



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.

# Épidémiologie et diagnostic des infections à virus respiratoire syncytial de l'adulte

F. Freymuth<sup>1</sup>, A. Vabret<sup>1</sup>, S. Gouarin<sup>1</sup>, J. Petitjean<sup>1</sup>, P. Charbonneau<sup>1</sup>, P. Lehoux<sup>1</sup>, F. Galateau-Salle<sup>1</sup>, F. Tremolières<sup>2</sup>, M.-F. Carette<sup>3</sup>, C. Mayaud<sup>3</sup>, A. Mosnier<sup>4</sup>, L. Burnouf<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Virologie Humaine et Moléculaire, Service de Réanimation Médicale, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHU Caen, France.

<sup>2</sup> CH Quesnais, Mantes, France.

<sup>3</sup> Services de Pneumologie et de Radiologie, Hôpital Tenon, Paris, France.

<sup>4</sup> GROG Open Rome, Paris et Caen, France.

## Voir Éditorial p. 13.

## Financement et soutien :

Les auteurs remercient les Laboratoires Pierre Fabre et Rhône Poulenc Forer pour leur contribution à la réalisation des études virologiques.

**Tirés à part :** F. Freymuth, Laboratoire de Virologie Humaine et Moléculaire, Hôpital Universitaire, avenue Georges Clemenceau, 14033 Caen, France.  
freymuth-f@chu-caen.fr

Réception version princeps à la Revue : 13.03.2003.

Retour aux auteurs pour révision : 29.04.2003.

Réception 1<sup>ère</sup> version révisée : 28.05.2003.

Réception 2<sup>e</sup> version révisée : 16.06.2003.

Acceptation définitive : 21.07.2003.

## Résumé

**Introduction** Le virus respiratoire syncytial (VRS) est rarement recherché dans les infections respiratoires de l'adulte. Ce travail en étudie la fréquence et le diagnostic.

**Méthodes** Trois enquêtes distinctes ont été menées chez des adultes atteints soit d'un syndrome pseudo-grippal, d'une infection respiratoire basse communautaire ou hospitalisés pour une pneumopathie infectieuse grave. La recherche du VRS a été faite par PCR dans tous les cas et comparée à la détection antigénique et la culture dans deux enquêtes.

**Résultats** Le VRS est identifié chez 20 (11,7 %) des 170 adultes vaccinés contre la grippe atteints d'un syndrome pseudo-grippal. Dans 270 infections respiratoires basses communautaires sans signes de gravité on trouve un virus dans 86 (31,8 %) cas, dont 13 VRS (4,8 %) ; un virus est détecté dans 64 (36,7 %) des 164 bronchites aiguës : 11 VRS (6,3 %), 37 rhinovirus (21,3 %), 5 virus influenza A et B, et 12 autres virus ; dans les 60 bronchites chroniques surinfectées, il y a 9 rhinovirus (15 %), 2 virus parainfluenza 3 et aucun VRS ; dans les 21 pneumopathies infectieuses aiguës, on trouve 1 VRS, 1 virus influenza A et 2 rhinovirus, et dans les 11 cas d'infections respiratoires basses sur poumon pathologique, 1 VRS, 1 virus parainfluenza 3 et 4 rhinovirus ; il y a au total 19 infections bactériennes et virales associées. Enfin, dans les 51 pneumopathies infectieuses avec détresse respiratoire hospitalisées en réanimation, un virus est isolé dans 17 (33,3 %) cas : 3 VRS (5,8 %), 6 virus influenza A, 3 rhinovirus, 2 adénovirus, 2 herpes simplex et un CMV ; il y a 6 infections bactériennes associées dont 4 d'origine nosocomiale. Tous les patients infectés par le VRS sont âgés et présentent un facteur de risque respiratoire ou cardiaque.

**Conclusions** Chez l'adulte le VRS est responsable de fréquents syndromes pseudo-grippaux et parfois d'infections respiratoires basses, qui peuvent être graves et qu'il faut penser à rechercher. La technique PCR est particulièrement efficace mais non disponible en routine.

**Mots-clés :** VRS • Adultes • Pneumopathie infectieuse • PCR.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 35-42

## Epidemiology and diagnosis of respiratory syncytial virus in adults

F. Freymuth, A. Vabret, S. Gouarin, J. Petitjean, P. Charbonneau, P. Lehoux, F. Galateau-Salle, F. Tremolières, M.-F. Carette, C. Mayaud, A. Mosnier, J.-M. Cohen

### Summary

**Introduction** Respiratory syncytial virus (RSV) is rarely searched for in respiratory infections in adults. This study assessed its frequency and diagnosis.

**Methods** Three separate studies were conducted in adults presenting with (1) a flu-like illness, (2) a lower respiratory tract infection in the community, and (3) a severe pneumonia requiring hospitalisation. The diagnosis of RSV infection was sought by PCR in all cases, and compared to antigen detection and culture in two studies.

