



Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains : épidémiologie

Human Respiratory Syncytial Virus and Para-Influenza Virus: epidemiology

F. Freymuth (Professeur de virologie, biologiste des Hôpitaux)

Laboratoire de virologie, centre hospitalier universitaire régional, avenue George-Clémenceau, 14033, Caen cedex France

MOTS CLÉS

Virus respiratoire syncytial (VRS) ;
Virus para-influenza (VPI) ;
Structure ;
Épidémiologie ;
Transmission

Résumé Le virus respiratoire syncytial (VRS), les virus para-influenza (VPI) et la métapneumovirus humain (hMPV) appartiennent à la famille des Paramyxoviridae. Ces virus pléiomorphes comportent un ARN d'une dizaine de gènes et une enveloppe lipidique couverte de projections glycoprotéiques. Celles-ci sont responsables de la fixation du virus aux membranes cellulaires et de la pénétration intracellulaire du virus. Induisant des anticorps neutralisants, elles jouent un rôle important dans la protection contre l'infection, mais c'est l'immunité cellulaire qui assure l'élimination des cellules infectées des virus. L'infection à VRS évolue sous forme d'épidémies hivernales annuelles dont l'acmé se situe en décembre ou janvier. On observe depuis une dizaine d'années une augmentation significative des bronchiolites à VRS. Les infections à VPI 3 sont endémiques et observées de septembre à mars ; les infections à VPI 1 et 2, plus rares, surviennent sous forme de petites épidémies irrégulières souvent en automne. L'hMPV entraîne des épidémies qui coïncident avec celle du VRS, mais sont beaucoup plus réduites.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Respiratory syncytial virus (RSV) ;
Parainfluenza virus (PIV) ;
Structure ;
Epidemiology ;
Transmission

Abstract Respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV), and human metapneumovirus (hMPV) are members of the Paramyxoviridae family. These pleomorphic viruses have an RNA containing about ten genes and a lipid envelope covered with glycoprotein projections that bind the virus particle to the cell membrane then ensure penetration of the virus within the cell. Although these viruses induce neutralising antibodies that play a major role in combating the infection, the virus-infected cells are eliminated by the cell-mediated immune response. RSV infections occur regularly each year as winter outbreaks that peak in December or January. The incidence of RSV-related bronchiolitis has increased significantly over the last 10 years. VPI3 is endemic and causes infections from September through March, whereas VPI1 and VPI2 are less common and manifest mainly as small irregular outbreaks, often in the autumn. Finally, hMPV is responsible for outbreaks that coincide with RSV outbreaks but are far more limited.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Découvert chez le chimpanzé en 1956, le virus respiratoire syncytial (VRS) est isolé en 1957 chez un enfant atteint de pneumonie par Chanock, et désigné comme tel en raison des images syncytiales observées dans les cultures infectées¹³. À la même époque, cet auteur découvre le premier virus para-influenza chez un enfant atteint de laryngite¹². Le VRS est décrit pour la première fois en France en 1961 par Breton dans une épidémie d'infections respiratoires chez des prématurés⁷. Grâce à l'introduction du diagnostic rapide par immunofluorescence, le VRS devient l'agent étiologique le plus fréquemment isolé dans les bronchiolites observées chez les nourrissons et les jeunes enfants hospitalisés²⁰. Les infections virales à virus para-influenza sont moins fréquentes et dans l'ensemble moins graves.

Le VRS et les virus para-influenza appartiennent à la famille des Paramyxoviridae qui est classée en deux sous-familles : les Paramyxovirinae et les Pneumovirinae. La première comporte trois genres : Rubulavirus, Morbillivirus et Paramyxovirus, qui comprend les quatre virus para-influenza humains ; la seconde comprend les genres Pneumovirus avec le VRS humain (VRS_H), et Metapneumovirus avec un virus humain récemment isolé⁴⁴. Dans les genres Paramyxovirus, Pneumovirus et Metapneumovirus, on trouve aussi de nombreux virus animaux, dont les infections miment souvent les maladies humaines. Ces virus ne sont pas pathogènes pour l'homme, à l'exception d'un virus aviaire, le virus de la maladie de Newcastle (NDV) qui peut donner des conjonctivites chez les sujets professionnellement exposés.

Structure et multiplication¹⁵

La structure et la multiplication des virus para-influenza étant comparables, celles du VRS seront prises comme modèle. Le VRS est un virus pléiomorphe de 100 à 350 nm, enveloppé et fragile (Fig. 1). Il est formé d'une nucléocapside hélicoïdale interne avec une molécule d'acide ribonucléique (ARN) de 10 gènes, entourée d'une enveloppe lipidique comprenant à sa surface deux glycoprotéines (gp) : gp G, la protéine d'attachement, et gp F la protéine de fusion (Fig. 2). La gp G comporte une petite zone très conservée qui pourrait être le site de liaison au récepteur cellulaire, encore non identifié. Sa forte glycosylation pourrait favoriser l'accès du virus aux cellules de l'épithélium respiratoire. Une fraction de G (15 %) est

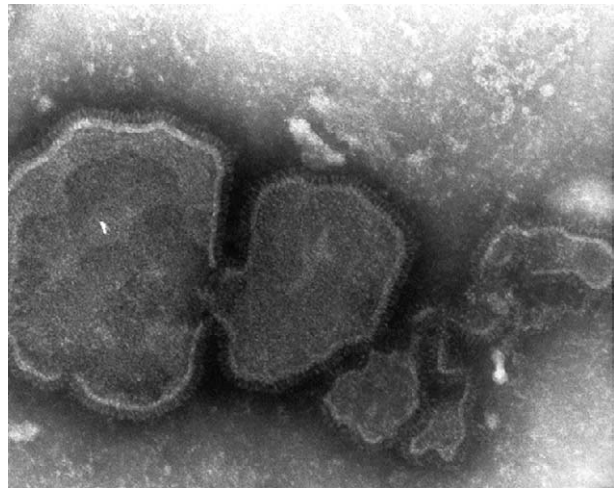


Figure 1 Virus respiratoire syncytial en microscopie électronique. Particules pléiomorphes de VRS avec spicules glycoprotéiques externes (P. Lebon-Paris).

