9% ; > 60 ans, 4% vs 8% à 10%) et la prise en charge médicale (médicamenteuse et non médicamenteuse) [3][5][146][147][149].

Les 5 décès observés sont survenus sur détresse respiratoire dans un contexte infectieux, 3 patients étaient immunodéprimés (un lymphome B diffus à grandes cellules, un lymphome T anaplasique à grandes cellules ALCL ALK+ avec greffe de cellules souches hématopoïétiques et une leucémie aiguë myéloïde de mauvais pronostic secondaire à un syndrome myélodysplasique), sous chimiothérapie et 2 souffraient d'une pathologie respiratoire préexistante (fibrose pulmonaire sur sclérodémie avec syndrome restrictif, BPCO). Parmi les patients décédés, 4 présentaient une co-infection bactérienne et 2 une co-infection fongique. Les décès où le VRS était impliqué concernent des patients avec de lourdes comorbidités et chez lesquels le virus n'était pas le seul agent pathogène détecté.

La prise en charge est similaire à ce qui est retrouvé dans la littérature pour l'usage des bronchodilatateurs (> 60 ans, 36% vs 29%) et des corticoïdes (> 60 ans, 24% vs 18% à 21%) [147].

Cependant nous observons beaucoup plus de patients avec support respiratoire (> 60 ans, 75,5% vs 15%) et plus d'administration d'antibiotiques (> 15 ans, 87,2% vs 76,3% ; > 60 ans, 90% vs 43% à 77%). Ces faits sont probablement liés au recrutement des patients de notre étude. Néanmoins les études décrivant la prise en charge des adultes atteints de VRS à l'hôpital sont rares [3][147][149].

Les facteurs associés à une augmentation du risque d'infection grave à VRS que nous avons retrouvés chez l'adulte sont une pathologie respiratoire chronique (autre que la BPCO), un âge élevé et la présence de troubles cardiaques, ceci est en accord avec des études déjà réalisées [3][147][148][151].

Notre étude est l'une des rares à comparer les infections à VRS A et VRS B chez les adultes. Au vu de l'ensemble des données que nous avons analysées, nous ne mettons pas en évidence de différence majeure dans la maladie causée par chacun des sous-types du VRS chez l'adulte même si certains symptômes étaient retrouvés plus fréquemment avec le VRS B. De même nous avons retrouvés le VRS B plus fréquemment dans la population adulte de plus de 50 ans. Nous pensons que ces différences observées entre les souches peuvent être liées à une différence d'immunisation de la population adulte vis-à-vis de chaque sous-type viral à un moment donné et à un lieu donné même si nous ne pouvons le démontrer. Par ailleurs nous n'avons pas séquencé les souches et il est tout à fait possible que certains géotypes présents durant cette période aient pu influencer ces résultats, les données sur l'impact des géotypes du VRS sur la clinique et leur pouvoir pathogène étant encore rares.

Notre étude présente plusieurs limites, (1) elle présente peu de patients adultes ce qui est limitant pour l'interprétation des données, (2) le recrutement initial de nos patients n'est pas très restrictif et la population est assez hétérogène, (3) les co-infections éventuelles respiratoires sont très probablement sous-estimées et constituent un biais puisqu'elles n'ont pas été systématiquement recherchées pour tous les patients quand seulement certaines ont été documentées. Enfin, comme déjà mentionné, le nombre d'infections à VRS chez l'adulte est très probablement sous-estimé puisque peu de tests sont réalisés. Une étude prospective sur un nombre plus important de patients serait nécessaire afin d'écarter définitivement le rôle potentiel du type viral dans la physiopathologie du virus chez l'adulte même s'il ne semble pas jouer un rôle majeur.

Souches A et B du VRS et infection chez l'enfant. En pédiatrie, la majorité des patients n'avaient pas d'antécédent notable soulignant une certaine « universalité » de l'infection par le VRS chez les enfants.

Nous constatons globalement chez les enfants de moins de 4 ans plus de symptômes avec le VRS A (toux, signes de lutte, cyanose, marbrures, otites) avec une significativité nette concernant la toux ($p=0,016$) et les signes de lutte ($p=0,003$). Cette observation semble constante dans toutes les tranches d'âges chez les moins de 5 ans même si avec les effectifs limités de certaines tranches nous ne démontrons pas de significativité. Contrairement aux études de Walsh et Liu nous n'observons pas plus de dyspnée ou d'apnée avec la souche A [14][97]. Ces différences cliniques entre types de VRS ne sont pas retrouvées chez l'adulte et il est possible que cela soit dû à une immunisation différente de cette population. Le VRS réinfecte la population adulte à un taux de 5 à 10% chaque année et il a été signalé que les réponses en anticorps étaient plus importantes avec le VRS A. Des titres élevés d'anticorps sont corrélés à une meilleure résistance à l'infection, ainsi bien que l'immunité au VRS semble limitée dans le temps suite à une infection, il est possible que la réponse immunitaire adaptative soit responsable des différences observées entre les populations adulte et pédiatrique selon le sous-type viral [9][20][58].

Concernant les symptômes cliniques principaux, nous observons moins de toux (82,8% vs 96,5% à 98,8%) et de fièvre (53,6% vs 70% à 75%) que dans les études de Liu et Hall [93][97].

Nous démontrons également qu'il y a significativement plus de ronchis ($p=0,001$) avec la souche A, ce qui avait déjà été retrouvé par McConnochie et al ($p=0,002$) [152]. Le nombre d'examen cliniques pulmonaires normaux semble également plus fréquent avec le VRS B ($p=0,036$) mais ce résultat n'est pas confirmé par l'analyse multivariée. Ces tendances (ronchis et normalité) sont retrouvées là encore dans l'ensemble des tranches d'âges chez les enfants même si nous sommes limités par les effectifs. Par contre en comparaison à l'étude de McConnochie et al nous retrouvons beaucoup moins de ronchis (30,1% vs 71% à 90,5%) et de sibilants (44,2% vs 67,7% à 70,5%). Cela peut être dû à la méthode diagnostique puisque nous utilisons une technique plus sensible, McConnochie et al avaient utilisés la culture cellulaire sur cellules HEP-2 et une technique d'immunofluorescence directe pour la détection virale.

Concernant la radiographie pulmonaire chez les enfants, nous avons l'impression que le VRS A donne là-encore plus de signes radiologiques avec significativement plus de distensions thoraciques ($p=0,034$). Nous constatons également que les enfants atteints par le VRS A ont plus souvent une prescription de radiographie pulmonaire ($p=0,017$). Nous n'avons pas pu montrer de différence significative concernant la présence de foyers radiologiques même s'ils ont tendance à être constamment plus fréquents avec le type A. Nous ne savons pas si cela pourrait suggérer un taux de co-infections bactériennes plus élevé avec le VRS A. Il serait alors intéressant d'étudier la propension de chaque sous type viral à s'associer à des co-infections bactériennes même s'il semble qu'elles soient plutôt rares dans le cas du VRS.

Ces signes radiologiques et auscultatoires plus fréquents avec la souche A sont concordants avec le nombre d'infections respiratoires basses observé qui diffère aussi significativement entre les types de VRS ($p=0,009$) alors que le nombre d'infections respiratoires hautes est similaire. Nous montrons plus d'infections respiratoires hautes que Esposito et Hall (65% vs 32% à 45%). Contrairement à Liu et Walsh nous n'observons pas plus de bronchiolite avec la souche A, les principaux diagnostics retenus ne sont pas influencés par le type viral et sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature (bronchiolite, asthme et pneumonie) [14][93][97][152].