**Results** RSV was identified in 20 (11.7%) of 170 influenza-vaccinated adults suffering from flu-like symptoms. In the 270 cases of non-severe lower respiratory tract illnesses in the community, viruses were identified in 86 (31.8%) cases, with RSV accounting for 13 (4.8%). In the 164 cases of acute bronchitis, a virus was detected in 64 (36.7%) of which 11 (6.3%) were RSV, 37 (21.3%) rhinovirus, 5 influenza viruses A and B, and 12 other viruses. In the 60 cases of infective exacerbations of chronic bronchitis, rhinovirus was detected in 9 (15%) and para-influenza 3 virus in 2 cases. In the 21 acute pneumonia's, 1 RSV, 1 influenza virus A and 2 rhinovirus cases were detected as well as 1 RSV, 1 parainfluenza 3 viruses and 4 rhinovirus cases in the 11 lower respiratory tract illnesses in patients with pre-existing lung disease. There were overall 19 viral and bacterial associated infections. Finally, in the 51 acute pneumonias hospitalised with respiratory distress syndrome, a virus was identified in 17 (33.3%) cases, including 3 (5.5%) RSV, 6 influenza A, 3 rhinovirus, 2 adenovirus, 2 herpes simplex virus and 1 cytomegalovirus. There were 6 bacterial-associated infections, and 4 were hospital-acquired. All RSV-infected patients were old people and had chronic pulmonary or cardiac disease.

**Conclusions** In adults, RSV is a frequent cause of flu-like symptoms. It can sometimes cause lower respiratory tract illness, which can be severe, and should be considered in the differential diagnosis in such cases. The PCR method is a particularly effective diagnostic test, but as yet is not routinely available.

**Key-words:** RSV • Pneumonia • Adults • PCR.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 35-42  
freymuth-f@chu-caen.fr

## Introduction

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est le virus majeur de la bronchiolite du nourrisson, et l'infection est acquise dans plus de 80 % des cas avant l'âge de 2 ans [1]. Les réinfections à VRS sont très fréquentes au contact de jeunes enfants infectés. Leur taux atteint 16,8 % chez les sujets de 17 à 45 ans, et va jusqu'à 43 % dans les familles touchées par le VRS [2]. Comme il avait été montré initialement que les réinfections à VRS étaient limitées aux voies aériennes supérieures et peu symptomatiques [3], ce virus a été considéré comme secondaire dans la pathologie respiratoire de l'adulte, où il n'est pratiquement jamais recherché, même chez les patients hospitalisés [4].

On dispose ainsi de très peu d'études objectivant la fréquence et la clinique des atteintes respiratoires basses communautaires de l'adulte, liées à une infection à VRS ou à un autre virus respiratoire : virus influenza, virus parainfluenza, rhinovirus, adenovirus, coronavirus.

Depuis quelques années des auteurs américains insistent sur le rôle du VRS dans la survenue de pneumopathies infectieuses chez l'adulte [5]. Le but de ce travail est de vérifier cette observation. Pour cela les données sur l'épidémiologie et la clinique de l'infection à VRS de l'adulte ont été recueillies à partir de trois enquêtes indépendantes réalisées chez des adultes infectés et atteints, soit d'un syndrome pseudo-grippal dans le cadre du réseau GROG Bas-Normand, soit d'une infection respiratoire basse communautaire dans une enquête multicentrique menées par des médecins généralistes, soit enfin hospitalisés pour une pneumopathie infectieuse dans un service de réanimation médicale. Dans la plupart des cas, la fréquence de l'infection à VRS a été comparée à celle des autres virus respiratoires. Sur le plan virologique, l'objectif du travail a été aussi de comparer les outils traditionnels du diagnostic virologique de l'infection à VRS : détection antigénique directe et isolement en culture, à la recherche de séquences virales par une technique d'amplification génique RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction).

## Matériel et méthodes

### Étude A

Entre le mois d'octobre 2000 et avril 2001, 537 prélèvements de sécrétions nasales d'enfants et d'adultes ont été effectués par les médecins sentinelles du GROG Bas-Normand et analysés par les techniques classiques d'immunofluorescence et de culture. Les échantillons étant conservés congelés à -70 °C, 170 d'entre eux ont été sélectionnés sur les critères suivants : pour les patients, un âge supérieur à 40 ans, une infection respiratoire aiguë fébrile, une vaccination antigrippale au début de l'hiver, et pour la virologie, une recherche de VRS positive en immunofluorescence ou culture, ou

l'absence de tout autre virus respiratoire. Les méthodes utilisées dans cette étude pour rechercher le VRS sont le test VIDAS RSV® (BioMérieux, France), l'isolement en culture de cellules MRC5 où la présence du virus se traduit au bout de 5 à 7 jours par l'apparition d'un effet cytopathogène caractéristique, et une technique de RT-PCR déjà publiée, amplifiant une séquence très conservée du gène de la protéine N, la révélation de l'amplicon se faisant par hybridation à l'aide d'une sonde spécifique [6].

## Étude B

Entre septembre 1997 et juin 1998, 270 expectorations d'adultes atteints d'une infection respiratoire basse communautaire sans signes de gravité ont été analysées sur le plan virologique dans le cadre d'un protocole multicentrique de recherche épidémiologique menée auprès de 142 médecins généralistes répartis dans dix régions françaises. La recherche virale a été effectuée par PCR sur les expectorations conservées congelées à -20 °C. Des méthodes de PCR déjà décrites [6-8] ont été mises en œuvre pour rechercher des séquences de VRS (gène N), de virus parainfluenza 3 (gène HA), d'adénovirus (gène de l'hexon), de rhinovirus (région 5' non-codante), de virus influenza A et B (gène M) et de coronavirus 229E et OC43 (gène M). La présence d'un produit amplifié de taille attendue sur le gel de l'électrophorèse est confirmée par hybridation à l'aide de sondes spécifiques et d'un marquage non isotopique (DEIA®, Sorin). Un examen bactériologique a également été réalisé, mais ses résultats n'ont été intégrés ici que dans le cadre des coinfections virus-bactérie.

