

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD -LYON I

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES FACULTE DE
PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08

Année 2022

THESE n° 252-2022

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE
OPTION PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE

SOUTENU DEVANT LE JURY INTERREGIONAL LE VENDREDI 16 DECEMBRE 2022

PAR MLE. Oana-Celina MIHAILESCU

NEE LE 19/08/1990 A TIMISOARA, ROUMANIE

CONFORMEMENT AUX DISPOSITIONS DE L'ARRETE DU 4 OCTOBRE 1988 TIENT LIEU DE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

.....

TITRE DU MEMOIRE

LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS) : EVOLUTION DES PARAMETRES EPIDEMIOLOGIQUES
EN EUROPE PENDANT LA PANDEMIE SARS-COV-2

JURY

PRESIDENT : Pr. Florence MORFIN-SHERPA (PU-PH)

DIRECTEUR : Dr. Mathieu BANGERT (Ph.D.)

MEMBRES : Dr. Jean-Sébastien CASALEGNO (MCU-PH)

Pr. Raphaële GERMI (PU-PH)

Dr. Cecile BONNEVAY-BAUMGARTNER (PH)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université
- Présidence du Conseil Académique
- Vice-Président du Conseil d'Administration
- Vice-Président de la Commission Recherche
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire

Frédéric FLEURY
Hamda BEN HADID
Didier REVEL
Jean François MORNEX
Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Claude DUSSART
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE** Madame

Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (PR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 - Monsieur Michel TOD (PU-PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 - Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 - Monsieur Philippe LAWTON (PR)
 - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)
 - Madame Camille LOURS (AHU)
 - Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
 - Madame Pascale COHEN (PR)
 - Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
 - Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
 - Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
 - Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
 - Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur David GONCALVES (AHU)
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)
Madame Nadjat LEBSIR (ATER)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

Remerciements

Mon plus profonde respect aux membres de mon jury :

A Madame la Professeure Florence Morfin-Sherpa, présidente du jury,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury, pour vous avoir rendue disponible en si peu de temps pour assurer l'avancement de ce travail et pour vos très précieux conseils rédactionnels qui m'ont permis de mener au but mon travail.

A Monsieur Mathieu Bangert, Ph.D, directeur de thèse,

Pour m'avoir inspiré de choisir ce sujet lors de mon stage en épidémiologie, pour m'avoir fait confiance de porter ce travail très passionnant et pour m'avoir conseillé sur mon parcours professionnel ainsi que personnel.

A Monsieur le Docteur Jean-Sébastien Casalegno, membre du jury,

Pour avoir exprimé votre intérêt à ce travail et pour votre regard critique apporté à mon travail.

A Madame la Professeure Raphaële Germe, membre du jury,

Pour avoir accepté de faire partie du jury et pour votre disponibilité malgré des difficultés organisationnelles.

A Madame la Docteur Cécile Bonneville-Baumgartner,

Pour votre volonté de faire partie du jury et pour votre bienveillance et tout que vous m'avez appris lors de mon stage en pharmacie clinique.

Un sincère et grand remerciement à mes encadrants et à mes collègues lors des stages

d'internat :

Aux équipes d'hygiène hospitalière, épidémiologie et santé publique à la Croix Rousse : Pierre, Isabelle, Céline, Pascale, Jeremy, Cédric, Christelle, Béatrice... pour leur accueil chaleureux pour mon premier stage à Lyon et pour un semestre que j'ai beaucoup apprécié et qui m'a ouvert la voie de l'épidémiologie.

A l'équipe de la PUI à Firminy : Cécile, Lise, Nicolas, et Vincent, pour leur bienveillance et pour l'opportunité d'apprendre au sein d'une équipe très soudé et très expérimenté en pharmacie clinique.

A Madame le Docteur Cannelle Lefèvre du service de court séjour gériatrique de l'hôpital de Firminy, pour m'avoir permis de faire les visites des patients avec les internes de médecine et pour m'avoir permis de mieux comprendre que la finalité de notre travail est le patient.

A l'équipe Medical Affairs Europe à Sanofi Pasteur : Pascal, Bogdana, Sonia, Brigitte, Giselle, Florence O, Anvar, Emmanuel, Florence B, Christophe, Clemens, Cristina, Isabelle BG, Isabelle M, Sorin, Assia, Priscilla, Samy... pour une premier stage d'internat en industrie inoubliable et plein de challenges, où j'ai pu grandir autant en expérience qu'en confiance.

Aux équipes Medical Evidence Generation VRS et vaccins pédiatriques : Mathieu, Juan, Clarisse, Denis, Gerald, Ombeline, Lila, Véronique... pour leur confiance lors d'un stage particulièrement marqué par les confinements et pour leur patience de m'apprendre même à distance.

