



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

# Le virus respiratoire syncytial : importance en pathologie, méthodes diagnostiques, traitement et prévention

François Freymuth, Geneviève Eugène, Jacques Brouard, Astrid Vabret, Joëlle Petitjean, Françoise Bonnin

**Les bronchiolites à VRS sont fréquentes, épidémiques et nécessitent parfois l'hospitalisation des nourrissons, voire une réanimation. Le déterminisme des lésions pulmonaires est complexe, lié au virus et à la réaction immunitaire. Le traitement est symptomatique, et l'utilisation de la ribavirine est limitée aux formes sévères. Le diagnostic virologique doit être rapide, et la recherche immunologique directe des protéines virales est la technique la plus utilisée.**

**P**armi les virus isolés au niveau des voies aériennes et responsables de pathologies strictement respiratoires : virus influenza, virus para-influenza, adenovirus, rhinovirus, coronavirus..., le virus respiratoire syncytial (VRS) est un des plus importants. En dehors des atteintes à virus influenza et à rhinovirus qui s'observent à tout âge, les infections à VRS, à virus para-influenza et à adenovirus sont très fréquentes chez l'enfant. Il s'agit souvent de la primo-infection de l'enfant par ces virus, qui a en général une expression clinique et une évolution rapidement favorable. Le virus respiratoire syncytial (VRS) est responsable d'une infection épidémique particulière du nourrisson : la bronchiolite. Son importance réside dans le fait qu'elle peut se compliquer à court terme d'insuffisance respiratoire aiguë pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et à long terme, d'une évolution vers l'asthme. La reconnaissance de l'infection à VRS est donc dominée par la nécessité d'un diagnostic rapide devant une maladie respiratoire qui peut à tout moment évoluer vers une insuffisance respiratoire grave. La recherche directe des protéines virales par marquage immunologique en fluorescence a représenté la première technique de diagnostic rapide utilisée en routine dans les laboratoires de viro-

logie. Elle demeure toujours d'actualité, mais des évolutions de la méthode, et d'autres techniques de diagnostic sont apparues depuis.

## **Le VRS est responsable d'une maladie spécifique du nourrisson : la bronchiolite**

Le VRS est important en pathologie parce qu'il provoque les bronchiolites, infections fréquentes et parfois graves des nourrissons de moins de 2 ans. Elles nécessitent parfois l'hospitalisation et sont environ 10 fois plus fréquentes que celles des autres virus respiratoires [16]. Le VRS infectant les cellules cylindriques ciliées de l'arbre respiratoire, diverses localisations : rhume, laryngite, trachéite, bronchite, bronchiolite, pneumonie peuvent être observées, mais la bronchiolite est la forme habituelle de l'infection chez le nourrisson. Après 2 à 4 jours d'incubation, elle débute par une infection nasale qui s'étend aux sinus, à l'oreille moyenne, et gagne les bronches et bronchioles. L'obstruction bronchiolaire qui en résulte se traduit par de la toux, une polypnée, un wheezing, des sibilants et éventuellement des signes de lutte respiratoire. L'état général est conservé ; la fièvre, inconstante, est modérée et les troubles digestifs sont fréquents. Ces manifestations correspondent

Laboratoire de virologie humaine et moléculaire,  
CHU, av G-Clémenceau, 14033 Caen, France.

habituellement à la primo-infection qui survient 1 fois sur 2 avant un an. Mais la réponse en anticorps et le pic d'immunité cellulaire sont très faibles chez le nourrisson infecté par le VRS et disparaissent souvent en quelques mois, favorisant les infections successives. Plusieurs bronchiolites peuvent donc s'observer chez le même enfant [29], et 36% des hospitalisations se font pour une récurrence de bronchiolite [20].

### ■ La bronchiolite à VRS peut être grave

De 1 à 5% des nourrissons infectés par le VRS doivent être hospitalisés pour une insuffisance respiratoire grave nécessitant une oxygénothérapie voire une assistance respiratoire. Deux tiers de ces enfants ont moins de 3 mois et 1 sur 2 présente un facteur de risque classique : prématurité, bronchodysplasie, cardiopathie, immunodépression [14]. Le mode d'allaitement (artificiel), l'absence d'anticorps neutralisants maternels transmis et le groupe A ou B de VRS interviennent également [31, 36, 53]. L'élément de gravité essentiel est l'encombrement respiratoire et à un degré moindre, le bronchospasme. Les apnées s'observent dans environ 20% des infections à VRS, en particulier du petit nourrisson et peuvent être à l'origine de morts subites [19]. La mortalité globale de l'infection à VRS varie de 1 à 3%. Elle est étroitement liée au terrain pathologique et atteint 23 à 35% des enfants immunodéprimés ou porteurs de malformations congénitales [35]. Plus de deux enfants sur trois présentent des manifestations respiratoires récidivantes ou une hyperréactivité bronchique après une première bronchiolite, et la survenue ultérieure d'un asthme n'est pas rare [25, 45]. Les surinfections bactériennes sont beaucoup moins fréquentes dans l'infection à VRS (0,6%) que dans d'autres viroses

respiratoires, telles que la grippe [26]. Les adultes immunodéprimés et les personnes âgées peuvent faire des pneumonies à VRS parfois sévères [1, 10].