## Étude C

Entre le 1<sup>er</sup> octobre 1999 et le 31 mars 2000, 369 patients ont été hospitalisés dans le service de réanimation médicale du CHU de Caen, dont 88 avec le diagnostic de pneumopathie infectieuse (communautaire ou nosocomiale). Parmi ceux-ci, 51 ont bénéficié de prélèvements de sécrétions nasales ou trachéales, ou de LBAs pour y rechercher des virus. La recherche virale y a été effectuée aussitôt par une méthode d'immunofluorescence directe pour les virus influenza A et B (Imagen®, Dako), le VRS (Imagen®, Dako), les virus parainfluenza 1, 2 et 3 (Imagen®, Dako), les adénovirus (Imagen®, Dako) et par isolement sur plusieurs types de cultures de cellules : MRC-5, MDCK et NCI-H292. Sur les échantillons conservés congelés à -70 °C, les techniques PCR précédemment citées ont ensuite été utilisées pour rechercher les VRS, virus influenza A et B, virus parainfluenza 3, rhinovirus, coronavirus et adénovirus.

## Résultats

La première étude (Etude A) concernait la recherche d'une infection à VRS chez l'adulte atteint d'un syndrome

pseudo-grippal. Sur les 537 prélèvements recueillis par les médecins du GROG au cours de l'hiver 2000-2001, 134 contenaient un virus identifiable par les méthodes traditionnelles d'immunofluorescence et de culture : 27 un VRS, 44 un virus influenza A, 26 un virus influenza B, 17 un rhinovirus, 11 un adénovirus, 5 un virus parainfluenza, 2 un entérovirus et 2 un virus herpes simplex. Beaucoup de ces résultats étaient obtenus à partir de sécrétions nasales d'enfants et d'adultes jeunes. Seulement 170 prélèvements ont pu être sélectionnés pour ce travail car provenant d'adultes de plus de 40 ans vaccinés contre la grippe, et ayant été trouvés positifs pour le VRS ou négatifs pour les autres virus. Ces échantillons ont été testés en culture, PCR et par le test VIDAS RSV®. Une infection à VRS était identifiée dans 20 (11,7 %) de ces 170 échantillons par PCR (tableau I). L'âge moyen des patients infectés était de 59 ans (extrêmes 41-74 ans) et le sexe ratio de 1. Sur les 20 prélèvements positifs, 13 étaient positifs en culture et 12 par le test VIDAS RSV®. Les 7 échantillons positifs en PCR et négatifs en culture étaient contrôlés positifs par une PCR amplifiant une autre séquence génique de l'ARN viral. Sur les 150 échantillons négatifs en culture et en PCR, 10 étaient trouvés positifs par le test VIDAS RSV®, et considérés comme des faux positifs (tableau II). Chez 9 patients (âge moyen 61,5 ans) où la clinique avait pu être documentée, on retrouvait constamment une rhinite et de la fièvre, et dans 8 cas une toux, dans 7 cas une pharyngite et dans 3 cas des sifflements.

La seconde étude (B) permettait de préciser l'importance du VRS dans les infections respiratoires basses communautaires, sans signes de gravité, de l'adulte. Elle était réalisée chez 270 sujets adultes ayant consulté chez des médecins généralistes de plusieurs régions françaises. La recherche virale était faite par biologie moléculaire exclusivement, et sur des échantillons

**Tableau I.**  
Infections à VRS chez l'adulte de plus de 40 ans.

Période d'étude	Nb	% VRS <sup>a</sup>	% Influenza <sup>(a)</sup>	% Rhino <sup>(a)</sup>
<b>Syndrome pseudo-grippal<sup>b</sup></b>				
10/2000-04/2001	170	11,7	-	-
<b>Infections respiratoires basses communautaires<sup>(c)</sup></b>				
09/1997-06/1998				
- bronchites aiguës	164	6,7	3	22,5
- bronchites chroniques surinfectées	60	0	0	15
- pneumopathie infectieuse	21	4,7	4,7	9,5
<b>Pneumopathies infectieuses graves<sup>(d)</sup></b>				
01/1999-03/2000	51	5,8	11,7	5,8

(a) VRS : virus respiratoire syncytial, Influenza : virus influenza A et B, Rhino : rhinovirus ; (b) test VIDAS RSV® (BioMérieux, France), technique de PCR (6), isolement en culture de cellules MRC5 ; (c) techniques de PCR ou de PCR pour le VRS et les rhinovirus (6), les virus influenza A et B (7) ; (d) méthode d'immunofluorescence pour les virus influenza A et B, le VRS, (Imagen®, Dako), isolement en culture de cellules MRC-5, MDCK et NCI-H292, techniques PCR pour les VRS, virus influenza, rhinovirus (6, 7).

**Tableau II.**  
Méthodes de détection des infections à VRS de l'adulte.

Période d'étude	Nb (%) de VRS-positifs		
	Nb	Ag/culture	PCR
<b>Syndrome pseudo-grippal<sup>(a)</sup></b>			
10/2000-04/2001	170	13 (7,6)	20 (11,7)
<b>Infections respiratoires basses communautaires<sup>(b)</sup></b>			
09/1997-06/1998			
– bronchites aiguës	164	–	11 (6,7)
– bronchites chroniques surinfectées	60	–	0
– pneumopathie infectieuse	21	–	1 (4,7)
<b>Pneumopathies infectieuses graves<sup>(c)</sup></b>			
01/1999-03/2000	51	3 (5,8)	3 (5,8)

<sup>(a)</sup> test VIDAS RSV® (BioMérieux, France), technique de PCR (6), isolement en culture de cellules MRC5 ; <sup>(b)</sup> techniques de PCR ou de PCR pour le VRS et les rhinovirus (6), les virus influenza A et B (7) ; <sup>(c)</sup> méthode d'immunofluorescence pour les virus influenza A et B, le VRS, (Imagen®, Dako), isolement en culture de cellules MRC-5, MDCK et NCI-H292, techniques PCR pour les VRS, virus influenza, rhinovirus (6,7).

congelés à – 20 °C. La présence d'inhibiteurs de la réaction de PCR était observée dans 4 des 270 expectorations analysées. Quatre vingt six expectorations (31,8 %) contenaient un virus, lesquels étaient répartis en 13 VRS (4,8 %), 52 rhinovirus (19,2 %), 9 virus parainfluenza 3 (3,3 %), 6 virus influenza A et B (2,3 %), 4 adénovirus (1,5 %) et 2 coronavirus (0,7 %).

