

EPIDÉMIOLOGIE ET VIRUS EN CAUSE

par

F. FREYMUTH, A. VABRET, J. DINA, D. CUVILLON-NIMAL,
A. VAUDECRANE, J. BROUARD

INTRODUCTION

Les bronchiolites sont une pathologie courante de l'hiver, dans les pays à climat tempéré. On sait depuis longtemps que de nombreux virus peuvent en être la cause, en particulier le virus respiratoire syncytial (VRS), les virus parainfluenza (notamment le virus parainfluenza 3), mais aussi les rhinovirus, les virus influenza, et à un degré moindre les adénovirus [1]. De plus, grâce au progrès des outils de détection virale, le rôle de virus anciens ou émergents dans l'étiologie des bronchiolites a été clairement montré : celui des rhinovirus [2], du métapneumovirus humain (HMPV) découvert en 2001 [3], et des coronavirus humains 229E, OC43, et des coronavirus NL63 et HKU1, découverts respectivement en 2004 et 2005 [4].

La connaissance de la fréquence de ces infections virales, les caractéristiques saisonnières des épidémies de viroses respiratoires ont pu être établies à partir de résultats virologiques obtenus chez des enfants consultants aux urgences ou hospitalisés dans les services de pédiatrie du CHU de Caen et de l'hôpital de Flers.

Les recherches virales ont été effectuées sur des sécrétions nasales par différentes techniques : immunofluorescence, cultures sur cellules HuH7 et MRC5, méthodes PCR [5]. Les infections virales doubles ou l'association à une infection bactérienne ne sont pas étudiées. Aucun prélèvement sanguin n'est effectué pour une recherche d'anticorps antiviral.

SAISONNALITÉ ET FRÉQUENCE DES INFECTIONS VIRALES RESPIRATOIRES

Les infections virales respiratoires sont traditionnellement hivernales. Entre 2000 et 2006, les 5356 virus respiratoires détectés au CHU de Caen sont, pour 71 % d'entre eux, isolés de novembre à février (Figure 1). Mais on en détecte aussi 475 en septembre et octobre, et 1074 en mars et avril, périodes où en clinique on observe souvent de petites épidémies. Les virus dominants sont, dans l'ordre, le virus respiratoire syncytial : 1819 (33,9 %), les virus influenza : 1770 (33 %), et les rhinovirus : 1118 (20,8 %).

L'épidémie à VRS est centrée sur la fin de l'automne et le début de l'hiver : entre 2000 et 2006, 48,2 % des souches détectées en novembre et décembre, et 44,5 % en janvier et

février (Figure 1). L'augmentation régulière du nombre de cas de bronchiolites à VRS depuis une vingtaine d'années se confirme. Sur les cinq derniers hivers, de 2003 à 2008, le nombre moyen de VRS détectés par épidémie est de 312 (extrêmes 257-401), soit 20 % de plus que les 261 VRS détectés en moyenne par épidémies (extrêmes 219-298) au cours des quatre hivers précédents, de 1999 à 2003.

L'épidémie de grippe s'étend à la même période, mais est plus centrée sur l'hiver : 25 % des virus influenza A et B sont isolés en novembre et décembre, 49 % en janvier et février, et 26 % en mars et avril. Sur les 8 dernières épidémies, 1988 cas de grippes ont été identifiés. Ils se répartissent entre des infections à virus influenza A, le plus souvent majoritaires : 1525 (76,7 %), et des infections à virus influenza B, moins fréquentes : 463 (23,2 %), sauf l'hiver 2005-2006, et parfois décalées de quelques semaines dans le temps (Figure 2). Le nombre moyen de grippes détectées chaque hiver est de 248,5, avec des variations de 175 à 406 cas ($\times 2,3$) d'une année à l'autre. La variation est plus nette si l'on considère les infections à virus influenza A (moyenne : 190,6 cas), qui fluctuent entre 67 et 405 cas ($\times 6$), et les infections à virus influenza B (moyenne : 57,8 cas), avec des écarts plus importants allant de aucun cas à 144 cas.