### ■ La physiopathologie de la bronchiolite est complexe et fait intervenir la réaction immunitaire

L'obstruction de la lumière des bronchioles, élément important, peut être liée à plusieurs facteurs : l'hyperplasie de la muqueuse bronchique à la nécrose des cellules épithéliales, l'infiltration bronchiolaire de cellules inflammatoires, la libération de substances toxiques et de médiateurs chimiques à effet bronchoconstricteur. Outre le rôle direct du virus et celui du terrain de l'enfant, la présence d'anticorps spécifiques maternels dans les formes graves d'infection suggère qu'une réaction immuno-pathologique peut intervenir [12]. L'immaturation immunologique du nourrisson favorise certainement l'envahissement viral et l'obstruction bronchiolaire. L'encombrement respiratoire est facilité par le faible diamètre bronchique et des valeurs de conductance. De plus, l'infection des monocytes-macrophages par le virus entraîne une inhibition et/ou un dysfonctionnement de la réponse immunitaire [37, 48]. Les petits nourrissons ont la particularité de ne pas fabriquer d'anticorps IgG contre la glycoprotéine G, associée à l'infektivité virale, ce qui peut favoriser la prolifération virale et son extension aux voies aériennes inférieures [54]. Beaucoup des anticorps maternels transmis à l'enfant ne sont pas protecteurs. Ils peuvent au contraire jouer un rôle aggravant en formant des complexes immuns avec les antigènes viraux présents au niveau du poumon, d'où activation des polynucléaires neutrophiles et libération de substances à action bronchoconstrictive [13].

Le test de transformation lymphoblastique aux antigènes du VRS est fortement positif chez les enfants atteints de bronchiolites, et sa persistance s'observe chez les enfants présentant ultérieurement des crises de dyspnée asthmatiforme [55]. Cette réponse T cytotoxique exagérée peut aussi contribuer à la bronchoconstriction par la libération d'histamine des polynucléaires basophiles activés. Enfin, certains auteurs attribuent un rôle important aux IgE, génétiquement déterminé, la bronchiolite résultant d'une réaction d'hyper-sensibilité immédiate liée aux IgE spécifiques. Ainsi, les nourrissons ayant des formes sévères très dyspnéiques d'infections à VRS ont significativement plus d'histamine et d'IgE anti-VRS dans leurs sécrétions nasales et leurs sérums que les enfants infectés et sans manifestations bronchiolaires [57]. Le rôle des anticorps IgG4 anti-VRS et des anticorps facilitants qui s'élèvent dans les bronchiolites est également évoqué dans la physiopathologie [32]. Une hypothèse serait que, sur des terrains prédisposés, et/ou par le biais de l'infection des monocytes-macrophages, l'infection virale induirait ou révélerait un déséquilibre de l'immunorégulation lymphocytaire T : un déficit relatif en lymphocytes T suppresseurs. Celui-ci pourrait entraîner une hyperproduction de lymphocytes helper et une réponse T cytotoxique exagérée, puis par l'intermédiaire de l'interleukine 4, une production excessive d'IgE anti-VRS.

### L'infection à VRS est une épidémie hivernale

L'infection à VRS entraîne chaque hiver une épidémie de bronchiolites. L'importance de l'épidémie, sa date d'apparition, la gravité des atteintes et le VRS en cause varient selon les régions. Dans l'Europe du Nord, les premiers cas apparaissent

sent en octobre ou novembre. L'épidémie présente son acmé en décembre ou janvier, pendant environ 4 semaines, et s'étend sur une durée moyenne de 5 mois [16]. Plus rarement l'épidémie est retardée de quelques semaines, parfois par l'apparition précoce de la grippe, dont l'épidémie suit habituellement celle du VRS. De rares infections à VRS s'observent parfois au printemps ou en été. Dans les régions tropicales ou subtropicales, l'infection est endémique, ou l'épidémie coïncide avec la saison des pluies. L'incidence des infections à VRS A et B dépend du niveau d'immunisation des enfants, et les deux virus cocirculent habituellement dans la même épidémie [17]. De 1982 à 1993, VRS A a prédominé seulement en 1987-88 et le VRS B en 1983-84, 1984-85 et 1989-1990 (tableau I). La prédominance des VRS A, observée aux États-Unis et en Grande-Bretagne [27] n'est pas trouvée ici, soulignant que les caractéristiques épidémiologiques de l'infection à VRS ne sont pas universelles et demeurent étroitement associées à chaque zone géographique. Des études épidémiologiques plus fines différencient les souches de VRS A en quatre sous-types antigéniques, qui circulent concurremment au cours des épidémies hivernales [50]. Le VRS B a aussi été séparé en deux types, B1 et B2 qui semble rare [39].