La relation entre le virus et la tableau clinique avait pu être étudiée dans 256 cas : 164 bronchites aiguës pour lesquelles l'hypothèse d'une surinfection bactérienne avait été évoquée, 60 bronchites chroniques surinfectées, 21 pneumopathies infectieuses aiguës et 11 infections respiratoires basses survenues sur un poumon pathologique. Dans les 164 cas de bronchites aiguës un virus était détecté dans 64 cas (36,7 %) : le VRS dans 11 cas (6,3 %), les rhinovirus dans 37 cas (21,3 %), le virus parainfluenza 3 dans 6 cas, les virus influenza A et B dans 5 cas, les adénovirus dans 4 cas, et les coronavirus dans 2 cas. Dans les 60 cas de bronchites chroniques surinfectées, une étiologie virale était identifiée dans 11 cas (18,3 %) : aucun VRS n'était décelé, alors que 9 (15 %) échantillons étaient positifs pour les rhinovirus et 2 pour le virus parainfluenza 3. Sur les 21 observations de pneumopathie infectieuses aiguës, le VRS était isolé dans 1 cas, comme les virus influenza, et les rhinovirus étaient détectés dans 2 cas. Enfin, dans les 11 cas d'infections respiratoires basses survenues sur un poumon pathologique, le VRS était isolé 1 fois, comme le virus parainfluenza 3, et les rhinovirus 4 fois. On notait la présence de 21 cas d'infections mixtes avec 2 infections virales associées et 19 cas d'infections bactériennes et virales : association entre un virus et une bactérie usuelle (10 cas), entre un virus et un germe intra-cellulaire (7 cas), entre un virus, une bactérie usuelle et un germe intra-cellulaire (2 cas).

La troisième étude (Etude C) portait sur les pneumopathies infectieuses graves avec détresse respiratoire hospitalisées dans le service de réanimation du CHU de Caen. L'enquête virologique avait été réalisée chez 51 adultes de 63 ans en moyenne (écarts 33-92), de sexe ratio 1, non immunodéprimés. Sur les 51 échantillons respiratoires, 17 (33,3 %) contenaient un virus ; il y avait 6 infections bactériennes associées (dont 4 d'origine nosocomiale) : 4 à *Staphylococcus aureus* dont 2 associées à une *Klebsiella pneumoniae* et 2 à *Streptococcus pneumoniae*. Quinze résultats positifs étaient obtenus par les techniques moléculaires contre 11 par les outils traditionnels d'immunofluorescence et de culture ; il y avait 3 VRS (1 de type A et 2 de type B), 6 virus influenza A, 3 rhinovirus, 2 adénovirus, 1 parainfluenza 3, et un virus herpes simplex plus un CMV dans 2 cas. Sur les 17 patients infectés par un virus, 14 avaient nécessité une intubation trachéale pour mise en place d'une ventilation assistée, et 3 avaient été ventilés de façon non invasive. Huit patients avaient des antécédents d'insuffisance respiratoire chronique obstructive, 9 des antécédents de cardiopathie chronique et 5 combinaient les deux facteurs de risque. La durée moyenne d'hospitalisation était de 19,4 jours ( $\pm$  20,5). Le taux de mortalité était de 47 % (8/17).

## Discussion

Les infections à VRS sont connues des médecins par les bronchiolites du nourrisson. Celles-ci évoluent sous forme d'épidémies hivernales annuelles et régulières. Les cas initiaux apparaissent en octobre, l'épidémie présente son acmé en novembre ou décembre, et s'étend sur une durée moyenne de 3 à 5 mois [9]. Les adultes et les personnes âgées se contaminent au contact des enfants infectés, et la pathologie respiratoire qui peut en découler coïncide avec l'épidémie de bronchiolites. Pourtant le VRS est rarement recherché chez les patients hospitalisés pour une pneumopathie infectieuse. Certes les réinfections à VRS des adultes sont souvent limitées aux voies aériennes supérieures et peu symptomatiques [1, 4], mais une étude ancienne chez des infirmières de pédiatrie (âge moyen : 28 ans) montrait que 86 % d'entre elles présentent une rhinite, de la fièvre, une toux, et parfois une pharyngite ou des sifflements, et que 43 % doivent arrêter leur travail [10]. Plus récemment Hall CB et coll. rapportent 211 observations d'infections à VRS chez des adultes en activité de 18 à 60 ans ; 84 % sont symptomatiques, atteignant uniquement les voies aériennes supérieures dans 74 % cas, comportant des signes d'atteinte basse dans 26 % des cas, de la fièvre dans 40 % des cas, et 38 % entraînent un arrêt de travail [11]. Nos résultats retrouvent les mêmes signes cliniques chez des patients plus âgés ; ils montrent que l'infection à VRS de l'adulte se confond facilement avec la grippe, d'autant plus que les sifflements, très évocateurs d'une bronchiolite chez le nourrisson, sont peu fréquents à cet âge. Il est possible d'évaluer la fréquence de l'infection à VRS à partir des données des réseaux de sur-