Les autres infections virales respiratoires, à rhinovirus, virus parainfluenza, adénovirus, ont moins d'incidence saisonnière. Entre 2000 et 2006, les 1118 infections à rhinovirus occupent la troisième position en fréquence (20,8 %), devant les 368 infections à virus parainfluenza (6,8 %) et les 281 infections à adénovirus (5,2 %). Les infections à rhinovirus varient peu en nombre entre septembre et avril (Figure 1), mais elles représentent 54,6 % des virus identifiés en septembre et octobre, et 38,5 % en mars et avril. Sur une même saison elles peuvent évoluer en pics successifs, correspondant à la circulation de sérotypes distincts (Figure 3). Les infections à virus parainfluenza apparaissent plus nombreuses en septembre-octobre et novembre-décembre, où elles représentent 39,4 % et 33,1 % des souches, qu'entre les mois de janvier et avril (Figure 1). Les infections respiratoires à adénovirus de l'espèce C : Ad1, Ad2, Ad5 et Ad6 sont assez stables d'une année à l'autre (sauf en 2008). Par contre celles dues aux sérotypes de l'espèce B1 : Ad3 et Ad7, sont très variables, parfois rares, comme en 2002, 2005 et 2008, parfois épidémiques, en 2007.

Parmi les virus émergents, seuls le hMPV et les coronavirus respiratoires ont été étudiés. Les infections à hMPV évoluent sous forme d'épidémies, qui coïncident exactement avec celles dues au VRS (Figure 4). Leur importance semble inversement proportionnelle à celle des épidémies à VRS. Le nombre d'infections à hMPV par épidémie est en moyenne six fois plus petit : 114 hMPV identifiés au cours des deux derniers hivers, de 2006 à 2008, contre 698 VRS. L'épidémiologie des infections respiratoires liées aux quatre coronavirus humains : 229^E, OC43, NL63 et HKU1 est déduite de plusieurs études rétrospectives [4]. Ces infections s'observent à la jonction de l'hiver et du printemps et représentent environ 10 % des cas pour lesquels aucun virus respiratoire classique n'est détecté.

ÂGE DES ENFANTS INFECTÉS PAR UN VIRUS RESPIRATOIRE

L'âge des enfants infectés par un virus respiratoire n'a pu être analysé que sur les deux dernières années, de septembre 2006 à mai 2007 et de septembre 2007 à mai 2008. Les 250 infections à virus influenza A et B se répartissent presque à parties égales entre toutes les tranches d'âge : 0 à 6 mois, 6 à 24 mois, 2 à 5 ans, 5 à 10 ans, 10 à 20 ans (Figure 5). Les 695 infections à VRS s'observent pour 53,7 % d'entre elles avant 6 mois, et 33,2 % entre 6 mois et 2 ans. Les 107 infections à virus parainfluenza prédominent aussi chez le nourrisson (85,1 %), et 29,9 % d'entre elles surviennent avant l'âge de 6 mois. Les 196 infections à adénovirus s'observent

plus souvent chez le nourrisson après 6 mois (42,9 %) et dans la petite enfance : 32,3 % entre 2 et 5 ans. La répartition dans les tranches d'âge des 114 infections à hMPV et des 468 infections à rhinovirus se ressemble. Elles atteignent surtout le nourrisson, avec une fréquence comparable de 74 % pour les hMPV et 72,1 % pour les rhinovirus, et sans différence de prévalence, avant 6 mois et entre 6 mois et 2 ans. L'âge des enfants infectés par les coronavirus respiratoires est du même ordre : 63 % sont des nourrissons [4].