L'individualisation des deux groupes antigéniques A et B de VRS a été confirmée par l'étude du génotype. Étudiant la variabilité génétique du VRS par PCR, Sullender décrit deux groupes de souches selon la longueur du segment d'amplification d'une partie de la zone de jonction entre les gènes codant pour les protéines F et G [51]. Nous avons comparé cette approche au typage immunologique des souches à l'aide de deux clones différentiels et dirigés contre la protéine NP [17]. Sur

Tableau I. Prédominance des sous-groupes A et B de VRS\*.

Année	États-Unis			Japon		Europe	
	Boston	Hunting	Rochester	Sapporo	Newcastle	Turku	Caen
1981-82	A*	A	A + B		A + B	A + B	
1982-83	A	A	A	B	A	B	A + B
1983-84	A + B	A	A		A	A + B	B
1984-85	A + B	B	A + B	B	A + B	A	B
1985-86	A	A	A	B	A + B	A	A + B
1986-87	B	A	B	A	A + B	B	A + B
1987-88		A	A		A	B	A
1988-89			A + B			A + B	A + B
1989-90			A			A	B
1991-92							A + B
1992-93							A + B

\*D'après McIntosh K (1993), *Clin Infect Dis*, 16,151-164 ; \*A = > 75% ; B = > 75% A+B = 25 à 75% pour chaque sous-groupe.

42 aspirations nasales étudiées, les résultats sont concordants par les deux méthodes dans 39 cas : 18 VRS(A) et 21 VRS(B). Pour un échantillon, le sous-groupe n'a pas pu être déterminé en immunofluorescence (IF), que ce soit à partir de l'aspiration ou de la souche isolée en culture. Enfin, deux échantillons identifiés VRS A et B en IF n'ont pu être typés par PCR. Ainsi, les souches de VRS se répartissent en deux groupes relativement homogènes, que ce soit par la spécificité antigénique d'épitopes de NP ou par la structure génomique de la zone intergénomique G-F.

Au cours d'une épidémie à VRS, la diffusion du virus dans la population est très large : 44% des familles peuvent être touchées par ce virus, et 45% de leurs membres infectés [23]. Vingt pour cent des enfants d'âge scolaire et 3 à 5% des adultes sains sont ainsi régulièrement réinfectés. Ces réinfections, souvent asymptomatiques, assurent une diffusion aérienne du virus de sujet à sujet, et la genèse des épidémies. Dans les services de pédiatrie, l'infection nosocomiale est fréquente et souvent transmise par le personnel soignant.

### Le VRS humain

Le virus respiratoire syncytial est isolé en 1957 dans des infections

respiratoires de l'enfant par Chanock [8]. Pneumovirus de la famille des *Paramyxoviridae*, il est apparenté à plusieurs virus animaux : VRS bovin, VRS de la chèvre et du mouton, virus de la rhinotrachéite de la dinde et virus de la pneumonie de la souris. Le VRS bovin est l'agent de la bronchopneumonie infectieuse enzootique. L'infection est très répandue, puisque 64% des animaux sont porteurs d'anticorps, et la mortalité peut atteindre 20 à 30% selon les enzooties [7]. Le VRS humain entraîne des infections respiratoires expérimentales chez les animaux : souris, rat du cotonier, singe, ovins et bovins.

Le génome du VRS est séquencé et comporte dix gènes, dont le nombre et l'ordre : 3' - 1C - 1B - NP - M - SH - G - F - 22K - L - 5' sont différents d'avec les autres *Paramyxoviridae* [9]. Des dix protéines du VRS, les glycoprotéines G et F de l'enveloppe sont les plus importantes sur le plan infectieux : G est responsable de l'attachement du virus sur des récepteurs (non identifiés), F de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cytoplasmique, et de la diffusion cellulaire et tissulaire de l'infection. Les protéines induisent une réponse immunitaire réduite au cours de la primo-infection. Les IgM apparaissent en 5 à 8 jours,

persistent de 20 jours à 3 mois. Les IgG apparaissent 2 semaines après l'infection, atteignent leur taux maximal en 3 à 4 semaines et comportent des anticorps neutralisants [56]. Les réinfections sont constantes et nécessaires à la protection des enfants et des adultes. Les anticorps sécrétoires IgA apparaissent 5 à 8 jours après l'infection, et ne sont pas neutralisants. Seules les protéines F et G induisent la formation d'anticorps neutralisants qui jouent un rôle effectif dans la protection. Les anticorps protecteurs peuvent agir seuls ou en association avec le complément, ou dans des réactions de type ADCC. Les deux sous-groupes antigéniques de VRS A et B [3, 38] ont trois épitopes (sur cinq) de commun sur la protéine F, et un sur cinq pour G. La réponse immunitaire à la glycoprotéine G est spécifique de groupe, alors que celle dirigée contre F est croisée entre les deux groupes.