veillance de la grippe. Pendant l'hiver 1994-1995, le réseau de la région Rhône-alpes détecte 13,5 % d'infections à VRS chez des sujets de 15 à 65 ans, et 31,3 % à virus influenza [12]. Au cours des trois hivers de 1995 à 1998, le réseau de surveillance de la grippe britannique relève 19,9 % d'infections à VRS chez 1270 sujets de 15 à 65 ans (et 30,3 % d'infections à virus influenza), et 14,9 % chez 167 sujets de plus de 65 ans [13]. Notre enquête trouve une fréquence légèrement inférieure d'infections à VRS (11,7 %) chez les adultes atteints d'un syndrome pseudo-grippal, mais l'effectif de l'étude est faible (170) et l'enquête limitée à 1 seul hiver. Chez les personnes âgées le rôle du VRS semble important dans la pathologie respiratoire. Une étude anglaise chez des sujets de 60 à 90 ans identifie un virus dans 43 % de 497 infections respiratoires aiguës communautaires ; le VRS représente 7 % des cas, et les virus influenza, les rhinovirus, les coronavirus, 9,5 %, 52 %, 26 % des cas respectivement ; les auteurs soulignent la fréquence de la dyspnée (64 %), de l'expectoration purulente (74 %) et des signes d'atteinte des voies aériennes inférieures (82 %) dans l'infection à VRS [14]. La vie des personnes âgées en communautés favorise la survenue d'épidémies. Ann Falsey publie une synthèse de 18 épidémies à VRS, dont une survenue en France en 1984, qui se confondent facilement avec des épidémies de grippe [5, 15]. Peu de signes cliniques distinguent l'infection à VRS de la grippe. L'infection à VRS débute par une rhinite avec écoulement, ce qui n'est pas habituel dans la grippe ; la toux est presque constante (90 à 97 %), la fièvre moins fréquente (50 %) et moins élevée que dans la grippe (75 %). Les signes d'atteinte des voies aériennes inférieures : râles et sifflements sont observés chez 30 à 40 % des patients. Enfin les signes extra respiratoires sont plus fréquents dans la grippe [16].

Le rôle de l'infection à VRS dans la survenue d'atteintes respiratoires basses : bronchite, exacerbation de bronchite chronique obstructive, pneumopathie infectieuse, a été beaucoup moins évalué chez l'adulte que chez l'enfant. Nous avons identifié un virus dans 36,7 % des 164 bronchites aiguës communautaires, sans signes de gravité, survenues chez des adultes sans pathologie respiratoire préexistante ; le VRS est détecté plus souvent que les virus influenza (6,7 % *vs* 3 %) et les autres virus, à l'exception des rhinovirus (22,5 %). Les bronchites aiguës, très fréquentes en médecine générale, sont présumées virales par leur caractère hivernal, leur association aux épidémies de grippe et de VRS [17, 18]. Leur étiologie n'est pratiquement jamais recherchée et la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature est difficile : les atteintes sont plus souvent identifiées comme infections respiratoires basses que comme bronchites aiguës, et les outils moléculaires ne sont pas utilisés. En 1973, une enquête des médecins généralistes britanniques sur les bronchites aiguës de l'adulte identifie un virus chez 13,3 % des patients de 15 à 44 ans, et chez 15,8 % de ceux de plus de 45 ans [19]. Une étude plus récente portant sur 316 infections respiratoires basses de l'adulte entre octobre 1997 et

septembre 1998, identifie un virus dans 61 cas (20 %), avec peu de VRS (n = 3) au regard des 13 rhinovirus, 16 coronavirus et 27 virus influenza ; une infection bactérienne est identifiée dans 82 cas (26 %), et à chlamydia ou mycoplasme dans 75 cas (24 %) [20]. Nous n'avons trouvé aucune infection à VRS dans les 60 bronchites chroniques surinfectées d'adultes, sans signes de gravité. Les virus détectés sont surtout des rhinovirus (15 %) ce qui a déjà été rapporté dans la littérature [21]. Notre travail ne comporte pas d'étude sur les cas d'exacerbations d'asthme chez l'adulte. La fréquence des détections virales y est élevée : 40 % à 50 % des cas, mais le VRS semble peu représenté [22, 23]. Cependant, la PCR n'a pas été utilisée pour rechercher le VRS dans ces études, et nous avons montré qu'elle augmente significativement le taux de détection du VRS dans les exacerbations d'asthme de l'enfant [24].