A toute l'équipe HEVA qui est en constante croissance, pour un dernier stage très stimulant et pour la convivialité au sein de l'équipe, et surtout à Benjamin pour tous ses conseils précieux sur la rédaction et sur l'organisation de ma thèse et de la soutenance, ainsi qu'à Aurélie pour sa confiance et pour sa proposition de me garder dans l'équipe encore un moment après la fin de mon internat.

Un très, très chaleureux merci à ma famille et à mes amis :

A ma mère, qui a toujours été là quand j'avais besoin d'elle et à qui je peux faire confiance le plus dans ce monde, qui me soutien et me conseille et qui est la seule à pouvoir recharger ma batterie sociale.

A mon père, qui m'a fait hériter la plupart de ses traits et de ses passions, qui a un âme jeune et joueur et qui est toujours la première à me défendre dans tous les circonstances.

A mes DHGs : Flo, Greg, Hervé et Mathieu, pour les soirées passés ensemble à composer et à jouer de la musique, ainsi qu'aux anciens membres qui ont contribué à la croissance du groupe : Yannick, Antoine et Guillaume.

A mes dudettes : Arme, Bia et Dia, qui ont rendu les années de lycée plus agréable, qui m'ont accepté comme j'étais dans une période plus fragile de ma vie et qui resteront mes meilleures amis pour toujours et me manquent énormément.

A tous mes autres amis qui savent combien ils sont importants pour moi et qu'il me faudrait encore 10 pages pour remercier à chaque un come il faut.

A mes cointernes qui m'ont conseillé tout au long de l'internat.

Je remercie également tous ceux que j'aurai pu oublier pour le temps passé ensemble et l'impacte positif sur ma vie personnelle et professionnelle !

Table des matières

Remerciements	7
Table des matières	10
Liste des figures	11
Liste des tableaux	12
Liste des abréviations	12
1. Introduction : Le Virus Respiratoire Syncytial	13
1.1. L'agent infectieux.....	16
1.1.1. Historique de la découverte du Virus Respiratoire Syncytial.....	16
1.1.2. Structure virale	17
1.1.3. Cycle de réplication et transmission virale.....	22
1.1.4. Immunité	24
1.2. Manifestations cliniques.....	25
1.3. Prévention et traitement des infections à VRS	27
2. Systèmes de surveillance en Europe.....	31
2.1. Les systèmes de surveillance sentinelle	34
2.2. Les systèmes de surveillance non-sentinelle	37
3. Epidémiologie des infections à VRS.....	39
3.1. L'épidémiologie du VRS au niveau mondial	39
3.2. L'épidémiologie des infections à VRS en Europe	41
3.2.1. L'épidémiologie avant la COVID-19	41
3.2.2. L'épidémiologie depuis la COVID-19	47
3.2.3. Différences épidémiologies du VRS avant - après le déclenchement de la pandémie COVID-19	60
3.2.4. Prédiction de l'évolution des infections à VRS en Europe dans les prochaines années	65
4. Discussion	67
5. Conclusion.....	72
Bibliographie.....	73

Liste des figures

Figure 1: Chronologie de la découverte du Virus Respiratoire Syncytial (adaptée de Shang et al. 2021)	17
Figure 2 : Représentation graphique d'une coupe transversale du virus respiratoire syncytial. Source : Alila Medical Media via Shutterstock [ID ressource 147789485]	18
Figure 3 : Ordre des gènes sur le brin d'ARN du VRS. Source : Coultas et al. (43)	19
Figure 4 : Classification phylogénique du VRS A et chronologie de l'identification des génotypes. Source : Trento et al., 2015(50)	20
Figure 5 : Classification phylogénique du VRS B et chronologie de l'identification des génotypes. Source : Muñoz-Escalante et al., 2021 (48)	21
Figure 6 : Cycle de réplication du VRS. Source : Fearn et Deval, 2016 (traduit) (69)	23
Figure 7 : Vaccins et anticorps monoclonaux anti-VRS en développement au 1 ^{er} Aout 2022. P = pédiatrique, E = adultes âgés (elderly), M = maternel. Source : PATH.org (20)	29
Figure 8 : Chronologie des mesures anti COVID-19 et des tests positifs au VRS rapportés par les réseaux sentinelles en Europe, entre début Janvier et fin Mai 2020. Sources : (188,248,249)	50
Figure 9 : Chronologie des mesures anti COVID-19 et des tests positifs au VRS rapportés par les réseaux sentinelles en Europe, entre début Juin et fin Septembre 2020. Sources : (188,248,249)	51
Figure 10 : Chronologie des mesures anti COVID-19 et des tests positifs au VRS rapportés par les réseaux sentinelles en Europe, entre début Octobre 2020 et fin Avril 2021. Sources : (188,248,249)	53
Figure 11 : Chronologie des mesures anti COVID-19 et des tests positifs au VRS rapportés par les réseaux sentinelles en Europe, entre début Mai et fin Septembre 2021. Sources : (188,248,249)	55
Figure 12 : Chronologie des mesures anti COVID-19 et des tests positifs au VRS rapportés par les réseaux sentinelles en Europe, entre début Octobre 2021 et fin Mai 2022. Sources : (188,248,249)	59
Figure 13 : Pourcentage d'échantillons positifs au VRS dans l'Union Européenne (UE), la France, L'Allemagne et l'Espagne chaque semaine entre 2016 et 2022. Source : Atlas de surveillance des maladies infectieuses (SAID), ECDC (188)	63