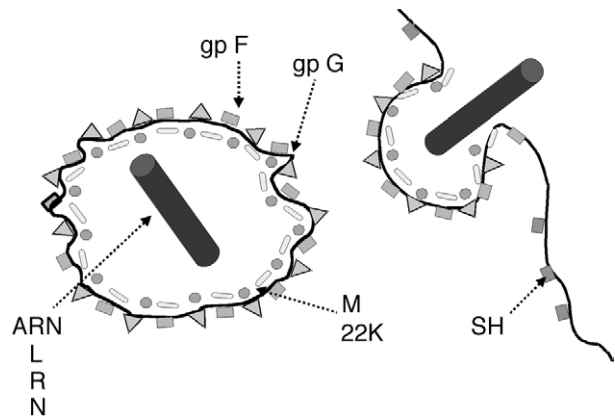


Figure 2 Schéma de la structure du virus respiratoire syncytial (VRS). gp : glycoprotéine ; ARN : acide ribonucléique

produite sous forme soluble, et pourrait constituer un leurre pour le système immunitaire. La gp F est responsable de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cytoplasmique, de la pénétration intracellulaire du virus et de la diffusion tissulaire de l'infection.

De nombreux animaux : souris, rat du coton, cobaye, peuvent être infectés par voie nasale avec du VRS humain, mais l'infection est asymptomatique. L'infection naturelle par le VRS bovin constitue un modèle intéressant pour l'étude de l'infection humaine. In vitro, les VRS et virus para-influenza se multiplient sur de nombreuses cellules d'origine humaine ou d'origine animale. La croissance à l'isolement est lente (5 à 10 jours), et le rendement de la multiplication virale est faible. Le cycle réplcatif comporte les étapes d'attachement et de pénétration, de synthèse des ARN messagers et génomiques, d'assemblage et de bourgeonnement au pôle apical de la cellule.

Propriétés antigéniques

Structure antigénique du VRS

Les protéines F et G du VRS induisent la formation d'anticorps neutralisants (protecteurs), les anticorps anti-G, en empêchant la fixation des virions sur les récepteurs cellulaires, et les anticorps anti-F en inhibant la fusion cellulaire due au VRS, la libération des virions infectieux et la diffusion tissulaire de l'infection. Le transfert d'anticorps monoclonaux anti-G ou F chez l'animal ou l'utilisation de vaccins recombinants chez la souris, montrent que la protection est indépendante du groupe de VRS lorsqu'ils sont dirigés contre la protéine F, et très liée à celui-ci pour la protéine G. C'est en effet sur cette protéine que l'on trouve les plus grandes différences antigéniques entre les VRS A et B (Tableau 1). Les anticorps protecteurs peuvent agir seuls ou en association avec le complément ou dans des réactions de type ADCC. Pour l'immunité cellulaire, la protéine M2 est la cible principale des lymphocytes T cytotoxiques (LTc), les protéines F et N des cibles secondaires. D'autre part, des sites situés sur les protéines F, N et SH stimulent les lymphocytes T auxiliaires (LTa). Il a ainsi été montré chez la souris que la gp G induit une réponse immunitaire distincte de celle de F. Les lymphocytes T spécifiques de la gp G sont des cellules CD4⁺ de type Th2, et produisent surtout les interleukines (IL) 4, 5, et 10, alors que les lymphocytes T spécifiques de la gp F sont des cellules CD4⁺ de type Th1, et produisent surtout de l'interféron (IFN)A. Dans les modèles expérimentaux on montre que, selon la balance entre les réponses de type Th1 ou de type Th2, l'infection virale pourrait être schématiquement, soit bénigne et rapidement résolutive, soit sévère et/ou récidivante³.

Réponse immunitaire à l'infection par le VRS

Immunité humorale

Au cours de la primo-infection, les immunoglobulines (Ig)M 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. Par la suite, le taux d'anticorps sériques diminue au cours des 6 mois suivants, jusqu'à devenir indétectable.

Les nouveau-nés à terme héritent par voie transplacentaire des IgG anti-VRS maternels. La protection contre l'infection et la gravité des atteintes dans les 5 à 6 premières semaines de vie sont inversement proportionnelles au titre de ces anticorps. Le rôle protecteur des anticorps apportés par l'allaitement maternel reste discuté. La réponse en anticorps sériques et sécrétoires anti-F et G n'atteint que 15 à 25 % de celle des enfants plus âgés chez le nourrisson entre 1 et 8 mois. Cette réponse réduite en anticorps protecteurs est liée à la fois à l'immaturation immunologique du nourrisson et à l'effet suppressif des anticorps passifs maternels. L'expérimentation animale montre que l'injection d'anticorps anti-VRS diminue la réponse à l'immunisation par les virus vaccine recombinants F ou G.

Chez la souris BALB/c infectée, en déplaçant ou non les lymphocytes B, on observe que les anticorps anti-VRS ne sont pas requis pour éliminer le virus au cours de la primo-infection, mais jouent un rôle essentiel pour réduire la réplication virale et la maladie au cours des réinfections. Ils sont le support principal de la résistance à long terme à l'infection à VRS. Chez les rongeurs, ils réduisent la multiplication virale dans le poumon significativement plus que dans les cavités nasales. Chez l'homme, ils diminuent la fréquence des formes graves avec atteinte du tractus respiratoire distal (bronchiolite). La capacité des anticorps à protéger de l'infection est également montrée par la sensibilité au VRS du personnel soignant les enfants, inversement proportionnelle au taux d'anticorps sérique.