Nous n'observons aucune différence quant à l'évolution des patients même si dans une catégorie d'âge les patients VRS B présentent plus fréquemment une évolution favorable. Ainsi nous n'avons pas plus de transfert en services de soins intensifs avec l'un ou l'autre type viral contrairement à ce qui a été observé par Jafri, Laham et Hall. Cependant, nous retrouvons des durées d'hospitalisation et un nombre de transferts en services de soins intensifs similaires à leurs études indépendamment du type viral [13][93][95].

Les deux décès recensés en pédiatrie concernent des enfants de 11 mois et 3 ans sans terrain à risque. Le premier est décédé d'un arrêt cardio-respiratoire par asphyxie au cours de son sommeil, le second a présenté des convulsions fébriles et est décédé d'une défaillance multiviscérale dans le cadre d'un syndrome de Reye.

Les patients atteints par le VRS A reçoivent plus de traitements antibiotiques ($p=0,050$) avec des données similaires à la littérature concernant cet usage (46,3% vs 30,4% à 49,2%), l'hydratation intra-veineuse (22,4% vs 15,7% à 21,7%) et le support en oxygène (40,4% vs 38,5% à 62,8%) [95][153]. Encore une fois nos données sont similaires à celle retrouvées par Jafri et al mais nos conclusions divergent puisque contrairement à eux nous ne retrouvons aucune différence concernant l'usage d'oxygène ou l'hydratation intra-veineuse.

Facteurs associés à une infection grave chez l'enfant. Contrairement à Hall et al, nous retrouvons le tabagisme passif ($p=0,001$) comme facteur de risque de développer une infection grave à VRS. C'est

d'ailleurs le seul facteur retrouvé lors de l'analyse multivariée chez les enfants. Cela montre l'importance de l'éviction du tabac dans l'entourage de l'enfant [66][93].

L'infection avant 6 voire 3 mois est connue pour être associée à un risque accru de maladie grave néanmoins nous ne retrouvons pas de variation du nombre de cas graves chez les enfants selon l'âge avec nos critères. Cependant nous observons significativement plus de transferts en service de soins-intensifs chez les moins de 3 mois ($p < 0,01$) [90][94].

Les signes cliniques associés à une infection grave chez les enfants sont les signes de lutte, la cyanose, la dyspnée et la polypnée. Plus de signes de lutte sont retrouvés avec le VRS A sans pour autant que plus de cas graves soient décrits avec ce type viral. Il semble donc qu'il y ait plus de signes de gravité associés au VRS A, fait corroboré par une prescription plus importante d'antibiotiques et de radiographies thoraciques suggérant une symptomatologie plus prononcée.

Charge virale et gravité de l'infection à VRS chez l'enfant. Nous retrouvons une association significative du taux de positivité de l'antigène VRS avec l'évolution des patients (favorable, hospitalisation, transfert en soins intensifs). Ce taux de positivité de l'antigène permet d'estimer de manière indirecte la charge virale des patients, en effet ce test est moins sensible que la RT-PCR et nécessite des charges virales plus élevée pour se positiver [113]. Ainsi le taux de positivité de l'antigène VRS augmente successivement et significativement chez les enfants avec une évolution favorable, une hospitalisation et un transfert en soins intensifs, suggérant qu'une charge virale élevée est associée à la gravité de la maladie comme décrit dans plusieurs études [90][104][105]. Néanmoins nous n'observons pas de différence du taux de positivité entre les patients graves et non graves. Nous n'observons pas non plus de différence significative dans le taux de positivité de l'antigène selon le type viral suggérant que la charge virale n'est pas influencée par le virus en accord avec les résultats de l'étude de Fodha et al [90].

Les différences observées concernant les types A et B semblent reproductibles et constantes quel que soit l'âge chez les moins de 4 ans, il n'y a pas de variation dans la présentation de l'infection en fonction du type viral selon l'âge. Ainsi les tendances observées chez les moins de 4 ans sont valables de 0 à 48 mois.

Nous observons donc plus de symptômes cliniques, auscultatoires et radiologiques avec le VRS A avec un plus grand nombre d'infections respiratoires basses et une thérapeutique plus importante avec un usage accru des antibiotiques. Le type A a donc très probablement un impact clinique plus important toutefois nous ne sommes pas en mesure de mettre en évidence une différence concernant la gravité des infections avec nos deux systèmes de classification.

Notre étude vient s'ajouter à la liste de celles qui montrent que le VRS A est plus pathogène que le B chez l'enfant, cette hypothèse semblant se vérifier [13][14][93][94][95][152][154]. La plupart de ces études hormis celles de Jafri et Laham incluaient un petit nombre de patients ou n'utilisaient pas la PCR comme technique diagnostique pouvant ainsi omettre un certain nombre de cas d'infections du fait d'une sensibilité moindre, d'autres encore n'utilisaient pas d'analyse multivariée.

Notre travail est à notre connaissance l'un des plus importants comparant les types A et B en termes d'effectifs et utilisant la biologie moléculaire comme test diagnostique. Il offre également la possibilité de faire un état des lieux des infections au VRS à l'hôpital quel que soit l'âge et de comparer les tranches d'âges touchées par le virus sur plusieurs années.

Il est surprenant de constater que nous ne retrouvons pas les mêmes différences entre les types de virus chez les enfants et chez les adultes. La population adulte bien que plus impactée par le VRS B ne

montre pas plus de sensibilité à l'un ou l'autre type viral même si certains symptômes étaient plus fréquents avec le VRS B.

Toutefois notre étude présente des limites de par son design et sa méthodologie. Nous avons étudié deux hivers où le VRS A était dominant vis-à-vis du VRS B ce qui peut potentiellement influencer le nombre de cas avec une symptomatologie plus prononcée selon le sous-groupe. En effet on peut citer comme exemple l'étude d'Hornsleth et al qui est l'une des seules où le VRS B est dominant mais aussi une des seules qui retrouve le VRS B comme responsable d'infections plus sévères [96]. Hall et al ne constatent pas de variation de l'effectif d'enfants admis à l'hôpital pour infection respiratoire basse selon la proportion de VRS A chaque année et ce sur 15 ans ; par contre ils retrouvent des taux d'admissions variant de 5 à 25% en soins intensifs pour le VRS au cours des 15 années et montrent que le taux de transfert en service de soins intensifs est significativement plus élevé ($p < 0,01$) les années où le VRS A circule majoritairement [93].

Par ailleurs notre étude est rétrospective et il y existe probablement des biais concernant le recueil des données selon l'âge et le service notamment dans la population adulte puisque celle de pédiatrie est plutôt homogène avec essentiellement des enfants se présentant aux urgences.

D'autre part nous n'avons pas recherché systématiquement les co-infections et nous montrons que les patients décédés ont pour la plupart une infection bactérienne concomitante. D'autres pathogènes sont potentiellement présents et peuvent influencer l'impact réel de chaque VRS sur la sévérité de la maladie comme l'ont démontré Laham et al qui ne mettent en évidence des différences entre les souches seulement lorsqu'ils n'incluent que les patients sans co-infections [13].