Le VRS est l'agent le plus fréquemment détecté en pathologie respiratoire chez l'enfant hospitalisé. Y a-t-il une modification de l'âge des enfants infectés par ce virus ? Celui-ci a été comparé dans les épidémies de deux paires d'hivers : années 1999 à 2001 et 2006 à 2008. La comparaison a été effectuée sur différentes tranches d'âge : 293 nourrissons de moins de 2 mois, 253 nourrissons de 3 à 6 mois, 186 de 7 à 12 mois, 127 de 13 à 24 mois, et 114 enfants de 25 mois à 5 ans. Entre les deux périodes, il n'y a pas de différence significative dans la fréquence des atteintes par le VRS, pour les tranches d'âge de 0 à 2 mois et de 3 à 6 mois. Par contre, les nourrissons de 7 à 24 mois semblent significativement plus souvent infectés par le VRS ($p < 0,001$) en 2006 à 2008 par rapport aux années 2000-2001.

PATHOLOGIE HOSPITALIÈRE ET COMMUNAUTAIRE

La pathologie virale respiratoire a surtout été analysée à partir des données hospitalières. Elle se traduit essentiellement par des bronchiolites et des syndromes grippaux, et parfois par des laryngites, des otites, des bronchites, des pneumonies, des déclenchements de crises d'asthme, des poussées de mucoviscidose. Pour autant cette distribution est-elle représentative des infections virales respiratoires vues en pathologie communautaire ? Une étude réalisée au CHU de Caen et à l'hôpital de Flers entre novembre 2003 et mars 2004, donne une idée des viroses respiratoires communautaires qui conduisent les parents à amener leurs enfants consulter aux urgences pédiatriques [6]. L'atteinte des voies aériennes supérieures est faible (16,9 %) chez les 449 enfants arrivés aux urgences, par comparaison à celle des voies aériennes inférieures, qui se traduit dans 66,3 % des cas par une bronchiolite (Tableau 1). L'étude distingue les enfants admis à l'hôpital (263 sujets, âge médian 4 mois) et les enfants non admis (186 sujets, âge médian 7 mois) ; leurs atteintes respiratoires diffèrent avec notamment avec une atteinte des voies respiratoires basses dans respectivement 93,2 % et 61,8 % des cas. Leur étiologie virale ne diffère significativement que pour le VRS (respectivement 60 % et 36,6 %) et les virus influenza (respectivement 7,6 % et 15,1 %). Une autre étude compare 85 cas de bronchiolites du nourrisson observées en ville entre novembre 2005 et janvier 2006 à celles vues à l'hôpital pendant la même période. En pathologie ambulatoire le VRS est majoritaire (39 %) devant les infections à rhinovirus (18 %), à coronavirus (8 %), à virus parainfluenza (3,5 %) et à HMPV (2,5 %) ; à l'hôpital, l'étiologie des bronchiolites hospitalisées est dominée par le VRS (82 %) devant les rhinovirus (4 %).

ÉVOLUTION DES BRONCHIOLITES ET DES VIRUS

Dans l'hémisphère nord, l'automne débute à l'équinoxe du 23 septembre, l'hiver au solstice du 21 décembre, et le printemps au solstice du 22 juin. Il n'y a pas de changements concernant les épidémies à VRS et virus influenza depuis les observations que nous avons faites dans les années 1980 [1]. L'épidémie à VRS est centrée sur la fin de l'automne et l'hiver, et l'épidémie de grippe est plus franchement hivernale. Observe-t-on une augmentation ou une diminution des bronchiolites vues à l'hôpital ? L'augmentation régulière du nombre de cas de bronchiolites à

VRS depuis une vingtaine d'années est vérifiée dans cette étude. Elle a été observée dans tous les pays développés. Entre les hivers 1992-1993 et 1996-1997, le réseau ERBUS de l'APHP notait une augmentation de 119 % des consultations hospitalières pour bronchiolite et de 69 % pour leur hospitalisation [8]. A Caen, la comparaison de 4 hivers successifs à 10 années d'intervalle (1983-84-85-86 et 1993-94-95-96) montre une augmentation de 220 % du nombre des bronchiolites hospitalisées, de 159 % du nombre des bronchiolites à VRS, et de seulement 68 % du nombre total d'hospitalisations en pédiatrie [9]. On sait que la fréquence de la contamination des nourrissons par le VRS n'a pas changé aujourd'hui par rapport à ce qu'elle était autrefois : plus de 90 % des nourrissons ont été infectés à l'âge de deux ans. Ce qui donc s'est accru, c'est le nombre d'infections à VRS nécessitant une hospitalisation, donc la gravité des bronchiolites. Parmi les facteurs possiblement incriminés, on souligne les rôles de la susceptibilité génétique des individus, de la pollution atmosphérique, et des génotypes de VRS [10].