Chez le nourrisson, où l'infection est plus intense et prolongée que dans le modèle murin, on note aussi que la diminution de l'excrétion nasale du virus est associée à l'apparition des anticorps IgA anti-VRS. Les anticorps sécrétoires IgA apparaissent 5 à 8 jours après l'infection au moment où le virus disparaît du tractus respiratoire. Les réinfections multiples sont importantes dans la protection des

Tableau 1 Différences structurales entre virus respiratoire syncytial (VRS) A et VRS B (d'après Collins et al.¹⁵)

	Pourcentage d'homologies		Parenté antigénique Pourcentage	Épitopes communs
	Nucléotides	Aminoacides		
G	67	53	5	1/5
F	79	91	33-36	3/5
N	86	96	100	5/6
22K	78	92		
P	80	90		

enfants et des adultes, et l'immunité apparaît autant liée aux anticorps IgA du nez qu'aux anticorps neutralisants du sérum.

Immunité cellulaire

Dans l'infection expérimentale murine, l'activité cytotoxique apparaît parfois très précocement, chez la souris BALB/c dès le 2^e jour de l'infection par le VRSH, en relation avec l'activation des cellules *natural killer* (NK). Elle est maximale vers le 6^e jour et liée à la réponse en LTc CD8⁺ spécifiques du virus (Fig. 3). Les cellules NK et CD8⁺ T sont les effecteurs directs agissant contre les cellules infectées, mais elles modulent aussi la réponse immunitaire par la sécrétion de lymphokines et en particulier de l'IFN α . Les cytokines majoritairement retrouvées dans le liquide bronchoalvéolaire (LBA) sont l'IFN et à moindre degré l'IL10, avec un maximum observé 8 jours après inoculation. Ces cytokines sont coexprimées par une fraction des lymphocytes T CD4⁺. La guérison de l'infection est associée à une prédominance de CD4⁺ et CD8⁺ produisant de l'IFN. La réponse semble donc être de type Th1. Au cours de l'infection persistante de la souris athymique nude par le VRS, la déplétion de l'une ou des deux sous-populations CD4⁺ et CD8⁺ de T lymphocytes montre que ces deux populations cellulaires sont nécessaires à la résolution de la primo-infection²⁴.

Le rôle de l'immunité cellulaire dans la protection des enfants contre l'infection à VRS est encore mal connu. On sait que l'atteinte clinique est souvent plus grave chez les enfants souffrant de déficits acquis ou congénitaux de l'immunité cellulaire, et que l'excrétion virale est significativement prolongée chez des enfants ayant une réponse normale en anticorps mais déficiente sur le plan cellulaire. Comme dans l'infection expérimentale murine, les phénomènes inflammatoires et immunitaires se succèdent pour permettre la défense cellulaire

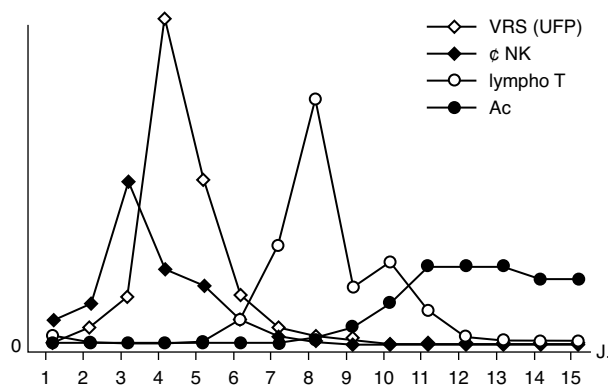


Figure 3 Réponse immunitaire dans l'infection expérimentale murine par le virus respiratoire syncytial (VRS). NK : natural killer ; lympho T : lymphocyte T.

contre l'infection. L'infection par le VRS des cellules épithéliales et des macrophages des voies respiratoires provoque l'activation de gènes cellulaires impliqués dans l'inflammation, la réponse immunitaire et l'apoptose : des cytokines pro-inflammatoires (IL 6, IL 8, RANTES, *tumor necrosis factor* [TNF] α), des molécules d'adhésion (qui peuvent faciliter l'adhésion des leucocytes aux cellules infectées), du MHC (qui peut augmenter la réponse immunitaire), et de Fas (CD95) qui peut sensibiliser les cellules infectées par le VRS à l'apoptose par les cellules T cytotoxiques. Les lymphokines peuvent avoir une activité antivirale directe. Le prétraitement de cellules in vitro par le TNF α inhibe la réplication du VRS, et des souris qui ont été déplétées de TNF α et ensuite infectées par le VRS présentent une pathologie plus intense et plus prolongée. Les lymphocytes sont importants en stimulant d'autres populations cellulaires : macrophages, neutrophiles, éosinophiles, T lymphocytes, cellules NK. Ces cellules contribuent à l'élimination des cellules infectées et des virus, mais elles peuvent aussi dans quelques cas causer des dommages tissulaires, ou par action directe, ou par libération de cytokines supplémentaires ou d'enzymes protéolytiques. Par exemple, la dégranulation des éosinophiles libère de l'histamine et des leucotriènes qui sont des bronchoconstricteurs. L'analyse du lavage nasal ou de l'aspiration trachéale d'enfants infectés par le VRS révèle la présence d'un taux élevé de cytokines inflammatoires et de chemokines, en particulier IL 8, RANTES, MIP-1 α , IL 6, TNF α , IL 10¹⁵.