Dans les travaux expérimentaux réalisés chez la souris, l'activité cytotoxique apparaît parfois très précocement, dès le deuxième jour après l'inoculation, en relation avec l'activation de cellules NK, et est toujours décelable et maximale vers le sixième jour avec la réponse en lymphocytes cytotoxiques spécifiques du virus. Elle est corrélée à la guérison chez le rat des cotonniers. La protéine M2 est la cible principale des cellules cytotoxiques, les protéines F et N des cibles secondaires, et la protéine G n'est pas reconnue. D'autre part, des sites situés sur les protéines F, N et SH stimulent les lymphocytes auxiliaires. L'activité cytotoxique est maximale chez l'homme 2 semaines après l'infection, et la production de virus cesse quelques jours plus tard, suggérant le même rôle important des lymphocytes T cytotoxiques dans l'immunité contre le VRS. Le rôle précis de l'immunité cellulaire dans la protection des enfants contre l'infec-

tion à VRS reste encore à déterminer, mais on sait qu'en cas de déficit de l'immunité cellulaire, l'infection se prolonge plusieurs mois, et que l'intensité de la réponse immunitaire cellulaire est plus élevée chez les enfants présentant une forme sévère d'infection, ou une infection du tractus respiratoire inférieur, que chez ceux ayant une forme bénigne ou une infection du tractus supérieur [58].

### Diagnostic virologique

Les méthodes les plus répandues assurent en quelques heures la reconnaissance du virus dans les sécrétions respiratoires [18].

#### ■ Le dosage des anticorps sériques a peu d'intérêt

Le nourrisson élabore inconstamment des anticorps anti-VRS, ou en quantité faible ; ils atteignent lentement leur titre maximum vers la 3<sup>e</sup> semaine et disparaissent souvent en quelques mois. De plus, la présence quasi constante d'anticorps anti-VRS maternels gêne l'interprétation des résultats de la sérologie de l'enfant. La recherche d'anticorps anti-VRS IgM peut fournir un diagnostic rapide. Ils apparaissent dans 60 à 70% des cas la 1<sup>re</sup> semaine de la maladie et persistent de 20 jours à 3 mois. Les résultats sont souvent difficiles à interpréter en raison de la faiblesse des titres observés et des problèmes classiques de spécificité. La recherche des IgA spécifiques peut aider au diagnostic, associée ou non aux IgM. La réactivité des sous-classes d'IgG a été étudiée, mais son utilisation pour le diagnostic n'est pas établie.

#### ■ L'infection à VRS est reconnue par la mise en évidence des antigènes viraux dans les sécrétions nasales

La recherche par immunofluorescence a été introduite en France en 1980 [15], et est depuis largement employée dans le diagnostic de

l'infection à VRS, en raison de sa simplicité, de sa rapidité, et de son coût modéré. Dans les cellules infectées des frottis d'aspiration nasale, les inclusions du VRS ont un aspect granulaire ou particulaire, une taille hétérogène et une localisation cytoplasmique. Bien que les anticorps monoclonaux aient amélioré la définition des images fluorescentes et supprimé beaucoup de fluorescence parasite, les difficultés résident encore dans la reconnaissance et l'analyse des images spécifiques, notamment lorsque les cellules du prélèvement sont très abîmées, ou à un stade tardif de l'infection. Cette méthode valide la qualité du prélèvement en contrôlant qu'il a été réalisé au bon site (nez ou bronches et non pharynx), et qu'il contient suffisamment de cellules respiratoires pour être interprétable. Elle est plus sensible que la culture, car si les résultats concordent dans 90,6% des cas, l'IF permet de détecter 6,3% de prélèvements infectés par le VRS qui sont négatifs en culture, parce que l'isolement de ce virus en cultures de cellules est difficile et souvent limité par la thermolabilité virale ou la présence d'inhibiteurs dans le prélèvement. En pratique, lorsque l'IF est négative, il faut penser aussi à rechercher d'autres virus et en particulier, les virus para-influenza 3, les rhinovirus, les virus influenza A et B, et les adénovirus [16].