L'infection à VRS de l'adulte peut prendre l'aspect d'une pneumopathie infectieuse atypique, avec un tableau clinique souvent riche (syndrome pseudo-grippal, toux, rhinorrhée, otalgie, sinusite, râles crépitants et sous-crépitaux) et des signes de bronchiolite (ronchi et sibilants) [25]. Dans les 21 observations de pneumopathies infectieuses aiguës communautaires de l'adulte sans signes de gravité, nous identifions une infection à VRS, une à virus influenza A et deux infections à rhinovirus ; il faut noter que dans ces 4 cas, une bactérie était associée à l'infection. Parmi les 51 pneumopathies infectieuses graves hospitalisées en réanimation à Caen, 17 (33,3 %) comportent un virus ; le VRS est isolé 3 fois (5,8 %), comme les rhinovirus, et les virus influenza 6 fois (11,7 %). Les trois patients infectés par le VRS ont respectivement 69, 78 et 79 ans ; deux présentent des antécédents d'insuffisance respiratoire chronique obstructive, et un des antécédents de cardiopathie chronique. Il a déjà été souligné que l'âge avancé et l'existence de bronchopathie ou de cardiopathie chroniques sont des facteurs aggravants l'infection à VRS [26, 27]. Par contre, la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire secondaire à une pneumopathie infectieuse à VRS chez un adulte jeune immunocompétent et non asthmatique est une éventualité rare [28]. Dans la littérature, la fréquence moyenne des pneumopathies infectieuses à VRS de l'adulte est de l'ordre de 5 %. Huit études faites aux USA et en Europe entre 1963 et 1992 chez des adultes ou des personnes âgées hospitalisées trouvent 2 % à 14 % de VRS en période hivernale [29]. Dans l'étude de Dowell portant sur 1195 pneumopathies infectieuses observées chez des adultes entre décembre 1990 et mai 1992, la fréquence de l'atteinte à VRS est du même ordre (4,4 %) que celle des autres pathogènes : pneumocoque (6,2 %), virus influenza (5,4 %), *Mycoplasma pneumoniae* (4,1 %) ; les 57 patients infectés par le VRS ont entre 21 et 98 ans (moyenne : 61 ans), et 3 signes cliniques sont plus significatifs du VRS : un wheezing (p = 0,009), des ronchi (p = 0,007) et l'absence d'hyperleucocytose (p = 0,09) [26]. Chez les personnes âgées, et notamment en communautés, le taux des pneumopathies infectieuses à VRS est plus élevé que

chez l'adulte jeune ; il va de 10 % à 55 % [30]. La mortalité des infections à VRS y est plus élevée. En superposant les courbes de mortalité des épidémies de grippe ou à VRS, on observe que l'infection à VRS accroît la mortalité chez les personnes âgées, et à des taux qui pourraient être 60 à 80 fois supérieurs à ceux de la grippe [31, 32]. La mortalité par infection à VRS a pu être estimée entre 3 % et 5 % dans les centres de soins pour personnes âgées et entre 10 % et 20 % chez celles qui sont hospitalisées [33]. Une enquête américaine récente sur la mortalité entre 1990 et 1999 montre que le nombre moyen de décès liés au VRS (17358) vient en seconde position derrière la grippe A/H3N2 (40017) et devant les gripes B (8349) et A/H1N (2836). Le taux de mortalité liée au VRS pour 100 000 personnes-an est de 5,4 avant 1 an, de 0,9 de 1 à 4 ans, de 2,6 de 5 à 49 ans, de 7,8 de 50 à 64 ans et de 29,6 à partir de 65 ans [34].

Le diagnostic des infections à VRS de l'adulte est difficile. Plusieurs méthodes sont disponibles : recherche d'anticorps (sérologie), isolement en culture, détection directe d'antigène VRS par immunofluorescence ou test immuno-enzymatique, recherche d'acide nucléique viral après PCR. Les trois premières ont été les plus utilisées. La sérologie exige des tests très sensibles pour montrer la montée d'anticorps chez des sujets qui en sont déjà porteurs. Ann Falsey considère que les techniques « maison » qu'elle utilise constituent le meilleur outil pour le diagnostic des infections à VRS de l'adulte ; elle observe néanmoins 6 sérologies faussement négatives parmi 110 infections à VRS de l'adulte prouvées par culture et PCR [35]. En pratique, la sérologie ne permet pas un diagnostic rapide puisqu'il faut examiner deux sérums à au moins dix jours d'intervalle, et les tests ELISA actuels n'ont pas été évalués dans les infections de l'adulte. La recherche virale par isolement en culture ou détection d'antigènes VRS est moins efficace chez l'adulte que chez l'enfant. Elle se fait à partir d'un prélèvement de sécrétions nasales qui contiennent plus de virus que la gorge : 4,34 *vs* 1,63 TCID<sub>50</sub>/ml [36]. Les sécrétions nasales sont difficiles à recueillir chez l'adulte : l'infection virale est peu exsudative, le mucus épais, l'élimination nasale du VRS plus courte (3 à 4 j *vs* 5 à 10 j) et moins forte que chez l'enfant (< 10<sup>3</sup> *vs* < 10<sup>6</sup>) [5], et plus de 80 % du VRS produits reste adsorbé aux cellules [37]. Comme cela a été montré chez le sujet immunodéprimé, le recueil, s'il est possible, de sécrétions trachéales ou bronchiques ou d'un LBA sont d'un grand intérêt chez l'adulte sain [38].

Cependant, par culture ou recherche d'antigène, le VRS est détecté dans moins de 50 % des cas chez les personnes âgées infectées [39]. Dans la bronchiolite du nourrisson, les techniques de PCR détectent entre 2 % et 18 % d'échantillons VRS-positifs supplémentaires par rapport aux méthodes conventionnelles [40]. Chez 1 112 adultes, Falsey identifie 4,1 % d'infections à VRS par culture, et 9 % par une technique de PCR nichée [35]. Dans notre étude sur les 170 infections pseudo-grippales et les 51 pneumopathies infectieuses en réa-