Chez l'homme, l'activité cytotoxique est maximale 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. La réponse en lymphocytes T cytotoxiques est dépendante de l'âge, car observée dans 38 % des cas chez des enfants de moins de 5 mois, et 67 % des cas chez des enfants de 6 à 24 mois. Les expériences de transfert passif de lymphocytes T sensibilisés chez les souris nude infectées excréant le virus de façon persistante montrent bien que ces cellules permettent l'élimination du VRSH. Mais on observe aussi qu'elles peuvent provoquer l'apparition de lésions pulmonaires dont la nature et l'intensité dépendent du ou des clones transférés. Le transfert passif de lymphocytes T CD4⁺ Th2 entraîne une élimination du VRS et des lésions pulmonaires sévères avec infiltration marquée par les éosinophiles et les granulocytes neutrophiles. Le transfert de lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques et CD4⁺ Th1, n'entraîne que des lésions minimales sans éosinophilie³. Ceci montre bien que certains effecteurs de l'immunité cellulaire peuvent avoir un rôle défavorable, voire pa-

thogène, et donc que de grandes précautions doivent être prises dans l'élaboration d'un vaccin.

Groupes antigéniques de VRS

Le VRS n'est pas apparenté aux autres Paramyxoviridae, mais il possède des déterminants antigéniques communs au niveau de F1, avec les VRS bovin et caprin. Des anticorps anti-VRS sont trouvés chez les chiens, les moutons et les chats, suggérant soit l'existence d'autres souches animales de virus, soit celle d'une contamination de ces espèces par le VRS humain. Les anticorps monoclonaux anti-VRS individualisent deux sous-groupes antigéniques de VRS désignés A et B³⁶ ou 1 et 2⁴. Les différences antigéniques portent surtout sur la protéine G, où quatre sur cinq des épitopes sont différents, et moins sur les autres protéines, F : deux sur cinq, N : un sur six, P : un sur deux, M1 : un sur six et M2 : un sur deux. Les souches de référence du sous-groupe A sont les souches A2 (Australie 1961), Long (Maryland 1956), SS2 (Grande-Bretagne 1976) et pour le sous-groupe B, les souches 18537 (Washington 1962), RSN2 (Newcastle 1972) et 8-60 (Suède 1960). L'étude de la structure génétique et l'analyse antigénique des souches de VRS montrent qu'elles diffèrent beaucoup par leur protéine G, et qu'il existe un certain degré d'immunité croisée supportée par la protéine F. Des variations antigéniques ont été mises en évidence dans les souches de chaque groupe A et B de VRS. L'analyse génétique et les anticorps monoclonaux définissent quatre sous-groupes de VRS A³⁸, et deux sous-groupes de VRS B². La différence de structure des gp F et G des souches de VRS est très importante à connaître dans la perspective de la préparation d'un vaccin.

L'analyse génétique retrouve les deux groupes de VRS définis par les anticorps monoclonaux. La différenciation peut se faire par la longueur d'un produit de *polymerase chain reaction* (PCR) entre les gènes G et F : 9 kDa pour le VRS A et 1,1 kDa pour le VRS B⁴⁰ ou par hybridation sur des produits d'amplification à l'aide de sondes spécifiques des VRS A ou B^{18,22,45}. L'analyse génétique de l'ectodomaine de la gp G révèle des différences à l'intérieur des groupes A et B de VRS, qui peuvent aller jusqu'à 20 % de la structure en acides aminés pour le VRS A, et 12 % pour le VRS B^{10,39}. Deux classifications génotypiques ont été proposées pour le VRS A : sur G et SH¹¹ ou G seulement³⁷ avec une bonne correspondance entre elles (le GA1 de Perret correspond au groupe 4 et SHL5 de Cane, GA3 au groupe 1 et SHL1, SHL3 et SHL4, GA5 au groupe 5 et SHL2). La comparaison des séquences de la gp G des VRS isolés en Alabama et dans d'autres parties du monde montre que les génotypes de VRS A et B sont

relativement conservés dans le temps et géographiquement⁴¹.

Propriétés antigéniques des virus para-influenza¹⁴

Les virus para-influenza comprennent les sérotypes 1, 2, 3 et 4 ; ce dernier distingué en sous-types A et B. Il existe des déterminants antigéniques communs entre ces quatre virus, à l'origine de réactions croisées intertypiques, et de difficultés d'interprétation des réactions sérologiques. La première infection de l'enfant par un des virus para-influenza est spécifique du sérotype infectant. Les infections ultérieures par les autres sérotypes entraînent des réponses sérologiques homo- et hétérotypiques. Des virus animaux sont antigéniquement étroitement apparentés aux souches humaines, et en particulier : le virus murin Sendai, le virus para-influenza 1, le virus canin SV 5, le virus para-influenza 2, le virus para-influenza 3 bovin, et le virus para-influenza 3 humain.

Parmi les anticorps qui apparaissent au cours de l'infection par les virus para-influenza, seuls les anticorps dirigés contre les protéines HN et F, neutralisant *in vitro*, sont protecteurs dans l'infection expérimentale et naturelle. La structure antigénique des gp HN et F a surtout été étudiée chez le virus para-influenza 3 et le virus murin Sendai. La structure antigénique HN du virus para-influenza 3 comporte six sites antigéniques distincts (A à F). Trois d'entre eux (A, B, C) réagissent avec les anticorps monoclonaux qui neutralisent le virus et inhibent l'hémagglutination. Quatorze épitopes distincts ont été identifiés par les anticorps monoclonaux, dont 11 sont impliqués dans la neutralisation du virus, sept dans le site A, deux dans le site B et deux dans le site C. La structure antigénique de la gp F du virus para-influenza 3 comporte sept sites antigéniques et 14 épitopes de neutralisation identifiés dans les sites A, B, C, et AB.

Bien que les sérotypes des virus para-influenza 1, 2 et 3 soient considérés comme stables sur le plan antigénique, un certain degré de variabilité antigénique a été démontré au niveau de la gp HN du virus para-influenza 3. L'analyse de 38 souches de para-influenza 3 isolées, pendant une période de 26 années montre que six des 11 épitopes de neutralisation sont conservés sur HN et trois des 14 épitopes de neutralisation sur F. Il n'est pas établi que cette variabilité génétique soit associée à une modification de la virulence des souches.