La recherche d'antigènes du VRS est aussi réalisable par des techniques immunoenzymatiques. Elles se sont révélées, selon les études, plus ou moins sensibles que la détection du virus par culture, et en général aussi sensibles que l'IF. Elles ont l'avantage de ne pas nécessiter la présence de cellules respiratoires intactes dans le prélèvement, donc de précautions spéciales à envisager pour celui-ci, et sont plus facilement quantifiables. Elles ne permettent pas de contrôler la qualité du prélève-

ment, nécessitent un test de confirmation, et ne sont pas adaptées à la recherche conjointe de plusieurs virus.

### ■ L'isolement viral ne permet pas un diagnostic rapide

Il reste néanmoins utile pour l'étude génétique des souches, ou de leur sensibilité aux antiviraux. L'isolement du VRS est réalisable sur certains types cellulaires, notamment des clones de cellules HEP-2, et sur la lignée diploïde MRC5. Il est difficile, car de nombreux facteurs gênent la culture virale : l'instabilité du VRS, qui exige l'utilisation de milieux de transports spécifiques et une inoculation rapide du prélèvement ; les inhibiteurs viraux présents dans l'aspiration nasale : anticorps, interférons... ; et la contamination bactérienne qui peut lyser les cultures. De plus, l'effet cytopathique apparaît tardivement, entre le 5<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour. Des antigènes viraux intracellulaires peuvent cependant être décelés par marquage immunologique quelques jours avant. En dépit de ces limites, l'isolement est, dans 2,9% des cas, la seule méthode positive. Il s'agit probablement de charges virales très faibles, uniquement décelables par l'amplification liée à la culture. L'isolement viral est la seule méthode permettant l'étude *in vitro* de la sensibilité du VRS à un antiviral, ribavirine. Les DI50 et DI90 de la ribavirine ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) sont déterminées par mesure de la réduction de la formation des plages sur culture de cellules, en présence de concentrations croissantes de l'antiviral. Quarante-quatre souches de VRS, isolées de patients non traités, ont été analysées par cette méthode. Il n'existe pas de différences significatives entre les valeurs de DI50 et de DI90 des VRS des sous-groupes A ou B ou des souches non typables, et la valeur moyenne de la DI90 (43,7  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) est relativement

proche de celle de la DI50 (22,1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ), ce qui peut augurer d'une bonne efficacité antivirale.

### ■ La recherche d'ARN VRS par PCR n'est pas utile pour le diagnostic

La recherche de l'ARN VRS par PCR (réaction de polymérisation en chaîne) est une technique complexe associant plusieurs étapes : lyse - extraction de l'ARN ; rétrotranscription ; amplification à l'aide d'amorces sélectionnées ; détection par migration sur gel, ou après hybridation avec une sonde marquée. Deux techniques PCR ont été appliquées au diagnostic de l'infection à VRS, basées sur l'utilisation de séquences génomiques conservées des gènes F et N. La première amplifie une séquence de la sous-unité F1 de F ; elle a une sensibilité de 94,6% et une spécificité de 97%, par rapport à la recherche en culture et méthode immunoenzymatique [40]. Nous avons comparé cette méthode à l'IF sur 97 aspirations nasales congelées, et obtenu une sensibilité plus faible : 89%, avec 47% de résultats positifs par IF, et 42% par PCR. L'autre technique est une PCR nichée amplifiant une séquence du gène N. Elle ne semble pas apporter le gain de sensibilité que l'on pourrait attendre, car sur 217 prélèvements étudiés, 49% sont positifs par IF, 45% par PCR et 42% par culture [10].

### Traitement de la bronchiolite à VRS

Le traitement des bronchiolites à VRS requiert avant tout des mesures simples, à visée symptomatique : désobstruction bronchique par kinésithérapie respiratoire, alimentation fractionnée, réhydratation [4, 47]. Dans les formes plus sévères, l'apparition d'une hypoxémie puis d'une hypercapnie peut nécessiter une

oxygénation, voire une mise sous ventilation artificielle. L'utilisation des broncho-dilatateurs, en particulier de la théophylline, est discutée et les corticoïdes n'ont reçu aucune preuve de leur efficacité. L'antibiothérapie, non systématique, est conseillée devant des signes évoquant une surinfection bactérienne : élévation thermique, aggravation de l'état respiratoire, hyperleucocytose à polynucléaires. Plusieurs expérimentations animales, et les premières études réalisées chez des enfants atteints de bronchiolites à VRS montraient l'efficacité antivirale et la bonne tolérance d'un analogue de la guanosine, la ribavirine (Virazole, Syntex) [24, 52]. Le produit est administré par aérosol pendant 16 à 20 h tous les jours et sur un traitement de 3 à 7 jours. Il induit une concentration bronchique élevée et un passage sanguin réduit sans retentissement hématologique notable. Les risques de toxicité potentielle chez la femme enceinte imposent néanmoins certaines précautions. Plusieurs études contrôles du traitement par aérosol de ribavirine ont été réalisées récemment. L'une montre que le traitement diminue la durée de la ventilation assistée, de l'oxygénothérapie et de l'hospitalisation chez des nourrissons atteints d'infection sévère à VRS [49]. L'autre souligne que le traitement précoce peut réduire la mortalité chez les enfants à risque de développer des formes graves d'infection à VRS [21]. Chez un sujet immunodéprimé, le traitement par la ribavirine améliore le pronostic d'une pneumonie à VRS [41]. L'indication du traitement par la ribavirine reste actuellement limité aux formes graves de bronchiolites survenant chez les enfants à risques, porteurs d'une pathologie pulmonaire ou cardiaque associée, ou immunodéprimés. La ribavirine est délivrée en France depuis 3 ans dans le cadre