Liste des tableaux

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la surveillance sentinelle	34
Tableau 2 : Avantages et inconvénients de la surveillance non-sentinelle.....	37
Tableau 3 : Algorithme de recherche des articles portant sur le VRS publiés depuis la déclaration de la pandémie COVID-19	47
Tableau 4 : Mesures instaurées au premier trimestre de l'année 2020 pour limiter la propagation de la COVID-19 dans les pays du « Big 5 » : Allemagne, Espagne, France, Italie, et Royaume Uni. Source : Allemagne (242–244), Espagne (245,246), France (236,247), Italie (194), Royaume Uni (248).....	49
Tableau 5 : Mois de résurgence du VRS en 2021 et taux de positivité moyen dans la population générale.....	56
Tableau 6 : Nombre de tests pour IARI et nombre de tests positifs au VRS, taux de positivité par saison* et à la semaine du pic (taux maximal), entre 2014 et 2022. Source : ECDC (190)	61

Liste des abréviations

ARN	Acide ribonucléique
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EHMA	European Health Management Association
FDA	U.S. Food and Drug Administration
IARI	infection aiguë des voies respiratoires inférieures
NPI	Interventions non pharmaceutiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase chain reaction
RESCEU	Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe
UE/EEE	Union Européenne et de l'Espace Economique Européen
VRS	Virus respiratoire syncytial
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2

1. Introduction : Le Virus Respiratoire Syncytial

Le *Virus Respiratoire Syncytial* (VRS) humain est un pathogène ubiquitaire très contagieux qui provoque une infection respiratoire aiguë. Son impact est majeur chez les nourrissons et jeunes enfants : c'est la première cause d'hospitalisation chez les enfants âgés de moins d'un an (1) ainsi que la première cause d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures (IARI) chez les enfants âgés de moins de 2 ans (2), alors que la majorité de ces enfants (>70%) sont indemnes de toute autre maladie sous-jacente (3,4). Les signes cliniques sont le plus souvent ceux d'une bronchiolite, mais l'infection peut être suivie de séquelles respiratoires ultérieures, entre 1 et 5 années plus tard : sifflements, râles crépitants, bronchectasies, fonction pulmonaire réduite, hyperréactivité bronchique et asthme (5,6).

Chez les adultes, l'infection se manifeste le plus souvent par un rhume ou par un syndrome pseudo-grippal spontanément résolutif en environ 2 semaines avec des symptômes tels que : congestion ou écoulement nasal, irritation de la gorge avec ou sans toux sèche, céphalée, fièvre, fatigue et courbatures. Cependant des pneumonies sévères, parfois létales, à VRS peuvent toucher les personnes âgées, institutionnalisées ou présentant des comorbidités telles que des maladies chroniques respiratoires ou une immunodépression (7,8).

Le VRS suit un cycle saisonnier principalement annuel, avec des pics de transmission commençant vers Octobre-Novembre pour l'Hémisphère Nord et vers Mars-Juin pour l'Hémisphère Sud, mais des cycles semi-annuels peuvent également être observés en Asie de Sud-Est ainsi que des modes biennales au nord de l'Europe (9–11). La transmission du virus se fait principalement de manière interhumaine directe, par gouttelettes respiratoires, mais peut aussi être manuportée (3,12). Les contaminations en collectivité (crèche, école) ou en milieu familial (surtout entre la fratrie) représentent une partie importante des transmissions : *Otomaru*

et al. ont montré que 34% des membres d'un ménage seraient infectés après exposition à un cas index, et que 18% des membres de la famille d'un patient hospitalisé pour VRS seraient infectés, mais asymptomatiques (13). D'autres études ont trouvé des taux de transmission intrafamiliale encore plus élevés, allant jusqu'à 55%-60%, voire même jusqu'à 100% quand la transmission se fait d'un(e) frère/sœur plus âgé(e) vers un nourrisson (14–17).