Nous avons également sélectionné deux périodes hivernales distantes et comportant des proportions quasiment similaires de VRS A et VRS B afin de limiter l'effet potentiel d'un génotype circulant sur plusieurs années consécutives mais cela introduit un biais par la distance entre les deux hivers étudiés puisque les pratiques cliniques ont pu évoluer dans l'intervalle espaçant ces 2 périodes.

Enfin le choix des critères de gravité n'est peut-être pas le plus adapté, nous n'avons pas pu recueillir tous les critères de la HAS et nous avons choisis arbitrairement des critères associés à la gravité clinique dans la littérature pour les infections graves non HAS.

CONCLUSION

Notre étude confirme l'importance majeure du VRS dans les infections virales chez l'enfant mais aussi chez l'adulte et l'influence que peuvent avoir les types A et B sur la présentation de la maladie dans la population hospitalière globale.

Dans la littérature scientifique les conclusions de différentes études concernant la sévérité liée aux infections par les VRS A et B dans les investigations cliniques mais également dans des expériences in vitro ne se rejoignent pas.

Cette discordance pourrait avoir pour origine les différences de design entre les études, les différences de définitions des cas d'infections à VRS, de définitions de la gravité mais pourrait également s'expliquer par le rôle des génotypes et leur pouvoir pathogène. Le VRS a en effet des schémas de circulation complexes, caractérisés par le remplacement périodique des génotypes dominants par de nouveaux génotypes au cours des saisons épidémiques successives. Certaines études ont objectivé des différences de pathogénicité entre des génotypes d'une même type viral ; il est ainsi possible que se restreindre à l'analyse du type viral ne soit pas suffisant et que les discordances entre les études se basant sur quelques années seulement soient dues à la prédominance d'un génotype particulier durant un laps de temps particulier.

Toutefois les études soulignant que le type A est plus pathogène sont plus nombreuses et notre travail vient un peu plus étayer cette hypothèse en démontrant que certains signes radiologiques (distension thoracique), cliniques (toux, signes de lutte) et certaines thérapeutiques (antibiotiques) sont plus fréquents avec le VRS A. Les signes de lutte sont associés à un risque accru d'infection respiratoire grave et sont retrouvés plus fréquemment avec le VRS A. Cependant nous n'observons pas d'influence du type viral sur le nombre de cas graves avec les critères de gravités utilisés.

Les différences radiologiques, cliniques et thérapeutiques observées entre les sous-types viraux ne sont applicables qu'à la population pédiatrique puisque nous ne mettons pas en évidence de différences majeures entre les VRS A et B chez les adultes. Ces données sont discutables compte tenu du faible effectif de la population adulte étudiée. La pathogénicité des types du VRS chez l'adulte est encore mal connue et de nouvelles études seraient nécessaires dans cette population. De nouveaux travaux sur les génotypes du VRS sont souhaitables afin d'affiner les connaissances sur leur rôle dans le pouvoir pathogène et l'évolution du virus.

L'autre point mis en évidence par notre étude épidémiologique est la différence de répartition des types viraux dans la population selon l'âge avec une prédominance du VRS A chez les jeunes et du VRS B chez les plus âgés. Même s'il a déjà été décrit des différences de temporalité dans la survenue de l'épidémie pour chaque sous-type, peu d'études ont concerné la distribution des types et génotypes dans la population selon l'âge. Les résultats que nous retrouvons n'ont jamais été décrits et doivent être confirmés par d'autres analyses épidémiologiques.

Notre étude souligne l'intérêt de comprendre la circulation des types du VRS et de leur pouvoir pathogène respectif car ceux-ci peuvent être différents.

Il est nécessaire de comprendre l'influence des types et génotypes du VRS sur la physiopathologie du virus et la répartition de ceux-ci au sein de la population car ces éléments pourraient conditionner le développement de futurs vaccins ou molécules antivirales dont certains(es) pourraient être disponibles possiblement dans les prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

1. Durigon EL, Botosso VF, de Oliveira DBL. Human Respiratory Syncytial Virus: Biology, Epidemiology, and Control. In: Ludert JE, Pujol FH, Arbiza J, éditeurs. *Human Virology in Latin America* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 29 avr 2020]. p. 235-54. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-54567-7_12
2. 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*. 1 août 2013;132(2):e341-8.
3. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 28 avr 2005;352(17):1749-59.
4. Chuaychoo B, Ngamwongwan S, Kaewnaphan B, Athipanyasilp N, Horthongkham N, Kantakamalakul W, et al. Clinical manifestations and outcomes of respiratory syncytial virus infection in adult hospitalized patients. *J Clin Virol*. août 2019;117:103-8.
5. Volling C, Hassan K, Mazzulli T, Green K, Al-Den A, Hunter P, et al. Respiratory syncytial virus infection-associated hospitalization in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 13 déc 2014 [cité 21 août 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4269936/>
6. Collins PL, Melero JA. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: Still crazy after all these years. *Virus Res*. déc 2011;162(1-2):80-99.
7. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 8 janv 2003;289(2):179-86.
8. Paramore LC, Ciuryla V, Ciesla G, Liu L. Economic Impact of Respiratory Syncytial Virus-Related Illness in the US. *PharmacoEconomics*. 1 avr 2004;22(5):275-84.
9. Zlateva KT, Lemey P, Moës E, Vandamme A-M, Van Ranst M. Genetic Variability and Molecular Evolution of the Human Respiratory Syncytial Virus Subgroup B Attachment G Protein. *J Virol*. juill 2005;79(14):9157-67.
10. White LJ, Waris M, Cane PA, Nokes DJ, Medley GF. The transmission dynamics of groups A and B human respiratory syncytial virus (hRSV) in England & Wales and Finland: seasonality and cross-protection. *Epidemiol Infect*. avr 2005;133(2):279-89.
11. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol*. avr 2019;17(4):233-45.
12. Polack FP, Irusta PM, Hoffman SJ, Schiatti MP, Melendi GA, Delgado MF, et al. The cysteine-rich region of respiratory syncytial virus attachment protein inhibits innate immunity elicited by the virus and endotoxin. *Proc Natl Acad Sci*. 21 juin 2005;102(25):8996-9001.
13. Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, Hasegawa K, Sullivan AF, Espinola JA, et al. Clinical Profiles of Respiratory Syncytial Virus Subtypes A and B among Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. août 2017;36(8):808-10.

14. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis.* avr 1997;175(4):814-20.
15. Blount RE, Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* juill 1956;92(3):544-9.
16. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg.* nov 1957;66(3):281-90.
17. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg.* nov 1957;66(3):291-300.
18. Rima B, Collins P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, Lamb RA, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. *J Gen Virol.* déc 2017;98(12):2912-3.
19. Amarasinghe GK, Ayllón MA, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Blasdel KR, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019. *Arch Virol.* juill 2019;164(7):1967-80.
20. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 9^e éd. S.l.: Elsevier - Health Sciences Division; 2019. 4176 p.
21. Liljeroos L, Krzyzaniak MA, Helenius A, Butcher SJ. Architecture of respiratory syncytial virus revealed by electron cryotomography. *Proc Natl Acad Sci.* 2 juill 2013;110(27):11133-8.
22. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease. In: Anderson LJ, Graham BS, éditeurs. *Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 23 avr 2020]. p. 3-38. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 372). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-38919-1_1
23. Li D, Jans DA, Bardin PG, Meanger J, Mills J, Ghildyal R. Association of Respiratory Syncytial Virus M Protein with Viral Nucleocapsids Is Mediated by the M2-1 Protein. *J Virol.* 1 sept 2008;82(17):8863-70.
24. Hambling MH. Survival of the Respiratory Syncytial Virus During Storage Under Various Conditions. *Br J Exp Pathol.* déc 1964;45(6):647-55.
25. Hall CB, Douglas RG, Geiman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* janv 1980;141(1):98-102.
26. 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.
27. Gimenez HB, Hardman N, Keir HM, Cash P. Antigenic variation between human respiratory syncytial virus isolates. *J Gen Virol.* mai 1986;67 (Pt 5):863-70.
28. Johnson PR, Collins PL. The fusion glycoproteins of human respiratory syncytial virus of subgroups A and B: sequence conservation provides a structural basis for antigenic relatedness. *J Gen Virol.* oct 1988;69 (Pt 10):2623-8.

29. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *Int J Mol Sci* [Internet]. 6 août 2017 [cité 30 avr 2020];18(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578107/>
30. Bose ME, He J, Shrivastava S, Nelson MI, Bera J, Halpin RA, et al. Sequencing and Analysis of Globally Obtained Human Respiratory Syncytial Virus A and B Genomes. Varga SM, éditeur. *PLOS ONE*. 20 mars 2015;10(3):e0120098.
31. Bermingham A, Collins PL. The M2-2 protein of human respiratory syncytial virus is a regulatory factor involved in the balance between RNA replication and transcription. *Proc Natl Acad Sci*. 28 sept 1999;96(20):11259-64.
32. Bitko V, Shulyayeva O, Mazumder B, Musiyenko A, Ramaswamy M, Look DC, et al. Nonstructural Proteins of Respiratory Syncytial Virus Suppress Premature Apoptosis by an NF- κ B-Dependent, Interferon-Independent Mechanism and Facilitate Virus Growth. *J Virol*. 15 févr 2007;81(4):1786-95.
33. Castagné N, Barbier A, Bernard J, Rezaei H, Huet J-C, Henry C, et al. Biochemical characterization of the respiratory syncytial virus P-P and P-N protein complexes and localization of the P protein oligomerization domain. *J Gen Virol*. 1 juin 2004;85(6):1643-53.
34. Bukreyev A, Yang L, Fricke J, Cheng L, Ward JM, Murphy BR, et al. The Secreted Form of Respiratory Syncytial Virus G Glycoprotein Helps the Virus Evade Antibody-Mediated Restriction of Replication by Acting as an Antigen Decoy and through Effects on Fc Receptor-Bearing Leukocytes. *J Virol*. 15 déc 2008;82(24):12191-204.
35. Fuentes S, Tran KC, Luthra P, Teng MN, He B. Function of the Respiratory Syncytial Virus Small Hydrophobic Protein. *J Virol*. 1 août 2007;81(15):8361-6.
36. Triantafilou K, Kar S, Vakakis E, Kotecha S, Triantafilou M. Human respiratory syncytial virus viroporin SH: a viral recognition pathway used by the host to signal inflammasome activation. *Thorax*. janv 2013;68(1):66-75.
37. Shaikh FY, Cox RG, Lifland AW, Hotard AL, Williams JV, Moore ML, et al. A Critical Phenylalanine Residue in the Respiratory Syncytial Virus Fusion Protein Cytoplasmic Tail Mediates Assembly of Internal Viral Proteins into Viral Filaments and Particles. Moscona A, éditeur. *mBio*. 7 févr 2012;3(1):e00270-11.
38. Sloan C, Heaton M, Kang S, Berrett C, Wu P, Gebretsadik T, et al. The impact of temperature and relative humidity on spatiotemporal patterns of infant bronchiolitis epidemics in the contiguous United States. *Health Place*. mai 2017;45:46-54.
39. 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 2018;217(9):1356-64.
40. Broberg EK, Waris M, Johansen K, Snacken R, Penttinen P, European Influenza Surveillance Network. Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 1 févr 2018 [cité 28 avr 2020];23(5). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.5.17-00284>

41. Radhakrishnan D, Ouedraogo A, Shariff SZ, McNally JD, Benchimol EI, Clemens KK. The association between climate, geography and respiratory syncytial virus hospitalizations among children in Ontario, Canada: a population-based study. *BMC Infect Dis.* déc 2020;20(1):157.
42. Price RHM, Graham C, Ramalingam S. Association between viral seasonality and meteorological factors. *Sci Rep.* déc 2019;9(1):929.
43. Tang JW, Loh TP. Correlations between climate factors and incidence—a contributor to RSV seasonality. *Rev Med Virol.* 2013;20.
44. 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.
45. 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.
46. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* août 2014;134(2):e620-638.
47. Cane PA. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol.* mars 2001;11(2):103-16.
48. Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* juill 1981;99(1):100-3.
49. Kulkarni H, Smith CM, Lee DDH, Hirst RA, Easton AJ, O’Callaghan C. Evidence of Respiratory Syncytial Virus Spread by Aerosol. Time to Revisit Infection Control Strategies? *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2016;194(3):308-16.
50. Köndgen S, Kühl H, N’Goran PK, Walsh PD, Schenk S, Ernst N, et al. Pandemic Human Viruses Cause Decline of Endangered Great Apes. *Curr Biol.* févr 2008;18(4):260-4.
51. Brock LG, Karron RA, Kreml CD, Collins PL, Buchholz UJ. Evaluation of Pneumonia Virus of Mice as a Possible Human Pathogen. *J Virol.* 15 mai 2012;86(10):5829-43.
52. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* janv 2007;20(1):108-19.
53. Carvajal JJ, Avellaneda AM, Salazar-Ardiles C, Maya JE, Kalergis AM, Lay MK. Host Components Contributing to Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *Front Immunol* [Internet]. 12 sept 2019 [cité 17 mai 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6753334/>
54. Coultas JA, Smyth R, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax.* oct 2019;74(10):986-93.
55. Bohmwald K, Espinoza JA, Rey-Jurado E, Gómez RS, González PA, Bueno SM, et al. Human Respiratory Syncytial Virus: Infection and Pathology. *Semin Respir Crit Care Med.* août 2016;37(4):522-37.