nimation, la technique PCR détecte plus d'échantillons positifs que la culture ou les tests de détection antigénique directe : 20 positifs *vs* 13 dans la première, et 17 positifs *vs* 11 dans la seconde. Comme chez l'enfant, la très grande sensibilité des méthodes moléculaires offre une perspective intéressante pour le diagnostic des infections à VRS chez l'adulte. Malheureusement, leur utilisation reste limitée dans les laboratoires : elles sont complexes à mettre en œuvre, leur coût est élevé, et surtout leur délai de réponse est long. L'apparition récente des méthodes de PCR en temps réel [37] permet néanmoins d'espérer leur prochaine introduction en routine dans les laboratoires de virologie. Le test ELISA VIDAS RSV® a été comparé à la technique PCR chez des adultes atteints de syndrome pseudo-grippal. Ses sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative sont respectivement de 60 %, 93 %, 54,4 % et 94,5 %. Il a été développé pour rechercher l'infection à VRS chez l'enfant, mais on voit qu'il donne des résultats faussement positifs lorsqu'il est utilisé chez l'adulte. Cette observation a récemment été confirmée dans une autre étude [41]. Dans l'une de nos trois études, la technique PCR a été effectuée sur des expectorations (et non des sécrétions nasales) conservées congelées à -20 °C. Nous avons détecté 6,7 % d'infections à VRS dans les bronchites aiguës et 4,7 % dans les pneumopathies infectieuses. Ces résultats montrent que l'expectoration congelée à -20° pourrait être utilisée pour rechercher un virus respiratoire par PCR. Cette procédure est inhabituelle, mais peut s'argumenter : la contamination salivaire n'est pas gênante car les virus respiratoires (en dehors des adénovirus) : virus influenza et parainfluenza, VRS, rhinovirus ne se répliquent pas dans l'épithélium pharyngé ; les acides nucléiques ARN et ADN se conservent très bien congelés à -20°. Une étude chez 511 adultes atteints d'infections respiratoires basses montre l'intérêt de l'expectoration : 21 (4,1 %) infections à VRS (18 en ELISA et 7 en culture) et 14 (2,7 %) infections à virus influenza sont identifiées [42]. La facilité de recueil et de conditionnement de ce type de prélèvement justifie que des études complémentaires soient entreprises pour valider l'utilisation d'expectorations congelées en virologie.

## Conclusion

Au total nous avons montré que l'infection à VRS est responsable, chez l'adulte sans facteur de risque, de 11,7 % de syndromes grippaux, 6,7 % de bronchites aiguës et 4,7 % de pneumopathie infectieuses, qu'il peut entraîner des détresses respiratoires chez les sujets âgés fragilisés, et enfin que les techniques moléculaires s'avèrent particulièrement utiles, sinon indispensables, pour le diagnostic de ces infections. Un point essentiel est l'évolution de la fréquence des infections respiratoires à VRS de l'adulte et des personnes âgées. Nous avons observé au CHU de Caen que la fréquence des bronchiolites à VRS chez les enfants hospitalisés avait augmenté de 150 % entre les hivers de 1984, 1985, 1986 et de 1994, 1995, 1996.

D'autres études françaises confirment cette observation [43]. Puisque l'enfant est le chaînon essentiel de la contamination des adultes et des personnes âgées, il est très vraisemblable que l'on assiste au cours des prochaines années, à un accroissement des atteintes respiratoires basses à VRS dans ces populations. Ce phénomène souligne également l'importance du développement d'un vaccin anti VRS.