La réponse de l'immunité cellulaire est encore mal connue dans l'infection par les virus para-influenza. Il a été montré que la réponse des cellules T cytotoxiques CD8⁺ est surtout dirigée contre les protéines NP, HN et P du virus para-influenza 1.

Épidémiologie des infections à VRS et virus para-influenza

Épidémies à VRS

En zones tempérées (Europe de l'Ouest, Amérique du Nord), les infections humaines évoluent sous forme d'épidémies hivernales annuelles (Fig. 4). Les cas initiaux apparaissent 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 3 à 5 mois²⁰. La survenue précoce de l'épidémie grippale, en novembre ou décembre, décale souvent de quelques semaines le pic d'infections à VRS. De rares infections à VRS s'observent au printemps ou en été, avec une expression clinique équivalente à celle de l'atteinte hivernale⁴⁸. On observe fréquemment une coïncidence entre les épidémies à VRS et celles à rotavirus, mais la relation entre les deux est difficile à établir²³. Les infections humaines à VRS sont répandues sur tous les continents, et dans les régions tropicales ou subtropicales, l'infection peut être endémique ou plus souvent, l'épidémie coïncide avec la saison des pluies³⁵.

Au cours des épidémies à VRS, les maladies respiratoires des nourrissons et des jeunes enfants correspondent le plus souvent à la primo-infection par le virus : elle survient presque toujours avant 5 ans, où 95 % des enfants ont des anticorps, et une fois sur deux avant 1 an. L'étude réalisée par le

groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) pendant l'hiver 1992-1993 souligne le caractère récidivant de la bronchiolite, puisqu'elle correspond dans 64 % des cas à un premier épisode de bronchiolite et dans 36 % des cas à une récurrence²⁵.

Au cours des épidémies 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. Vingt pour cent des enfants d'âge scolaire et 3 à 5 % des adultes sains sont ainsi régulièrement réinfectés par le VRS²⁷. Ces réinfections jouent un rôle essentiel dans la diffusion du virus de sujet à sujet, et dans la genèse des épidémies. Elles sont huit fois sur dix cliniquement muettes ; sinon elles provoquent une infection banale des voies aériennes supérieures. L'épidémie hivernale d'infections à VRS est d'importance à peu près égale chaque année, ce qui la différencie fondamentalement de l'épidémie grippale. Pour le VRS, il n'y a pas de variabilité équivalente à celle observée avec les virus influenza, et l'épidémie est surtout déterminée par la présence constante de jeunes enfants réceptifs et la mauvaise qualité de leur immunisation naturelle.

Fréquence des bronchiolites

Plusieurs études françaises d'épidémies hospitalières de bronchiolites soulignent l'augmentation de la fréquence des bronchiolites depuis une dizaine d'années. Le réseau hospitalier ERBUS couvrant les urgences pédiatriques de la région Île-de France

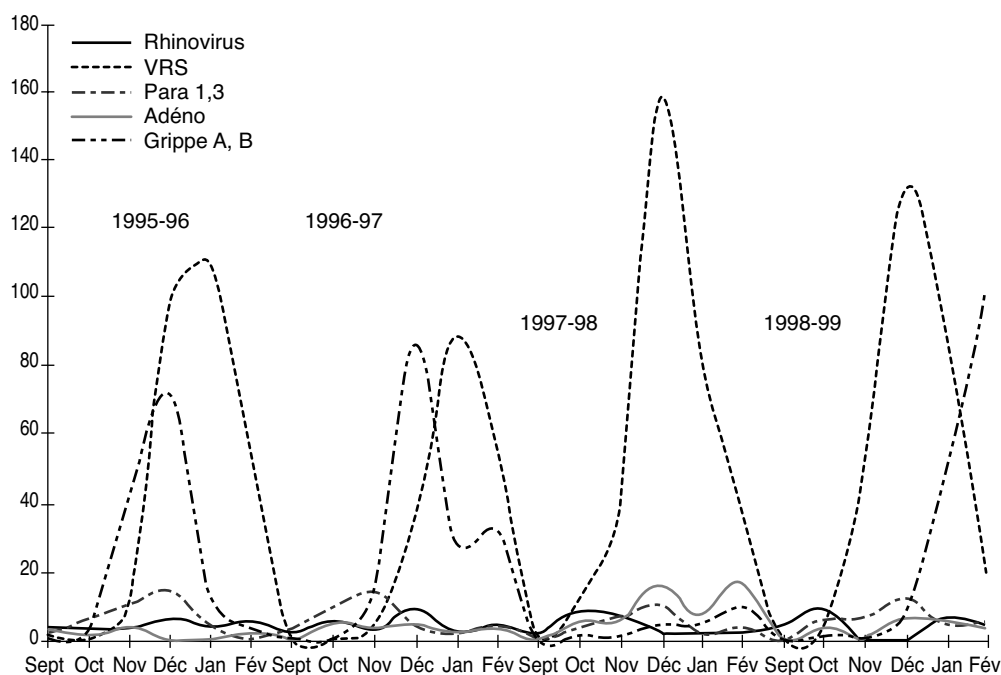


Figure 4 Épidémies d'infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) et le virus influenza. Nombre d'enfants infectés hospitalisés au CHU de Caen (F. Freymuth, Caen).