56. Ciencewicki JM, Wang X, Marzec J, Serra ME, Bell DA, Polack FP, et al. A genetic model of differential susceptibility to human respiratory syncytial virus (RSV) infection. *FASEB J.* avr 2014;28(4):1947-56.
57. Habibi MS, Jozwik A, Makris S, Dunning J, Paras A, DeVincenzo JP, et al. Impaired Antibody-mediated Protection and Defective IgA B-Cell Memory in Experimental Infection of Adults with Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2015;191(9):1040-9.
58. Muelenaer PM, Henderson FW, Hemming VG, Walsh EE, Anderson LJ, Prince GA, et al. Group-specific serum antibody responses in children with primary and recurrent respiratory syncytial virus infections. *J Infect Dis.* juill 1991;164(1):15-21.
59. 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.* 2018;18(10):e295-311.
60. 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. 2010;375:11.
61. Marom T, Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T. Viral–Bacterial Interactions in Acute Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(6):551-8.
62. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – a systematic review. *Crit Care.* 2006;10(4):R107.
63. RSV | Trends and Surveillance | Respiratory Syncytial Virus | CDC [Internet]. 2019 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html>
64. Wheeler SM, Dotters-Katz S, Heine RP, Grotegut CA, Swamy GK. Maternal Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection during Pregnancy. *Emerg Infect Dis.* nov 2015;21(11):1951-5.
65. Chu HY, Katz J, Tielsch J, Khatry SK, Shrestha L, LeClerq SC, et al. Clinical Presentation and Birth Outcomes Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Pregnancy. *PLoS ONE* [Internet]. 31 mars 2016 [cité 11 mai 2020];11(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816499/>
66. Prise en charge du 1er épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118113/fr/prise-en-charge-du-1er-episode-de-bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-de-moins-de-12-mois
67. Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatr Respir Rev.* 1 sept 2009;10(3):148-53.
68. 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. *The Lancet.* 2 sept 2017;390(10098):946-58.
69. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2007;26(11 Suppl):S36-40.

70. Sommer C, Resch B, Simões EAF. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *Open Microbiol J.* 30 déc 2011;5:144-54.
71. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr.* déc 2000;137(6):865-70.
72. Zachariah P, Ruttenber M, Simões EAF. Hospitalizations due to respiratory syncytial virus in children with congenital malformations. *Pediatr Infect Dis J.* mai 2011;30(5):442-5.
73. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One.* 2014;9(2):e89186.
74. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EAF, Stensballe LG. Chronic Diseases, Chromosomal Abnormalities, and Congenital Malformations as Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Hospitalization: A Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 15 mars 2012;54(6):810-7.
75. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the Incidence and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Children with Chronic Diseases. *Infect Dis Ther.* sept 2017;6(3):383-411.
76. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr.* sept 1992;121(3):348-54.
77. Wang EEL, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr.* 1 févr 1995;126(2):212-9.
78. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Müller A, Seidenberg J, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J.* juin 2007;26(6):485-91.
79. Science M, Akseer N, Asner S, Allen U. Risk stratification of immunocompromised children, including pediatric transplant recipients at risk of severe respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Transplant.* 1 mars 2019;23(2):e13336.
80. King JC, Burke AR, Clemens JD, Nair P, Farley JJ, Vink PE, et al. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J.* sept 1993;12(9):733-9.
81. Madhi SA, Venter M, Madhi A, Petersen K, Klugman KP. Differing manifestations of respiratory syncytial virus-associated severe lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J.* févr 2001;20(2):164-170.
82. Saleeby CME, Somes GW, DeVincenzo JP, Gaur AH. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Disease in Children With Cancer: The Importance of Lymphopenia and Young Age. *Pediatrics.* 1 févr 2008;121(2):235-43.
83. Sung L, Alonzo TA, Gerbing RB, Aplenc R, Lange BJ, Woods WG, et al. Respiratory syncytial virus infections in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* déc 2008;51(6):784-6.

84. Anak S, Atay D, Unuvar A, Garipardic M, Agaoglu L, Ozturk G, et al. Respiratory syncytial virus infection outbreak among pediatric patients with oncologic diseases and/or BMT. *Pediatr Pulmonol.* mars 2010;45(3):307-11.
85. Löwensteyn YN, Phijffer EWEM, Simons JVL, Scheltema NM, Mazur NI, Nair H, et al. Respiratory Syncytial Virus-related Death in Children With Down Syndrome: The RSV GOLD Study. *Pediatr Infect Dis J.* 23 avr 2020;
86. Bloemers BLP, Furth AM van, Weijerman ME, Gemke RBJ, Broers CJM, Ende K van den, et al. Down Syndrome: A Novel Risk Factor for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis— A Prospective Birth-Cohort Study. *Pediatrics.* 1 oct 2007;120(4):e1076-81.
87. Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, Meakins T, Aaby P, Simoes EAF. Seasonal variation of maternally derived respiratory syncytial virus antibodies and association with infant hospitalizations for respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* févr 2009;154(2):296-8.
88. Yitshak-Sade M, Yudovitch D, Novack V, Tal A, Kloog I, Goldbart A. Air Pollution and Hospitalization for Bronchiolitis among Young Children. *Ann Am Thorac Soc.* déc 2017;14(12):1796-802.
89. Choudhuri JA, Ogden LG, Rutenber AJ, Thomas DSK, Todd JK, Simoes EAF. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* févr 2006;117(2):349-56.
90. Fodha I, Vabret A, Ghedira L, Seboui H, Chouchane S, Dewar J, et al. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized infants: association between viral load, virus subgroup, and disease severity. *J Med Virol.* déc 2007;79(12):1951-8.
91. McIntosh ED, De Silva LM, Oates RK. Clinical severity of respiratory syncytial virus group A and B infection in Sydney, Australia. *Pediatr Infect Dis J.* oct 1993;12(10):815-9.
92. 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.
93. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, et al. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis.* déc 1990;162(6):1283-90.
94. Papadopoulos NG, Gourgiotis D, Javadyan A, Bossios A, Kallergi K, Psarras S, et al. Does respiratory syncytial virus subtype influences the severity of acute bronchiolitis in hospitalized infants? *Respir Med.* sept 2004;98(9):879-82.
95. 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.
96. Hornsleth A, Klug B, Nir M, Johansen J, Hansen KS, Christensen LS, et al. Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and to cytokine values in nasopharyngeal secretions. *Pediatr Infect Dis J.* déc 1998;17(12):1114-21.
97. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z, et al. Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR. *PloS One.* 2016;11(10):e0165108.

98. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331-79.
99. Wu W, Macdonald A, Hiscox JA, Barr JN. Different NF- κ B activation characteristics of human respiratory syncytial virus subgroups A and B. *Microb Pathog*. mars 2012;52(3):184-91.
100. Luchsinger V, Ampuero S, Palomino MA, Chnaiderman J, Levican J, Gaggero A, et al. Comparison of virological profiles of respiratory syncytial virus and rhinovirus in acute lower tract respiratory infections in very young Chilean infants, according to their clinical outcome. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. sept 2014;61(1):138-44.
101. Panayiotou C, Richter J, Koliou M, Kalogirou N, Georgiou E, Christodoulou C. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children in Cyprus during three consecutive winter seasons (2010-2013): age distribution, seasonality and association between prevalent genotypes and disease severity. *Epidemiol Infect*. nov 2014;142(11):2406-11.
102. Tabatabai J, Prifert C, Pfeil J, Grulich-Henn J, Schnitzler P. Novel respiratory syncytial virus (RSV) genotype ON1 predominates in Germany during winter season 2012-13. *PLoS One*. 2014;9(10):e109191.
103. Yoshihara K, Le MN, Okamoto M, Wadagni ACA, Nguyen HA, Toizumi M, et al. Association of RSV-A ON1 genotype with Increased Pediatric Acute Lower Respiratory Tract Infection in Vietnam. *Sci Rep*. 16 2016;6:27856.
104. Lee N, Chan MCW, Lui GCY, Li R, Wong RYK, Yung IMH, et al. High Viral Load and Respiratory Failure in Adults Hospitalized for Respiratory Syncytial Virus Infections. *J Infect Dis*. 15 oct 2015;212(8):1237-40.
105. Hijano DR, Brazelton de Cardenas J, Maron G, Garner CD, Ferrolino JA, Dallas RH, et al. Clinical correlation of influenza and respiratory syncytial virus load measured by digital PCR. *PLoS ONE [Internet]*. 3 sept 2019 [cité 10 mai 2020];14(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6720028/>
106. Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr*. août 1988;113(2):266-71.
107. Sweetman LL, Ng Y, Butler IJ, Bodensteiner JB. Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol*. mai 2005;32(5):307-10.
108. Kneyber MCJ, Brandenburg AH, de Groot R, Joosten KFM, Rothbarth PH, Ott A, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr*. 24 mars 1998;157(4):331-5.
109. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet Lond Engl*. 14 août 1999;354(9178):541-5.
110. 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.