L'épidémiologie des infections à virus parainfluenza et adénovirus a peu changé au fil des années. Comme le montre une étude récente, les infections à virus parainfluenza 3 sont les plus fréquentes (52 %) devant les infections à virus parainfluenza 1 (26 %) et 2 (12 %) ; elles s'observent au printemps, et également en automne les années sans infections à virus parainfluenza 1, elles-mêmes survenant tous les 2 ans [11].

Les sérotypes d'adénovirus responsables d'infections respiratoires appartiennent aux espèces C (Ad 1, 2, 5, 6), B (Ad 3, 7, 14), et très rarement E (Ad 4). Le nombre d'infections à Ad C, virus endémique, varie peu d'une année sur l'autre. Par contre, comme le montre cette enquête, il existe une épidémie à Ad 3 et Ad 7 en 2007. Des variants d'Ad 7, 3 et 14 sont associés à des pneumopathies sévères, avec infection disséminée, atteinte multi-viscérale, et évolution fatale [12,13].

Peut-on considérer que les virus émergents sont associés à de nouvelles pathologies respiratoires ? Autrefois considérés comme les agents de rhumes, on sait aujourd'hui que les rhinovirus provoquent des bronchites, des bronchiolites, des déclenchements de crises d'asthme, voire des pneumonies [2]. Un nouveau génotype de rhinovirus (type C) vient d'être isolé dans des formes particulièrement sévères d'infections respiratoires [14]. Par ailleurs, les virus émergents tels que le hMPV, les coronavirus NL63 et HKU1, le bocavirus, le polyomavirus Ki ne semblent pas responsables de tableaux cliniques nouveaux, différents de ceux observés dans la pathologie virale traditionnelle. Chez les enfants hospitalisés, les infections à hMPV donnent significativement ($p < 0,001$) moins d'atteintes des voies aériennes inférieures que les infections à VRS (56,5 % *vs* 84,9 %), significativement moins de bronchiolites (37 % *vs* 64,4 %), et lorsqu'elles existent, elles sont moins sévères : signes de détresse respiratoire à l'admission (30,4 % *vs* 60,3 %) et nécessité d'une oxygénothérapie (15,2 % *vs* 31,5 %) [15]. Les atteintes respiratoires à coronavirus sont dans l'ensemble moins sévères que celles dues au VRS. Encore plus que pour le hMPV, elles donnent significativement moins d'atteintes des voies aériennes inférieures que les infections à VRS (30 % *vs* 84,9 %), moins de bronchiolites (13,3 % *vs* 64,4 %), et elles sont moins sévères : signes de détresse respiratoire (21,1 % *vs* 60,3 %) et nécessité d'une oxygénothérapie (11,1 % *vs* 31,5 %) [4].

CONCLUSION

Bien qu'elle ait conservé ses caractéristiques épidémiologiques traditionnelles : atteinte prioritaire des enfants, saisonnalité... la pathologie respiratoire courante vue à l'hôpital s'est modifiée avec l'augmentation des cas de bronchiolites hospitalisées, l'apparition de nouveaux virus et l'impact des infections à rhinovirus. C'est un élément important que les médecins et les autorités sanitaires doivent prendre en considération...