montre que, entre 1992 et 1997, l'intensité des épidémies de bronchiolites a augmenté régulièrement, le début de l'épidémie devenant chaque année plus précoce avec un pic plus prolongé et plus élevé⁴². La surveillance épidémiologique de la bronchiolite aux urgences de l'hôpital Armand Trousseau entre les années 1989 et 1997 montre que les consultations pour bronchiolite ont beaucoup augmenté pendant cette période (+ 244 %), et nettement plus que les consultations aux urgences (+ 18 %) toutes causes confondues²⁶. Ces études ne précisent pas quels sont les virus à l'origine des bronchiolites. Nous avons montré à Caen que, entre deux périodes de trois hivers consécutifs : 1984, 1985, 1986 et 1994, 1995, 1996, le nombre d'aspirations nasales pour recherche de virus respiratoires chez les enfants hospitalisés augmente de 2 311 à 7 016, soit trois fois plus vite que le nombre d'hospitalisations ($\times 1,6$) et que la fréquence des bronchiolites à VRS est très significativement accrue (+ 150 %). Plusieurs facteurs sont certainement responsables de cette augmentation. La modification de la balance Th1/Th2 de la réponse immunitaire du nourrisson à l'infection ou l'accroissement de virulence des souches sont des causes évoquées, mais sans preuve. En revanche, l'effet bloquant de la pollution atmosphérique sur la capacité des macrophages alvéolaires à éliminer des cellules respiratoires infectées par le VRS a été démontré in vitro (Fig. 5)⁶.

La réapparition du VRS à chaque épidémie reste très mystérieuse. L'hypothèse d'un réservoir humain est la plus vraisemblable. D'autant plus qu'il a été montré dans l'infection expérimentale du veau que le VRS bovin peut persister jusqu'à 71 jours après l'infection dans les ganglions lymphatiques

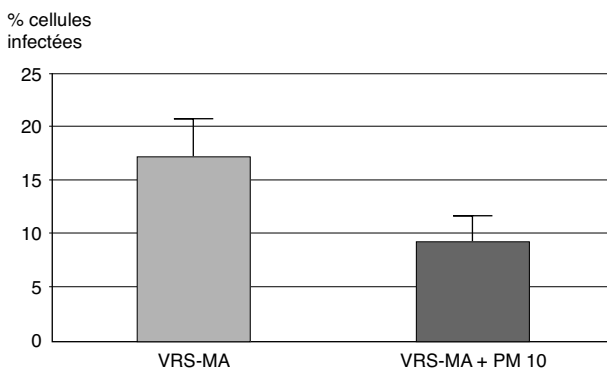


Figure 5 Macrophages alvéolaires et cellules infectées par le virus respiratoire syncytial (VRS). VRS-MA : diminution des cellules infectées par le VRS par les macrophages alvéolaires ; VRS-MA + PM10 : capacité diminuée après phagocytose de particules atmosphériques par les macrophages (d'après Becker S. et al.³).

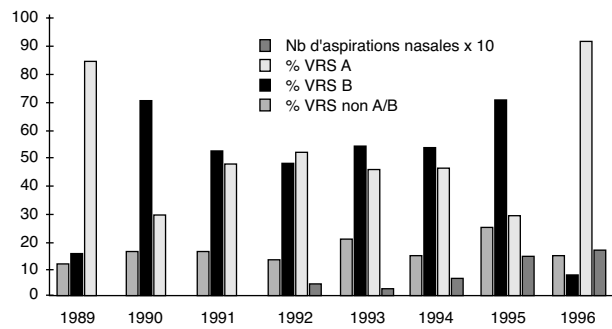


Figure 6 Répartition du virus respiratoire syncytial (VRS) : VRS A et B en fonction des épidémies. Pourcentage d'enfants infectés par les VRS A et B et ni A ni B : identification par immunofluorescence (F. Freymuth, Caen).

médiastinaux et trachéobronchiques⁴³. Une fois le virus réactivé à partir d'un porteur atteint d'infection respiratoire ou asymptomatique, les facteurs déclenchant l'épidémie sont inconnus. Sachant que la variabilité virale ou les changements climatiques interviennent peu, le rôle amplificateur de la vie en collectivité des enfants, à l'automne, dans les crèches ou les écoles, est certainement important.

Groupes A et B de VRS

Les deux groupes de VRS A et B qui ont été décrits sont associés dans les épidémies, mais l'un des deux est parfois dominant. Ainsi à Caen, de 1989 à 1996, le VRS A prédomine les hivers 1990-1991 et 1995-1996, et le VRS B ceux de 1989-1990 et 1996-1997 (Fig. 6). La répartition des VRS A et B n'est pas la même d'une région à l'autre, à l'intérieur d'un pays, de l'Europe, ou du continent Nord-Américain, ce qui traduit un mode de distribution des souches plus communautaire ou régional que national ou continental^{1,5,21,32,33,46}. Une identification plus fine des souches de VRS A et B est possible par l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou d'outils moléculaires. La restriction enzymatique des produits de PCR permet ainsi de définir six différents génotypes de VRS A dans le gène SH, et dans le gène N : trois génotypes de VRS A et deux génotypes de VRS B⁹. Il a été récemment montré que le génotype SHL2 est associé à des formes plus sévères de bronchiolite¹⁹.