111. Dawood FS, Jara J, Estripeaut D, Vergara O, Luciani K, Corro M, et al. What Is the Added Benefit of Oropharyngeal Swabs Compared to Nasal Swabs Alone for Respiratory Virus Detection in Hospitalized Children Aged <10 Years? *J Infect Dis.* 15 nov 2015;212(10):1600-3.
112. Heylen E, Neyts J, Jochmans D. Drug candidates and model systems in respiratory syncytial virus antiviral drug discovery. *Biochem Pharmacol.* 01 2017;127:1-12.
113. Hogan CA, Caya C, Papenburg J. Rapid and simple molecular tests for the detection of respiratory syncytial virus: a review. *Expert Rev Mol Diagn.* 3 juill 2018;18(7):617-29.
114. Segondy M. Les tests de diagnostic rapide des viroses respiratoires et des gastroentérites virales: intérêts et limites. *Rev Francoph Lab.* 2015;2015(474):45-50.
115. Gottschalk J, Zbinden R, Kaempf L, Heinzer I. Discrimination of respiratory syncytial virus subgroups A and B by reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol.* janv 1996;34(1):41-3.
116. Wilson SD, Roberts K, Hammond K, Ayres JG, Cane PA. Estimation of incidence of respiratory syncytial virus infection in schoolchildren using salivary antibodies. *J Med Virol.* mai 2000;61(1):81-4.
117. Beaucourt S, Vignuzzi M. Ribavirin: a drug active against many viruses with multiple effects on virus replication and propagation. Molecular basis of ribavirin resistance. *Curr Opin Virol.* 1 oct 2014;8:10-5.
118. Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN, El Taoum KK, Jiang Y, Popat U, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother.* août 2013;68(8):1872-80.
119. Boeckh M, Englund J, Li Y, Miller C, Cross A, Fernandez H, et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2007;44(2):245-9.
120. Chu HY, Kuypers J, Renaud C, Wald A, Martin E, Fairchok M, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus transmission in childcare. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* août 2013;57(4):343-50.
121. Chemaly RF, Ghantaji SS, Shah DP, Shah JN, El Taoum KK, Champlin RE, et al. Respiratory syncytial virus infections in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* août 2014;36(6):e376-381.
122. Précautions de transmission | Annexe A | Précautions d'isolement | Bibliothèque de directives | Contrôle des infections | CDC [Internet]. 2020 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/appendix/transmission-precautions.html>
123. Isolation Precautions | Guidelines Library | Infection Control | CDC [Internet]. 2020 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>
124. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics.* janv 1997;99(1):93-9.

125. Wu H, Pfarr DS, Losonsky GA, Kiener PA. Immunoprophylaxis of RSV Infection: Advancing from RSV-IGIV to Palivizumab and Motavizumab. In: Dessain SK, éditeur. *Human Antibody Therapeutics for Viral Disease* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008 [cité 1 mai 2020]. p. 103-23. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-540-72146-8_4
126. Acero-Bedoya S, Wozniak PS, Sánchez PJ, Ramilo O, Mejias A. Recent Trends in RSV Immunoprophylaxis: Clinical Implications for the Infant. *Am J Perinatol.* 2019;36(S 02):S63-7.
127. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *PEDIATRICS.* 1 sept 1998;102(3):531-7.
128. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* oct 2003;143(4):532-40.
129. Thomas NJ, Hollenbeak CS, Ceneviva GD, Geskey JM, Young MJ. Palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus mortality after pediatric bone marrow transplantation: a decision analysis model. *J Pediatr Hematol Oncol.* avr 2007;29(4):227-32.
130. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 9 mai 2013;368(19):1791-9.
131. Mejias A, Garcia-Maurino C, Rodriguez-Fernandez R, Peeples ME, Ramilo O. Development and clinical applications of novel antibodies for prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Vaccine.* 11 2017;35(3):496-502.
132. Larios Mora A, Detalle L, Gallup JM, Van Geelen A, Stohr T, Duprez L, et al. Delivery of ALX-0171 by inhalation greatly reduces respiratory syncytial virus disease in newborn lambs. *mAbs.* 2018;10(5):778-95.
133. WHO | RSV vaccine research and development [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/immunization/research/development/ppc_rsv_vaccines/en/
134. 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.
135. Wright PF, Karron RA, Belshe RB, Shi JR, Randolph VB, Collins PL, et al. The absence of enhanced disease with wild type respiratory syncytial virus infection occurring after receipt of live, attenuated, respiratory syncytial virus vaccines. *Vaccine.* oct 2007;25(42):7372-8.
136. Reijans M, Dingemans G, Klaassen CH, Meis JF, Keijndener J, Mulders B, et al. RespiFinder: a New Multiparameter Test To Differentially Identify Fifteen Respiratory Viruses. *J Clin Microbiol.* 1 avr 2008;46(4):1232-40.
137. Lee D-H. TOCE: innovative technology for high multiplex real-time PCR. *Seegene Bull.* 1:5-10.
138. Lee Y-J, Kim D, Lee K, Chun J-Y. Single-channel multiplexing without melting curve analysis in real-time PCR. *Sci Rep.* 11 déc 2014;4(1):7439.

139. Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clin Infect Dis*. 1 mai 2011;52(suppl_4):S284-9.
140. Cattoir L, Vankeerberghen A, Boel A, Van Vaerenbergh K, De Beenhouwer H. Epidemiology of RSV and hMPV in Belgium: a 10-year follow-up. *Acta Clin Belg*. août 2019;74(4):229-35.
141. Vaccins à faire [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: [https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Vaccins-a-faire#section1?xtor=SEC-39-GOO-\[Calendrier_Vaccinal\]--S-\[%2Bcalendrier%20%2Bdes%20%2Bvaccins\]&gclid=EAlaIqobChMIg5T3k5yK7AIV6xoGAB1sUw91EAAYASAAEgKWIfD_BwE](https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Vaccins-a-faire#section1?xtor=SEC-39-GOO-[Calendrier_Vaccinal]--S-[%2Bcalendrier%20%2Bdes%20%2Bvaccins]&gclid=EAlaIqobChMIg5T3k5yK7AIV6xoGAB1sUw91EAAYASAAEgKWIfD_BwE)
142. Fleming DM, Cross KM. Respiratory syncytial virus or influenza? *The Lancet*. 18 déc 1993;342(8886-8887):1507-10.
143. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 30 juill 2015;373(5):415-27.
144. Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet Lond Engl*. 27 oct 2001;358(9291):1410-6.
145. Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Role of influenza and other respiratory viruses in admissions of adults to Canadian hospitals. *Influenza Other Respir Viruses*. janv 2008;2(1):1-8.
146. Widmer K, Griffin MR, Zhu Y, Williams JV, Talbot HK. Respiratory syncytial virus- and human metapneumovirus-associated emergency department and hospital burden in adults. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8(3):347-52.
147. Belongia EA, King JP, Kieke BA, Pluta J, Al-Hilli A, Meece JK, et al. Clinical Features, Severity, and Incidence of RSV Illness During 12 Consecutive Seasons in a Community Cohort of Adults ≥ 60 Years Old. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1 déc 2018 [cité 22 mars 2020];5(12). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofy316/5210887>
148. Sundaram ME, Meece JK, Sifakis F, Gasser RA, Belongia EA. Medically attended respiratory syncytial virus infections in adults aged ≥ 50 years: clinical characteristics and outcomes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. févr 2014;58(3):342-9.
149. Schmidt H, Das A, Nam H, Yang A, Ison MG. Epidemiology and outcomes of hospitalized adults with respiratory syncytial virus: A 6-year retrospective study. *Influenza Other Respir Viruses*. juill 2019;13(4):331-8.
150. Waris M. Pattern of respiratory syncytial virus epidemics in Finland: two-year cycles with alternating prevalence of groups A and B. *J Infect Dis*. mars 1991;163(3):464-9.
151. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in elderly persons. *J Infect Dis*. 15 janv 2004;189(2):233-8.
152. McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr*. juill 1990;117(1 Pt 1):52-62.

153. Taylor CE, Morrow S, Scott M, Young B, Toms GL. Comparative virulence of respiratory syncytial virus subgroups A and B. *Lancet Lond Engl.* 8 avr 1989;1(8641):777-8.
154. Imaz MS, Sequeira MD, Videla C, Veronessi I, Cociglio R, Zerbini E, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of respiratory syncytial virus subgroups A and B infections in Santa Fe, Argentina. *J Med Virol.* mai 2000;61(1):76-80.
155. EU case definitions [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>
156. Philippart F. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'immunocompétent. Partie concernant les définitions, l'épidémiologie et les éléments du diagnostic. *Médecine Mal Infect.* nov 2006;36(11-12):784-802.
157. Dalphin J-C, Didier A. L'atteinte des voies aériennes distales d'origine environnementale. Pneumopathie d'hypersensibilité et étiologies rares. *Rev Mal Respir.* oct 2013;30(8):669-81.
158. Housset B. Cadre nosologique des infections respiratoires basses. *Médecine Mal Infect.* nov 2006;36(11-12):538-45.
159. Jabaudon M, Audard J, Charvin M, Godet T, Futier E. Ventilation non invasive en postopératoire. *Prat En Anesth Réanimation.* 1 juin 2019;23(3):132-8.
160. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2012;185(4):435-52.
161. Soumagne T, Degano B. Dyspnées aiguës. *EMC - AKOS Traité Médecine.* 1 juin 2018;13(4):1-10.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Diagnostics retenus, évolution et définitions

- **Infection respiratoire aiguë (IRA)** (définition de l'ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control) [155] :
 - Apparition soudaine des symptômes

ET

 - Au moins un des quatre symptômes respiratoires suivants : Toux, Gorge irritée, Essoufflement, Coryza

ET

 - Le jugement d'un clinicien selon lequel la maladie est due à une infection
- **Infections respiratoires hautes (IRH)**
 - **Syndrome pseudo-grippal (Influenza-like illness : ILI)** (définition de l'ECDC) [155] :
 - Survenue soudaine des symptômes

ET

 - Au moins un des symptômes systémiques suivants : (**Fièvre ou frissons**) ou (**Fatigue/épuisement/malaise**) ou (**Mal de tête**) ou (**Douleurs musculaires/articulaires**)

ET

 - Au moins un des symptômes respiratoires suivants : (**Toux**) ou (**Mal de gorge**) ou (**Essoufflement**)
 - **Infections ORL** : Rhino-pharyngite, conjonctivite, otite, laryngite, sinusite
- **Infections respiratoire basses (IRB) aiguës** : L'IRB est définie par une atteinte infectieuse sous-glottique (toux associée à une bronchorrhée, dyspnée, gêne ou douleur thoracique dans un contexte inflammatoire marqué par une fièvre, des frissons ou sueurs et évoluant depuis moins de 21 jours), associée ou non à une infection respiratoire haute [156]. On distingue :
 - **Pneumopathie** :
 - **Pneumopathie aiguë infectieuse** : tableau d'infection des voies aériennes sous-glottiques associé à un syndrome de condensation alvéolaire et/ou la présence d'images thoraciques récentes alvéolaires ou interstitielles [156].
 - **Bronchite aiguë** :
 - **Toux productive** évoluant depuis moins de 15 à 30 jours, pouvant être associée à d'autres symptômes respiratoires, en particulier la dyspnée voire la douleur thoracique et parfois également à la présence d'un freinage expiratoire ou d'un wheezing, voire d'anomalies auscultatoires. La fièvre est généralement peu marquée voire absente. Il est généralement reconnu que ce tableau ne s'accompagne **d'aucune image parenchymateuse pulmonaire aiguë** [156].
 - **Bronchiolite** :
 - « Bronchiolite » est un terme générique appliqué à divers états inflammatoires, fibrosants ou destructifs, affectant les petites voies aériennes, avec parfois extension aux structures anatomiques adjacentes [157].

- **Bronchiolite aiguë du nourrisson [66] :**
 - Premier épisode aigu de gêne respiratoire (séquence rhinite suivie de signes respiratoires : toux, sibilants et/ou crépitants, accompagnés ou non d'une polypnée et/ou de signes de lutte respiratoire)
 - A toute période de l'année.
- **Exacerbation aiguë de BPCO [158] :**
 - C'est une dégradation persistante de plus de deux jours consécutifs du patient par rapport à son état de base, plus importante que les variations quotidiennes, à début aigu et qui nécessite une modification thérapeutique.
 - Défini par les critères d'Anthonisen : aggravation de la dyspnée, de la toux, modification de la bronchorrhée (abondance ou qualité)
- **Crise d'asthme sévère**
- **Absence d'infection respiratoire :** découverte fortuite du VRS, symptômes non respiratoires
- **BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive :** C'est une maladie chronique et lentement progressive qui se caractérise par une diminution non complètement réversible des débits aériens. L'obstruction bronchique est définie par un rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) inférieur à 70 %. Le diagnostic est confirmé par une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) par spirométrie et pléthysmographie [158].
- **Evolution favorable :** L'évolution est considérée comme « favorable » si le patient n'est pas hospitalisé (séjour de moins d'un jour à l'hôpital ou consultation).