## Références

- 1 Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA : Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986 ; 140 : 543-6.
- 2 Hall CB, Geiman JM, Biggar R, Kotok DI, Hogan PM, Douglas JR : Respiratory syncytial virus infection within families. *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 414-9.
- 3 Johnson Km, Bloom HH, Mufson MA, Chanock RM : Natural reinfection of adults by respiratory syncytial virus: possible relation to mild upper respiratory disease. *N Engl J Med* 1962 ; 267 : 68-72.
- 4 Vikersfold T, Grandien M, Olcen P : Respiratory syncytial virus in adults. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136 : 561-4.
- 5 Falsey A, Walsh EE : Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev* 2000 ; 13 : 371-84.
- 6 Freymuth, F, Vabret A, Galateau-Salle F, Ferey G, Eugene G, Petitjean J, Gennetay E, Brouard J, Jokik M, Duhamel JF, Guillois B : Detection of respiratory syncytial virus, parainfluenzavirus 3, adenovirus and rhinovirus sequences in respiratory tract of infants by polymerase chain reaction and hybridization. *Clin Diagn Virol* 1997 ; 8 : 31-40.
- 7 Vabret A, Sapin G, Lezin B, Mosnier A, Cohen JM, Burnouf L, Petitjean J, Gouarin S, Campet M, Freymuth F : Comparison of three non-nested PCR for the detection on influenza A viruses. *J Clin Virol* 2000 ; 17 : 167-75.
- 8 Vabret A, Mouthon F, Mourez T, Gouarin S, Petitjean J, M, Freymuth F : Direct diagnosis of human respiratory coronaviruses 229E and OC43 by the polymerase chain reaction. *J Virol Meth* 2001 ; 97 : 59-66.
- 9 Freymuth F, Quibrac M, Petitjean J, Daon F, Amiel ML : Les virus responsables d'infections respiratoires en pédiatrie. Bilan de 3480 aspirations nasales réalisées chez l'enfant en une période de six ans. *Ann Pediatr* 1987 ; 34 : 493-501.
- 10 Hall WJ, Hall CB, Speers DM : Respiratory syncytial virus infection in adults: clinical, virologic and serial pulmonary function studies. *Ann Intern Med* 1978 ; 88 : 203-5.
- 11 Hall CB, Long CE, Schnabel KC : Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 792-6.
- 12 Lina B, Valette M, Foray S, Luciani J, Stagnara J, See DM, Aymard M : Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. *J Clin Microbiol* 1996 ; 34 : 3007-11.
- 13 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* 2001 ; 358 : 1410-6.
- 14 Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E : Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* 1997 ; 315 : 1060-4.
- 15 Agius G, Dindinaud G, Biggar RJ, Peyre R, Vaillant V, Ranger S, Poupet JY, Cisse MF, Castets M : An epidemic of respiratory syncytial virus in elderly people: clinical and serological findings. *J Med Virol* 1990 ; 30 : 117-27.
- 16 Wald TG, Miller BA, Shult P, Drinka P, Langer L, Gravenstein S : Can respiratory syncytial virus and influenza A be distinguished clinically in institutionalized older patients? *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43 : 170-4.
- 17 Chidiac C : Révision de la IVe Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPIILF). *Med Mal Infect* 2001 ; 31 : 302-38.
- 18 Ayres JG : Seasonal pattern of acute bronchitis in general practice in the United Kingdom 1976-83. *Thorax* 1986 ; 41 : 106-10.
- 19 Poole PM, Tobin JO'H : Vital and epidemiological findings in MRC/PHL surveys of respiratory disease in hospital and general practice. *Postgraduate Med J* 1973 ; 49 : 778-87.
- 20 Macfarlane J, Holmes W, Gard P, MacFarlane R, Rose D, Weston V, Leinonen M, Saikku P, Myint S : Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001 ; 56 : 109-14.
- 21 Pitkaranta A, Hayden FG : Rhinoviruses: important respiratory pathogens. *Ann Med* 1998 ; 30 : 529-37.
- 22 Nicholson KG, Kent J, Ireland DC : Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Brit Ped J* 1993 ; 307 : 982-6.
- 23 Atmar RL, Guy E, Guntupalli KK, Zimmerman JL, Bandi VD, Baxter BD, Greenberg SB : Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 2453-9.
- 24 Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, Gouarin S, Duhamel JF, Guillois B : Detection of viral, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of asthma in children. *Clin Diagn Virol* 1999 ; 13 : 131-9.
- 25 Murriss-Espin M, Didier A, Carre P, Leophonte P : Infection à virus respiratoire syncytial de l'adulte. *Rev Mal Respir* 1995 ; 12 : 397-9.
- 26 Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE, Redman DD, Plouffe JF, File TM, Marston BJ, Breiman RF : Respiratory syncytial virus is an important cause of community acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. *J Infect Dis* 1996 ; 174 : 456-62.
- 27 Falsey AR, Cunningham CK, Barber WH, Kouides RW : Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 389-94.
- 28 Hertig A, Misset B, Therby A, Ben Ali A, Christias M, Garrouste M, Carlet J : Détresse respiratoire par bronchiolite due au virus respiratoire syncytial chez une adulte immunocompétente. *Presse Med* 2002 ; 31 : 73.
- 29 Han LL, Alexander JP, Anderson LJ : Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: an assessment of disease burden. *J Inf Dis* 1999 ; 179 : 25-30.
- 30 Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, Tanner MA, Criddle MM, Formica MA, Irvine CS, Koassa JE, Barker WH, Reanon JJ : Acute respiratory infections in day care centres for older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995 ; 43 : 30-6.
- 31 Fleming DM, Cross KW : Respiratory syncytial virus or influenza? *Lancet* 1993 ; 342 : 1507-10.
- 32 Nicholson KG : Impact of influenza and respiratory syncytial virus on mortality in England and Wales from January 1975 to December 1990. *Epidemiol Infect* 1996 ; 116 : 51-63.

- 33 Crowcroft NS, Cutts F, Zambon MC : Respiratory syncytial virus: an underestimated cause of respiratory infection, with prospects for a vaccine. *Communicable Dis Public Hlth* 1999 ; 2 : 234-41.
- 34 Thompson WW, Shay DK, Weintraub EW, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K : Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003 ; 289 : 179-86.
- 35 Falsey AR, Formica MA, Walsh EE : Diagnosis of respiratory syncytial virus infection: comparison of reverse transcription-PCR to viral culture and serology in adults with respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 817-20.
- 36 Hall CB, Douglas RG Jr : Clinically useful method for the isolation of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1975 ; 131 : 1-5.
- 37 Gueudin M, Vabret A, Petitjean J, Gouarin S, Brouard J, Freymuth F : Quantitation of respiratory syncytial virus RNA in nasal aspirates of children by real-time PCR assay. *J Virol Methods* 2003 ; 109 : 39-45.
- 38 Englund JA, Piedra P, Jewell A, Baxter BB, Whimbey E, Patel K : Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. *J Clin Microbiol* 1996 ; 34 : 1649-53.
- 39 Falsey AR, Treanor JJ, Betts RF, Walsh EE : Viral respiratory infections in the institutionalised elderly: clinical and epidemiological findings. *J Am Geriatr Soc* 1992 ; 40 : 115-9.
- 40 Freymuth F, Vabret A, Petitjean J, Gouarin S, Gueudin M, Campet M : Diagnostic moléculaire des infections virales respiratoires communautaires. *Virologie* 2000 ; 4 : 319-28.
- 41 Ribes JA, Seabolt JP, Overman SB : Performance characteristics of VIDAS and Directigen respiratory syncytial (RSV) antigen detection assays and culture for the identification of RSV in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 1818-20.
- 42 Kok T, Higgins G : Prevalence of respiratory viruses and *Mycoplasma pneumoniae* in sputum samples from unselected adults patients. *Pathology* 1997 ; 29 : 300-2.
- 43 Thelot B, Benichou JJ, Cheron G, Chevallier B, Begue P, Bourrillon A : Surveillance épidémiologique hospitalière de la bronchiolite du nourrisson par le réseau ERBUS. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998 ; 46 : 277-88.
-