d'un protocole compassionnel sous la forme d'un aérosol de Virazole.

L'infection à VRS n'induit pas beaucoup d'interféron à la phase aiguë de la bronchiolite [33]. Mais chez des volontaires infectés par du VRS, l'administration intranasale d'interféron-2a réduit significativement la durée et l'intensité des manifestations cliniques [30]. Cependant, une étude pilote réalisée par administration d'IFN alpha à des nourrissons infectés ne donne pas de résultats significatifs [43]. Chez le nourrisson infecté, l'injection IV d'immunoglobulines polyvalentes réduit l'élimination virale, mais ne modifie pas la symptomatologie, ni la durée d'hospitalisation [28]. Les modèles expérimentaux montrent que l'injection IV d'immunoglobulines anti-VRS, à hauts titres en anticorps neutralisants, réduit la prolifération virale, et que leur administration en aérosol est encore plus efficace [42, 46]. Des essais de ces immunothérapies sont actuellement en cours aux États-Unis.

### Prévention de l'infection à VRS

La prévention de l'infection est bien plus importante que le seul traitement des formes graves par la ribavirine ou les immunoglobulines spécifiques, dans la mesure où les dégâts pulmonaires sont souvent déjà constitués lorsque la maladie est patente, et qu'ils sont en partie liés à la réaction immunitaire dont l'évolution semble d'ailleurs se poursuivre après la disparition du virus [2]. Dans le suivi d'enfants atteints de broncho-dysplasies sévères, il a été montré qu'un traitement très précoce par aérosol de ribavirine diminue le besoin en oxygénation, mais ne modifie pas l'évolution vers les formes graves ou la durée d'hospitalisation [22]. En revanche, l'administration d'immunoglobulines IV riches en anticorps neutra-

lisants prévient l'infection à VRS ou en diminue la gravité chez les nourrissons à risque [22].

Plusieurs types de vaccins ont été étudiés. Il y a 25 ans, les premiers vaccins, inactivés par le formol, administrés par voie parentérale, ont révélé leur inefficacité et même leur rôle aggravant sur les atteintes ultérieures à VRS puisque l'on observait 15 fois plus d'hospitalisations dans le groupe des enfants vaccinés [34]. Des vaccins vivants atténués ont été préparés à l'aide de mutants thermo-sensibles, susceptibles de moins se développer aux températures des voies aériennes. Les essais ne sont pas concluants, car, ou bien la souche mutante est immunogène mais insuffisamment atténuée, ou bien elle est très atténuée mais peu protectrice [59]. L'administration d'un vaccin vivant atténué par voie intramusculaire entraîne la formation d'anticorps sériques neutralisants, mais l'étude comparative de son utilisation chez 510 enfants montre qu'il n'y a pas de différence significative dans la fréquence des atteintes respiratoires à VRS entre les vaccinés et les témoins [5]. Les développements récents portent sur l'expérimentation animale de vaccin sous-unitaire utilisant des protéines G et surtout F, qui semble conférer l'immunité la plus solide, recombinantes ou natives et purifiées [6, 44]. Le VRS humain possède des déterminants antigéniques communs avec les VRS bovin et caprin, ce qui peut aussi représenter une voie de recherche vaccinale. ■