F. Freymuth (freymuth-f@chu-caen.fr)¹, A. Vabret¹, J. Dina¹, D. Cuvillon-Nimal², A. Vaudecrane³, J. Brouard²

¹ Laboratoire de Virologie Humaine et Moléculaire, CHU Caen ; ² Service de Pédiatrie, CHU Caen ;

³ Service de Néonatalogie, CHU Caen

RÉFÉRENCES

1. Freymuth F, Quibrac M, Petitjean J, *et al.* 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)*. 1987;34:493-501.
2. Guittet V, Brouard J, Vabret A, *et al.* Rhinovirus et infections respiratoires aiguës chez l'enfant hospitalisé. Etude rétrospective 1998-2000. *Arch Pediatr*. 2003;10:417-423.
3. Bach N, Cuvillon D, Brouard J, *et al.* Infections respiratoires à métaneumovirus humain chez l'enfant : études descriptives et comparative avec le virus respiratoire syncytial. *Arch Pediatr*. 2004;11:212-215.
4. Vabret A, Dina J, Gouarin S, *et al.* Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalized children in France. *J Pediatr Child Hlth*. 2008;44:176-181.
5. Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, *et al.* Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *J Med Virol*. 2006;78:1498-1504.
6. Nimal D, Bach N, Perrot S, *et al.* Infections respiratoires aiguës du nourrisson: épidémiologie virale comparative hospitalière et ambulatoire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006;46:600.
7. Fuentes M. Bronchiolites aiguës du nourrisson en ville : prise en charge par les praticiens, connaissances parentales, épidémiologie virale caennaise comparative avec celle hospitalière. Thèse de Médecine. Caen, Université de Caen, 2007.
8. Thélot B BJ, Cheron G, Chevallier B, *et al.* Surveillance épidémiologique hospitalière de la bronchiolite du nourrisson par le réseau ERBUS. *Rev Epidémiol Santé Publ*. 1998;46:277-288.
9. Freymuth F VA, Vabret A, Petitjean J, *et al.* Diagnostic de l'infection humaine à virus respiratoire syncytial. *J Pediatr Puericulture*. 1999;12:81-84.
10. Gilca R, De Serres G, Tremblay M, *et al.* Distribution and clinical impact of human respiratory syncytial virus genotypes in hospitalized children over 2 winter seasons. *J Infect Dis*. 2006;193:54-58.
11. Fry AM, Curns AT, Harbour K, *et al.* Seasonal trends of human parainfluenza viral infections : United States, 1990-2004. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1016-1022.
12. Li QG, Wadell G. Analysis of 15 different genome types of adenovirus type 7 isolated on five continents. *J Virol*. 1986;60:331-335.
13. Metzgar D, Osuna M, Kajon AE, *et al.* Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers. *J Infect Dis*. 2007;196:1465-1473.
14. Lau SK, Yip CC, Tsoi HW, Lee RA, *et al.* Clinical features and complete genome characterization of a distinct human rhinovirus (HRV) genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3655-3664.
15. Tripey v: Etude descriptive et comparative des infections a coronavirus humains (hors SARS-CoV) chez l'enfant. Thèse de Médecine. Caen, Université de Caen, 2006.

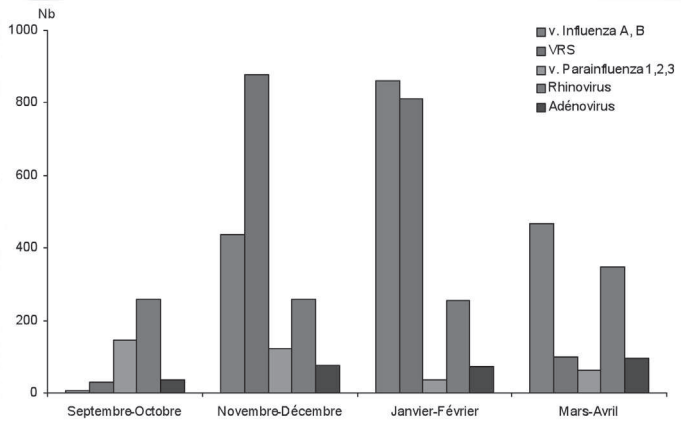


FIGURE 1 : Distribution saisonnière des virus respiratoires. CHU de Caen.