Transmission de l'infection à VRS

Le VRS est transmis très facilement par les sécrétions respiratoires. Sa multiplication dans les voies aériennes est importante, et la contagiosité des enfants très grande et prolongée. Les nourrissons admis dans les services de pédiatrie pour une infection à VRS éliminent beaucoup de virus par voie

nasale, sans toutefois atteindre les quantités observées dans la grippe. L'excrétion virale débute 3 à 6 jours après le contage et dure en moyenne 1 semaine ; de rares enfants excrètent encore du virus au bout de 3 semaines^{28,47}. L'origine de la contamination par le VRS des patients hospitalisés est souvent très difficile à préciser car il existe de multiples sources possibles³⁰. Les muqueuses nasales et conjonctivales représentent la porte d'entrée habituelle de l'infection. Il a été montré chez des volontaires que l'infection par le VRS est facilement obtenue si le virus est introduit dans le nez ou sur la conjonctive et non dans la bouche³⁰. L'infection peut être transmise par contact direct, par les aérosols à grosses particules émis à l'occasion d'éternuements ou de secousses de toux. La transmission indirecte du virus par les mains, les poussières et les vêtements du personnel soignant est également importante. CB. Hall et al. ont montré que cinq infirmières sur sept se contaminent après des soins à un nourrisson infecté ; quatre sur 10 après la manipulation d'objets au contact de l'enfant ; et aucune sur 14 après la seule inhalation d'air à quelques mètres du lit de l'enfant³⁰. Le VRS peut demeurer infectieux pendant environ 30 heures sur les surfaces³⁴ ; 1 heure 30 sur les gants et 30 minutes sur les blouses en coton le risque infectieux est également possible²⁹. L'infection nosocomiale à VRS apparaît donc au voisinage d'un autre patient infecté ou après contact avec le personnel soignant ou un membre de la famille infectée. Elle touche environ 5 % des nourrissons hospitalisés^{8,17,31}.

Épidémiologie des infections à virus para-influenza

En régions tempérées, les infections à virus para-influenza sont épidémiques ou endémiques. Les infections à virus types 1 et 2 s'observent sous forme de petites épidémies, survenant tous les 2 ou 3 ans, surtout en automne, et ne se prolongent guère au-delà de 3 à 4 semaines. Une alternance entre les épidémies à virus para-influenza 1, observées les années impaires, et à virus type 2 les années paires a été notée¹⁶. Les infections à virus para-influenza 3 représentent environ une sur deux des infections à virus para-influenza de l'enfant. Elles sont endémiques et surviennent régulièrement chaque année, en nombre variable, avec une prédominance en hiver et au printemps. L'épidémiologie des infections dues au type 4 est incon-

Comme le VRS, les virus para-influenza représentent des agents fréquents d'infections virales respiratoires du très jeune enfant : trois quart d'entre eux font leur primo-infection avant 5 ans¹⁶. Elle est très précoce avec le virus para-influenza 3, puisque presque un enfant sur deux a des anticorps à 2 ans, et plus tardive, située entre 2 et 6 ans, avec les virus para-influenza 1 et 2⁴⁹. À l'âge scolaire, les primo-infections sont plus rares en raison du nombre réduit de sujets réceptifs, mais les réinfections sont fréquentes. Avant 5 ans, des infections répétées à virus para-influenza s'observent chez plus de la moitié des enfants⁴⁹ ; elles sont moins fréquentes chez les adultes jeunes et les personnes âgées. Sauf dans ce dernier groupe, leur traduction clinique est en général réduite à quelques signes respiratoires mineurs : rhinite, etc.

Les virus para-influenza sont transmis très facilement par les sécrétions respiratoires des sujets infectés (ou réinfectés) et ceci pendant au moins 5 à 7 jours. La transmission est directe et, dans les collectivités d'enfants, l'infection atteint rapidement 40 à 70 % des enfants avec les virus para-influenza 1 ou 2, et 100 % avec le virus para-influenza 3. Une transmission indirecte du virus par les mains ou les vêtements du personnel soignant est également possible.

Références

1. Akerlind B, Norrby E. Occurrence of respiratory syncytial virus subtypes A and B strains in Sweden. *J Med Virol* 1986;**19**:241-247.
2. Akerlind B, Norrby B, Orvell C, Mufson MA. Respiratory syncytial virus: heterogeneity of subgroup B strains. *J Gen Virol* 1988;**69**:2145-2154.
3. Alwan WH, Kozłowska WJ, Openshaw PJ. Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *J Exp Med* 1994;**179**:81-89.
4. Anderson LJ, Hierholzer JC, Tsou C, Hendry RM, Fernie BF, Stone Y, et al. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus strains with monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 1985;**151**:626-633.
5. Anderson LJ, Hendry RM, Pierik LT, Tsou C, McIntosh K. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991;**163**:687-692.
6. Becker S, Soukup JM. Exposure to urban air particulates alters the macrophage-mediated inflammatory response to respiratory viral infection. *J Toxicol Environ Health A* 1999;**57**:445-457.
7. Breton A, Samaille J, Gaudier B, Lefebvre G, Ponte C. Isolement du virus syncytial (virus mLA de Morris) au cours de manifestations respiratoires bénignes chez des prématurés. *Arch Fr Pédiatr* 1961;**18**:459-467.
8. Brouard J, Freymuth F, Duhamel JF. *Infections virales respiratoires nosocomiales en pédiatrie. Infections nosocomiales et à agents transmissibles non conventionnels*. Paris: John Libbey Eurotext; 2001. p. 465-473.