### RÉFÉRENCES

- 1 Agius G, Dindinaud G, Biggar EG, (1990) An epidemic of respiratory syncytial virus in elderly people: clinical and serological findings. *J Med Virol* 30, 117-127
- 2 Aherne W, Bird T, Court SDM. (1970) Pathological changes in virus infection of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 23, 7-18
- 3 Anderson LJ, Hierholzer JC, Tsou C, Hendry RM, Fernie BF, Stone Y, McIntosh K (1985) Antigenic characterization of respiratory syncytial virus strains with monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 151, 626-633
- 4 Aujard Y, Bedu A (1992) Traitement des infections à virus respiratoire syncytial (VRS) de l'enfant. *Med Mal Infect* 22, 88-92
- 5 Belshe RB, Van Voris LP, Mufson MA (1982) Parenteral administration of live respiratory syncytial virus vaccine: results of a field trial. *J Infect Dis* 4, 311-319
- 6 Bourgeois C, Corvaisier C, Bour JB, Kohl E, Pothier P (1991) Use of synthetic peptides to locate neutralising antigenic domains on the fusion protein of respiratory syncytial virus. *J Gen Virol* 72, 1051-1058
- 7 Brugère-Picoux J (1992) Le virus respiratoire syncytial bovin. *Bull Soc Vet Prat Fr* 76, 21-47
- 8 Chanock RM, Roitzam B, Myers R (1957) Recovery of infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). Isolation properties and characterization. *Am J Hyg* 66, 281-290
- 9 Collins PL (1991) The molecular biology of respiratory syncytial virus (RS) of the genus Pneumovirus. In: *The Paramyxoviruses* (Kingsbury DW, ed). Plenum Publishing Corporation, 1103-1162
- 10 Cubie HE, Inglis JM, Leslie EE, Edmunds AT, Totapally B (1992) Detection of respiratory syncytial virus in acute bronchiolitis in infants. *J Med Virol* 38, 227-283
- 11 Englund JA, Sullivan CJ, Jordon MC, Dehner MP, Vercellotti GM, Balfour HH (1988) Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* 109, 203-208
- 12 Everard ML, Milner AD (1992) The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 151, 638-651
- 13 Faden H, Kaul TN, Ogra PL (1983) Activation of oxidative and arachidonic acid metabolism in neutrophils by respiratory syncytial virus antibody complexes: possible role in diseases. *J Infect Dis* 148, 110-116
- 14 Floret D, Stamm D, Desplanques L, Devictor D (1993) Les formes graves de bronchiolites. *Med Mal Infect* 23, 839-843
- 15 Freymuth F (1980) Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in children. *Lancet* II, 539-540
- 16 Freymuth F, Quibriac M, Petitjean J, Daon F, Amiel ML (1987) Les virus responsables d'infections respiratoires en pédiatrie. Bilan de 3 480 aspirations nasales réalisées chez l'enfant en une période de six ans. *Ann Pediatr (Paris)* 34, 493-501
- 17 Freymuth F, Petitjean J, Pothier P, Brouard J, Norrby E (1991) Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups A and B in France from 1982 to 1990. *J Clin Microbiol* 29, 653-655
- 18 Freymuth F, Petitjean J, Eugene-Ruëllan G, Vabret A, Brouard J,