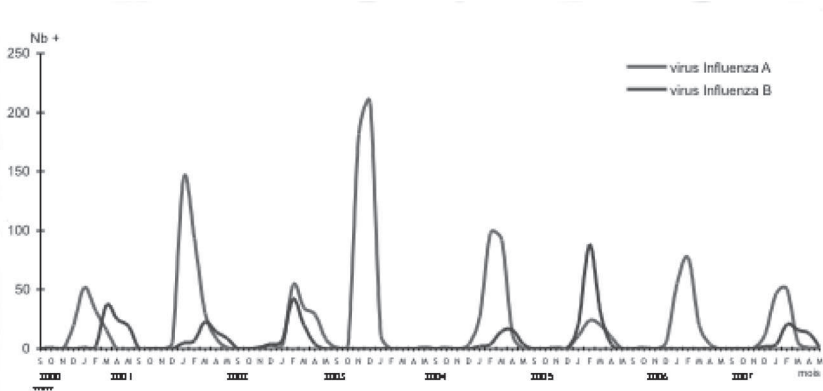


FIGURE 2 : Epidémies à virus influenza. CHU Caen

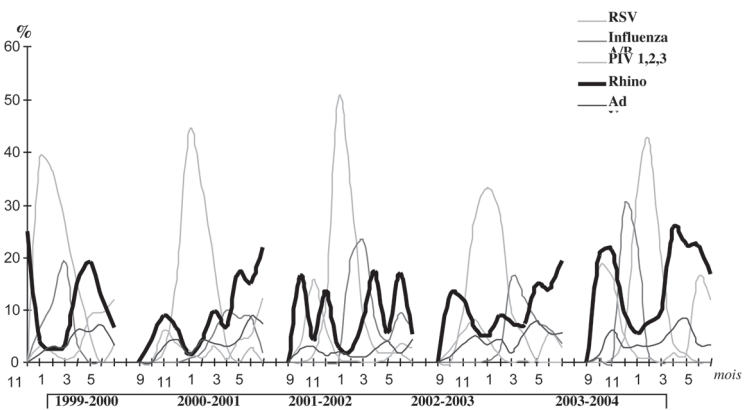


FIGURE 3. Infections à rhinovirus. CHU Caen

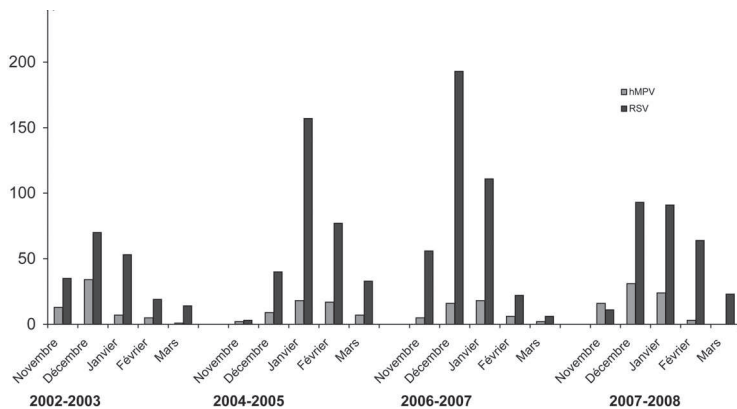


FIGURE 4 : Infections à VRS et hMPV. CHU Caen

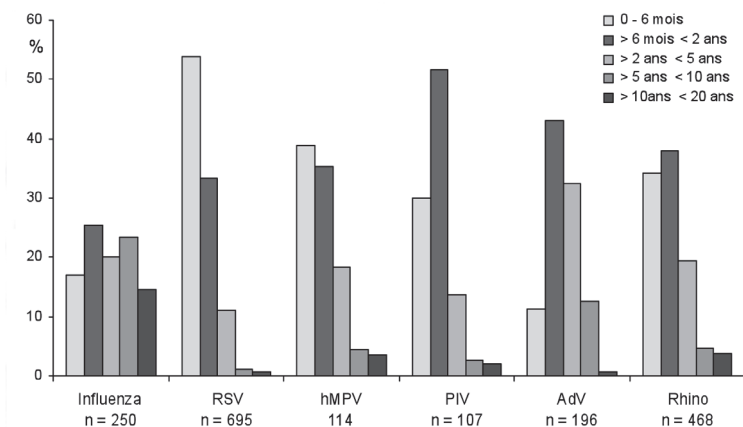


FIGURE 5 : Âge des enfants infectés par un virus respiratoire. CHU de Caen

Légendes des figures

FIGURE 1. Virus respiratoires identifiés de septembre 2000 à avril 2006 chez les enfants hospitalisés de 2000 à 2006. En ordonnées, nombre de virus cumulés sur une période de 2 mois : septembre et octobre, novembre et décembre, janvier et février, mars et avril.

FIGURE 2. Epidémies d'infections à virus influenza A et B chez les patients hospitalisés entre 2000 et 2008. En ordonnées, nombre d'échantillons respiratoires positifs ; en rouge : virus influenza A, en bleu : virus influenza B.

FIGURE 3. Infections à rhinovirus chez les enfants hospitalisés. En ordonnées : pourcentage des virus isolés chaque mois entre le 1 septembre et le 30 mai, de 1999 à 2004.

FIGURE 4. Comparaison des épidémies à RSV et hMPV entre 2002 et 2008. Nombre total d'infections détectées du 1 novembre au 30 mars pendant les hivers 2002-2003, 2004-2005, 2006-2007 et 2007-2008 : pour l'hMPV : 60, 53, 47, 74 et pour le RSV : 191, 310, 388, 282.