9. Cane PA, Pringle CR. Respiratory syncytial virus heterogeneity during an epidemic: analysis by limited nucleotide sequencing (SH gene) and restriction mapping (Ngene). *J Gen Virol* 1991;**72**:349-357.
10. Cane PA, Pringle CR. Evolution of subgroup A respiratory syncytial virus: evidence for progressive accumulation of amino acid changes in the attachment protein. *J Virol* 1995;**69**:2918-2925.
11. Cane PA, Thomas HM, Simpson AF, Evans JE, Hart CA, Pringle CR. Analysis of the human serological immune response to a variable region of the attachment (G) protein of respiratory syncytial virus during primary infection. *J Med Virol* 1996;**48**:253-261.
12. Chanock RM. Association of a new type of cytopathogenic myxovirus with infantile croup. *J Exp Med* 1956;**104**:555.
13. Chanock RM, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). Isolation properties and characterization. *Am J Hyg* 1957;**66**:281-290.
14. Chanock RM, Murphy BR, Collins PL. *Parainfluenza viruses*. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al., editors. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2001. p. 1341-1379.
15. Collins PL, Chanock RM, Murphy BR. *Respiratory syncytial virus*. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al., editors. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2001. p. 1443-1445.
16. Downham MA, McQuillin J, Gardner PS. Diagnosis and significance of parainfluenza virus infections in children. *Arch Dis Child* 1979;**49**:8-15.
17. Englund JA, Anderson LJ, Rhame FS. Nosocomial transmission of respiratory syncytial virus in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:115-119.
18. Eugene-Ruellan G, Freymuth F, Balhoul C, Badrane H, Vabret A, Tordo N. Detection of respiratory syncytial virus A and B and parainfluenzavirus 3 sequences in respiratory tracts of infants by a single PCR with primers targeted to the L-polymerase gene and differential hybridization. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:796-801.
19. Fletcher JN, Smyth RL, Thomas HM, Ashby D, Hart CA. Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. *Arch Dis Child* 1997;**77**:508-511.
20. 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 Pédiatr* 1987;**34**:493-501.
21. Freymuth F, Petitjean J, Pothier P, Brouard J, Norrby E. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups A and B in France from 1982 to 1990. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:653-655.
22. Freymuth F, Eugene G, Vabret A, Petitjean J, Gennetay E, Brouard J, et al. Detection of respiratory syncytial virus by reverse transcription-PCR and hybridization with a DNA enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1995;**33**:3352-3355 Erratum 1996; 34: 10.
23. Gendrel D, Basse N, Palmer P, Marc E, Taty-Taty R, Ravilly S, et al. Coïncidence des épidémies de rotavirus et de VRS à Paris : une enquête de 1993 à 1998. *Arch Pédiatr* 1999;**6**:735-739.
24. Graham BS, Bunton LA, Wright PF, Karzon DT. Role of T lymphocyte subsets in the pathogenesis of primary infection and rechallenge with respiratory syncytial virus in mice. *J Clin Invest* 1991;**88**:1026-1033.
25. Grimprel E, Francois P, Olivier C, Fortier G, Thevenieau D, Pautard JC. Épidémiologie clinique et virologique de la bronchiolite du nourrisson. Enquête nationale multicentrique (I). *Méd Mal Infect* 1993;**23**(n° spécial):844-850.
26. Grimprel E. Épidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France. *Arch Pédiatr* 2001;**8**(suppl1):83-92.
27. Hall CB, Gelman JM, Biggar R, Kotok DI, Hogan PM, Douglas RG. Respiratory syncytial virus infection within families. *N Engl J Med* 1976;**294**:414-419.
28. Hall CB. The shedding and spreading of respiratory syncytial virus. *Pediatr Res* 1977;**1**:263-269.
29. Hall CB, Douglas RG, Gelman JM. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980;**141**:98-102.
30. Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981;**99**:100-103.
31. Hall CB. The nosocomial spread of respiratory syncytial virus infections. *Annu Rev Med* 1983;**34**:311-319.
32. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConochie 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* 1990;**162**:1283-1290.
33. Hendry M, Pierik LT, McIntosh K. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups over six consecutive outbreaks: 1981-1987. *J Infect Dis* 1989;**160**:185-190.
34. Krilov LR, Harkness HS. Inactivation of respiratory syncytial virus by detergents and disinfectants. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:582-584.
35. Monto AS, Johnson KM. A community study of respiratory infections in the tropics. 1. Description of the community and observations on the activity of certain respiratory agents. *Am J Epidemiol* 1967;**86**:78-92.
36. Mufson MA, Orvell C, Rafnar B, Norrby E. Two distinct subtypes of respiratory syncytial virus. *J Gen Virol* 1985;**66**:2111-2124.
37. Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol* 1998;**79**:2221-2229.
38. Storch GA, Anderson LA, Park CS, Tsou C, Dohner DE. Antigenic and genomic diversity within group A respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1991;**163**:858-861.
39. Sullender WM, Mufson MA, Anderson LJ, Wertz GW. Genetic diversity of the attachment protein of subgroup B respiratory syncytial viruses. *J Virol* 1991;**65**:5425-5434.
40. Sullender WM, Wertz GW. Synthetic oligonucleotide probes differentiate respiratory syncytial virus subgroups in a nucleic acid hybridization assay. *J Clin Microbiol* 1991;**29**:1255-1257.
41. Sullender WM. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. *Clin Microbiol Rev* 2000;**13**:1-15.
42. 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 Santé Publ* 1998;**46**:277-288.
43. Valarcher JF, Bourhy H, Lavenu A, Bourges-Abella N, Roth M, Andreoletti L, et al. Persistent infection of B lymphocytes by bovine respiratory syncytial virus. *Virology* 2001;**291**:55-67.
44. Van Den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;**7**:719-724.

45. Van Milaan AJ, Sprenger MJ, Rothbarth PH, Brandenburg AH, Masurel N, Claas EC. Detection of respiratory syncytial virus by RNA-polymerase chain reaction and differentiation of subgroups with oligonucleotide probes. *J Med Virol* 1994;**44**:80-87.
46. Waris M. Pattern of respiratory syncytial virus epidemics in Finland: two-years cycles with alternating prevalence of groups A and B. *J Infect Dis* 1991;**163**:464-469.
47. Waris M, Meurman O, Mufson MA, Ruuskanen O, Halonen P. Shedding of infectious virus and virus antigen during acute infection with respiratory syncytial virus. *J Med Virol* 1992;**38**:111-116.
48. Washburne JF, Bocchini Jr JA, Jamison RM. Summertime respiratory syncytial virus infection: epidemiology and clinical manifestations. *Southern Med J* 1992;**85**:579-583.
49. Welliver RC, Wong DT, Choi TS, Ogra PL. Natural history of parainfluenza virus infection in childhood. *J Pediatr* 1982;**101**:180-187.

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®