- Duhamel JF, Guillois B (1993) Diagnostic des infections à virus respiratoire syncytial. *Med mal Infect HS*, 824-829
- 19 Gouyon JB, Huet F, François C, Mabile JP (1993) Infections à virus respiratoire syncytial du nouveau-né. *Med Mal Infect* 23, 834-838
- 20 Grimpel E, François P, Olivier C *et al* (1993) Epidémiologie clinique et virologique de la bronchiolite du nourrisson. Enquête nationale multicentrique. *Med Mal Infect* 23, 844-850
- 21 Groothuis GR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall VB (1990) Early ribavirin treatment of respiratory syncytial virus infection in high-risk children. *J Pediatr* 117, 792-798
- 22 Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ (1993) Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immunoglobulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med* 329, 1524-1530
- 23 Hall CB, Gelman JM, Biggar R, Kotor DI, Hogan PM, Douglas RC (1976) Respiratory syncytial virus infection within families. *N Engl J Med* 294, 414-419
- 24 Hall CB, McBride JT, Walsh EE *et al* (1983) Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial virus infection. A randomized double-blind study. *N Engl J Med* 308, 1443-1447
- 25 Hall CB, Hall WJ, Gala CL, McGill FB, Leddy JP (1984) Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 105, 358-364
- 26 Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH (1988) Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 113, 266-271
- 27 Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, Anderson LJ (1990) Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis* 162, 1283-1290
- 28 Hemming VG, Rodriguez W, Kim HW (1987) Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infections in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother* 32, 1882-1886
- 29 Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Denny FW (1979) Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity: a prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 300, 530-534
- 30 Higgins PG, Barrow GL, Tyrrell DA, Isaacs D, Gauci CL (1990) The efficacy of intranasal interferon alpha-2a in respiratory syncytial virus infection in volunteers. *Antiviral Res* 14, 3-10
- 31 Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD (1991) Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 133, 1135-1151
- 32 Hong Dang Bui R, Molinaro GA, Kettering JD, Heimer DG, Imagawa DT, StGeme JW (1987) Virus specific IgE and IgG4 in serum of infants infected with respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 110, 87-90
- 33 Isaacs D (1986) Production of interferon in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Dis Child* 64, 92-95
- 34 Kim HW, Canchola GJ, Brandt CD, (1969) Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 89, 422-434
- 35 Krasinski K (1985) Severe respiratory syncytial virus infection: clinical features, nosocomial acquisition and outcome. *Pediatr Infect Dis* 4, 250-257
- 36 McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ (1990) Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr* 117, 52-62
- 37 Midulla F, Villani A, Panuska JR, Dab I, Kolls JK, Merolla R, Ronchetti R (1993) Respiratory syncytial virus lung infection in infants: immunoregulatory role of infected alveolar macrophages. *J Infect Dis* 168, 1515-1519
- 38 Mufson MA, Orvell C, Rafnar B, Norrby E (1985) Two distinct subtypes of respiratory syncytial virus. *J Gen Virol* 66, 2111-2124
- 39 Mufson MA, Akerlind-Stopner B, Belshe B, Norrby E (1991) A single season epidemic with respiratory syncytial subgroup B2 during 10 epidemic years, 1978 to 1988. *J Clin Microbiol* 29, 162-165
- 40 Paton AW, Paton JC, Lawrence AJ, Goldwater PN, Harris RJ (1992) Rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates by reverse transcription and polymerase chain reaction amplification. *J Clin Microbiol* 30, 901-904
- 41 Peigue-Lafeuille H, Gazuy N, Mignot P, Deteix P, Beytout D, Baguet JC (1990) Severe respiratory syncytial viral pneumonia in an adult renal transplant patient: successful treatment with ribavirin. *Scand J Infect Dis* 22, 87-89
- 42 Piazza FM, Johnson SA, Ottolini MG (1992) Immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in cotton rats (*Sigmodon fulviventer*) using IgG in a small-particle aerosol. *J Infect Dis* 166, 1422-1424
- 43 Portnoy J, Hicks R, Pacheco F, Olson L (1988) Pilot study of recombinant interferon Alpha-2 for treatment of infants with bronchiolitis induced by respiratory syncytial virus. *Antimicrob Agent Chemother* 32, 589-591
- 44 Pothier P (1991) Virus respiratoire syncytial et réponse immunitaire: du diagnostic de l'infection aux perspectives de vaccination. *Pediatr (suppl)* 46, 1-4
- 45 Price JF (1990) Acute and long term effects of viral bronchiolitis in infancy. *Lung* 168, 414-421
- 46 Prince GA, Hemming VG, Horswood RL, Chanock RM (1985) Immunoprophylaxis and immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in the cotton rat. *Virus Res* 3, 193-206
- 47 Reinert P (1991) De la prévention au traitement des infections à virus respiratoire syncytial. *Pédiatrie* 46, 10-13
- 48 Salkind AR, McCarthy DO, Nichols JE, Domurat FM, Walsh EE, Roberts NJ (1991) Interleukine-1 inhibitor activity induced by respiratory syncytial virus: abrogation of virus specific and alternate human lymphocyte proliferation responses. *J Infect Dis* 163, 71-77
- 49 Smith DW, Frankel RL, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG (1991) A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 325, 24-29
- 50 Storch GA, Anderson LA, Park CS, Tsou C, Dohner DE (1991) Antigenic and genomic diversity within group A respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 163, 811-858
- 51 Sullender WM, Sun L, Anderson LJ (1993) Analysis of respiratory syncytial virus genetic variability with amplified cDNAs. *J Clin Microbiol* 31, 1224-1231
- 52 Taber LH, Knight V, Gilbert VE *et al* (1983) Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatr* 72, 613-618
- 53 Taylor CE, Morrow S, Scott M, Young B, Toms GL (1989) Comparative virulence of respiratory syncytial virus subgroups A and B. *Lancet* i, 777-778
- 54 Ward KA, Lambden PR, Ogilvie MM, Watt PJ (1983) Antibodies to respiratory syncytial virus polypeptides and their significance in human infection. *J Gen Virol* 64, 1867-1876
- 55 Welliver RC, Kaul TN, Ogra PL (1979) Cell mediated immune response to respiratory syncytial virus infection: relationship to the development of reactive airway disease. *J Pediatr* 94, 370-375
- 56 Welliver RC, Kaul TN, Putnam TI, Sun M, Riddleberger K, Ogra PL (1980) The antibody response to primary and secondary infection with respiratory syncytial virus: kinetics of class-specific responses. *J Pediatr* 96, 808-813
- 57 Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E, Vaughan RS, Ogra PL (1981) The development of respiratory syncytial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infections. *N Engl J Med* 305, 841-846
- 58 Welliver RC (1988) Detection, pathogenesis and therapy of respiratory syncytial virus infections. *Clin Microbiol Rev* 1, 27-39
- 59 Wright PF, Belshe RB, Kim HW, Van Voris LP, Chanock RM (1982) Administration of a highly attenuated, live respiratory syncytial virus vaccine in adults and children. *Infect Immun* 37, 397-400