FIGURE 5. Age des enfants infectés par les virus influenza A et B, VRS, hMPV, parainfluenza virus 1,2,3, adénovirus et rhinovirus, et hospitalisés de septembre 2006 à mai 2007, et de septembre 2007 à mai 2008. En ordonnées, pourcentage de chaque virus par tranches d'âge : 0 à 6 mois, 6 mois à 2 ans, 2 à 5 ans, 5 à 10 ans, 10 à 20 ans.

TABLEAU 1. Epidémiologie virale comparative entre nourrissons consultant aux urgences pédiatriques pour infection respiratoire [6]. VRS : virus respiratoire syncytial ; HRV : rhinovirus humain, AdV : adénovirus ; VPI : virus parainfluenza ; EV : entérovirus ; HMPV : métapneumovirus humain ; HcoV : coronavirus humain

TABLEAU 1. EPIDEMIOLOGIE VIRALE COMPARATIVE ENTRE NOURRISSONS CONSULTANT AUX URGENCES PEDIATRIQUES POUR INFECTION RESPIRATOIRE. CHU DE CAEN

	HOSPITALISÉ	AMBULATOIRE	TOTAL
Population	263	186	449
Age moyen (mois)	5,3	9,3	7,3
Atteinte respiratoire (%)			
Voies aériennes supérieures	6,8	31,2	16,9
Laryngite	0,4	3,8	1,8
Exacerbation asthme	4,9	5,4	5,1
Bronchiolite	79,8	47,3	66,3
Bronchite	4,9	10,7	7,3
Pneumopathie	3,2	1,6	2,6
Secrétions nasales			
Recherche négative (%)	8	9,2	8,5
Virus/prélèvements positifs	317/242	202/169	519/411
Epidémiologie (%)			
VRS	60,0	36,6	43,6
HRV	34,6	39,2	31,8
Virus Influenza	7,6	15,1	8,8
AdV	1,9	3,8	2,3
VPI	0,3	4,3	3,2
EV	0,3	2,7	2,1
hMPV	6,5	3,6	4,4
HcoV	4,2	3,8	3,4