Définition de la HAS des formes cliniques de la bronchiolite aiguë de l'enfant de moins de 12 mois [66] :

Forme clinique	Légère	Modérée	Grave
État général altéré <i>(dont comportement)</i>	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (<30/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO2% à l'éveil en air ambiant	> 92%	90% < SpO2% ≤ 92%	≤ 90% ou cyanose
Alimentation*	>50%	< 50% sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
	*(à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)		
Interprétation	Les formes légères sont définies par la présence de tous les critères	Les formes modérées sont définies par la présence d' au moins un des critères (non retrouvées dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la présence d' au moins un des critères graves

ANNEXE 2 : Support respiratoire et définitions

- **Support respiratoire non invasif** [159] :
 - o La « ventilation non invasive » (VNI) regroupe plusieurs techniques d'assistance ventilatoire ayant pour but de maintenir une ventilation alvéolaire suffisante et d'améliorer le travail respiratoire **sans recours à une intubation orotrachéale ou à une trachéotomie**.
 - o La ventilation spontanée en pression positive continue (CPAP : Continuous Positive Airway Pressure) et la ventilation spontanée avec aide inspiratoire associée à une pression expiratoire positive (BIPAP, Bilevel Positive Airway Pressure) sont les deux principaux modes de VNI utilisés en routine clinique.
- **Support respiratoire invasif** [159] :
 - o Techniques de support respiratoire ayant recours à une intubation orotrachéale ou à une trachéotomie.

Le choix de l'interface patient-ventilateur prend en compte plusieurs éléments dont la morphologie du patient, la présence d'une sonde gastrique et le mode de ventilation utilisé. C'est un élément important car il conditionne la tolérance du patient, le risque de fuites (entraînant des asynchronies patient-ventilateur) et donc l'efficacité du traitement [159].

ANNEXE 3 : Signes cliniques et définitions

- **Dyspnée** : « Expérience subjective d'inconfort respiratoire faite de sensations qualitativement distinctes et d'intensité variable et provenant d'interactions entre des facteurs physiologiques, psychologiques, sociaux et environnementaux multiples » (définition de l'American Thoracic Society). C'est une perception anormale et désagréable de la respiration, « gêne respiratoire » décrite par le patient. La dyspnée comporte une composante objective clinique (anomalie ventilatoire visualisable et quantifiable) et subjective (gêne ressentie par le patient) [160][161].
- **Apnée** : Les apnées sont définies comme un arrêt respiratoire de plus de 20 secondes et/ou une bradycardie accompagnée d'une cyanose ou d'une désaturation en oxygène inférieure à 90% [20][62][108].

RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUSES TYPE A AND TYPE B INFECTIONS : RETROSPECTIVE AND COMPARATIVE EPIDEMIOLOGICAL STUDY DURING TWO WINTER SEASONS (2010-2011 & 2017-2018) IN THE TOULOUSE UNIVERSITY HOSPITAL

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is responsible for many acute respiratory infections among children and adults. RSV is divided into two major antigenic groups, A and B. For several years, new molecular assays allow the RSV detection with high sensitivity and specificity. Such assays are used in the Department of Virology of the Toulouse University Hospital since 2010.

Several studies have investigated the respective impact of RSV A and B infections among children, but their results are conflicting. In the adult population, on the contrary, few studies have been carried out on this subject.

The objective of this 2 winters retrospective study is to evaluate and to compare the role of RSV A and RSV B on the clinical symptoms, the severity of the disease. Moreover we studied the viral prevalence among the inpatients thanks to molecular assays.

During these two winters, 6725 respiratory samples were analyzed, 1095 (16.28%) were positive for RSV including 639 for RSV A (9.50%) and 471 for RSV B (7%). 654 patients were included (394 RSV A; 260 RSV B), their respective age averages were respectively 6.39 and 13.17 year old.

We observed that cough ($p=0.016$), symptoms of respiratory struggle ($p=0.03$), ronchis ($p=0.001$), chest distension ($p=0.034$), lower respiratory infections ($p=0.009$) and antibiotic treatments ($p=0.05$) were associated with RSV A infection among children under 4 years old. In adults (> 15 years old) we found that cough ($p=0.015$) and polypnea ($p=0.035$) were associated with RSV B infection. Moreover patients suffering from RSV A infection were younger than those infected with RSV B ($p=0.0002$). At last, severe cases prevalence did not depend on RSV type.

Our results confirm previous studies showing that RSV A is significantly associated with an higher rate of symptoms among children. On the contrary, among adults, RSV B is responsible of more symptoms and is overall more frequently detected. Finally, the severity of the respiratory disease appears to be independant of the RSV subtype across all age groups.

KEY WORDS : Respiratory syncytial virus / Acute respiratory infection / Respiratory Multiplex PCR / RSV subgroups / Epidemiology / Hospitalization / Children / Adults

INFECTIONS A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL TYPE A ET TYPE B AU CHU DE TOULOUSE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE RETROSPECTIVE ET COMPARATIVE SUR LES HIVERS 2010-2011 ET 2017-2018

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est responsable de nombreuses infections respiratoires aiguës chez les enfants et les adultes. Le VRS est divisé en deux groupes antigéniques majeurs, A et B. Depuis plusieurs années de nouvelles techniques de biologie moléculaire permettent de rechercher ce virus avec une sensibilité accrue ; elles sont utilisées au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse depuis 2010.

Plusieurs études ont abordé l'impact respectif des types A et B du VRS chez l'enfant mais leurs résultats sont contradictoires, peu d'études de ce type ont été menées dans la population adulte.

L'objectif de notre étude rétrospective sur 2 hivers est d'évaluer et de comparer l'influence relative des types A et B sur la symptomatologie clinique, la gravité de la maladie et d'étudier leur distribution dans la population hospitalière avec les nouvelles techniques de biologie moléculaire.

Au cours de ces deux hivers, 6725 prélèvements respiratoires ont été analysés, 1095 (16,28%) étaient positifs pour le VRS ; 639 pour le VRS A (9,50%) et 471 pour le VRS B (7%). 654 patients ont été inclus (394 VRS A ; 260 VRS B) avec des moyennes d'âge respectives de 6,39 ans et 13,17 ans pour chaque groupe.

Nous avons observé significativement plus de toux ($p=0,016$), de signes de luttés ($p=0,03$), de ronchis ($p=0,001$), de distension thoracique ($p=0,034$), d'atteintes respiratoires basses ($p=0,009$) et de mise en place de traitements antibiotiques ($p=0,05$) parmi les enfants de moins de 4 ans infectés par un VRS de type A. Chez les adultes (> 15 ans) infectés par le VRS B ce sont la toux ($p=0,015$) et la polypnée ($p=0,035$) qui sont plus fréquemment observées. Les patients infectés par le VRS A sont significativement plus jeunes que ceux infectés par le VRS B ($p=0,0002$). Enfin, la gravité de la maladie n'est pas influencée par le type viral.

Nos résultats confirment les observations antérieures selon lesquelles le VRS A est significativement associé à une symptomatologie plus riche chez les enfants. Chez les adultes par contre, certains symptômes sont plus fréquemment observés lorsque le VRS B est retrouvé. Pour la population que nous avons étudiée, la sévérité semble indépendante du type viral mis en évidence et ceci quel que soit l'âge.

DISCIPLINE administrative : BIOLOGIE MEDICALE

MOTS-CLES : Virus respiratoire syncytial / Infection respiratoire aiguë / PCR Multiplex respiratoire / Sous-types du virus respiratoire syncytial / Epidémiologie / Hospitalisation / Enfants / Adultes

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

LABORATOIRE DE VIROLOGIE
INSTITUT FEDERATIF DE BIOLOGIE
CHU TOULOUSE PURPAN
330 AVENUE DE GRANDE BRETAGNE, 31300 TOULOUSE

Directeur de thèse : Dr MANSUY Jean-Michel