La prise en charge des infections à VRS est surtout symptomatique, suivant les recommandations de traitement d'une bronchiolite : hydratation, antipyrétiques, antibiotiques en cas de signes cliniques de surinfection bactérienne (pneumonie) et kinésithérapie respiratoire, voir ventilation mécanique pour les cas sévères hospitalisés (18). Un seul traitement préventif est disponible et uniquement pour les enfants à très haut risque d'infection sévère : le palivizumab (Synagis®), en administration intramusculaire (IM) mensuelle pendant les mois de forte circulation du virus (19). Plusieurs vaccins sont en cours de développement, dont 2 vaccins pédiatriques actuellement en essais cliniques de phase 3 (20). L'utilisation de la ribavirine, analogue nucléosidique de synthèse à effet antiviral, administrée par voie inhalée comme traitement du VRS surtout chez les patients immunodéprimés, n'est plus recommandée à cause de sa toxicité et son efficacité réduite (21). On peut donc souligner l'importance de la prévention dans la stratégie thérapeutique, prévention qui passe par des gestes simples d'hygiène (lavage des mains, éternuement dans le pli du coude, utilisation des mouchoirs d'usage unique, port du masque en cas de symptômes) mais pas toujours faciles à mettre en place auprès d'enfants en bas âge. La mise en place des mesures d'intervention non-pharmaceutiques (NPI) à la suite du déclenchement de la pandémie SARS-CoV-2 (port des masques chirurgicaux ou FFP2, usage du gel hydroalcoolique, distanciation physique, fermeture des écoles et confinement) a confirmé l'efficacité des mesures de prévention pour d'autres virus respiratoires également, y compris le VRS, avec une suppression des pics épidémiques habituels et un rebond hors-saison lorsque les mesures ont été allégées (22,23).

Le vrai fardeau des infections à VRS est sous-estimé du fait qu'il n'y a pas une confirmation systématique par tester laboratoire des cas suspectés. Le diagnostic reste surtout probabiliste, basé sur la présentation clinique et l'âge du patient, sachant que la majorité des cas de bronchiolite chez les nourrissons et les enfants de bas âge ont comme agent étiologique le VRS (24). Des campagnes de détection permettent la surveillance des cas au niveau régional, national, ou international, mais sans une vraie homogénéisation des pratiques entre les pays, et sont parfois associées à la surveillance de la grippe. Des détections fortuites peuvent occasionnellement arriver lors des prélèvements pour suspicion de grippe, via des tests PCR multiplex recherchant à la fois le virus grippal et le VRS.

L'objectif de ce travail est de décrire l'évolution des infections à VRS en Europe selon 2 périodes distinctes : avant et après la mise en place des mesures NPI en réponse à la pandémie SARS-CoV-2.

1.1. L'agent infectieux

1.1.1. Historique de la découverte du Virus Respiratoire Syncytial

Le VRS est un virus pathogène appartenant au genre Orthopneumovirus, famille Pneumoviridae¹ et ordre Mononegavirales, classé au groupe V de la classification Baltimore : virus à ARN négatif monocaténaire. Il fait partie de la même famille que le Métapneumovirus humain et du même ordre que les virus *Parainfluenza humain*, mais aussi les virus de la rougeole, oreillon, et *Nipah* parmi d'autres (7,25–27).

Le VRS a été identifié pour la première fois en 1956 par l'équipe *Morris-Blount-Savage* à partir des prélèvements pharyngés de chimpanzés présentant un coryza, puis isolée chez des enfants et défini comme agent responsable de bronchiolites par *Chanock et al.* en 1957 (28,29).

Après une première caractérisation morphologique du virus par *Armstrong et al.* en 1962, des recherches ont été menées à partir des années 70 sur la purification à partir des cultures cellulaires et sur la caractérisation de la structure virale, sans très grand succès à cause de la fragilité du virus et des contaminations par débris cellulaires des cellules hôte (Figure 1). Une première réussite sur l'identification des segments d'ARN par l'équipe de *Lambert* a été publiée en 1980, suivi de la confirmation de présence d'un brin unique d'acide ribonucléique (ARN) négatif par *Huang et Wertz* en 1982 (30,31). Les années 80 ont apporté beaucoup de travaux sur le génome et les protéines du virus, avec une amélioration des techniques qui ont permis un premier séquençage du gène codant pour la protéine de capsid en 1983 par *Elango et Venkatesan*, mais encore comportant des erreurs qui ont ensuite été corrigées par *Collins et al.* en 1985 (32,33).

¹ En 2016, la classification a été modifiée pour passer les Pneumovirinae, précédemment une sous-famille des Paramyxoviridae, en famille distincte comprenant 2 genres, les Orthopneumovirus et les Metapneumovirus

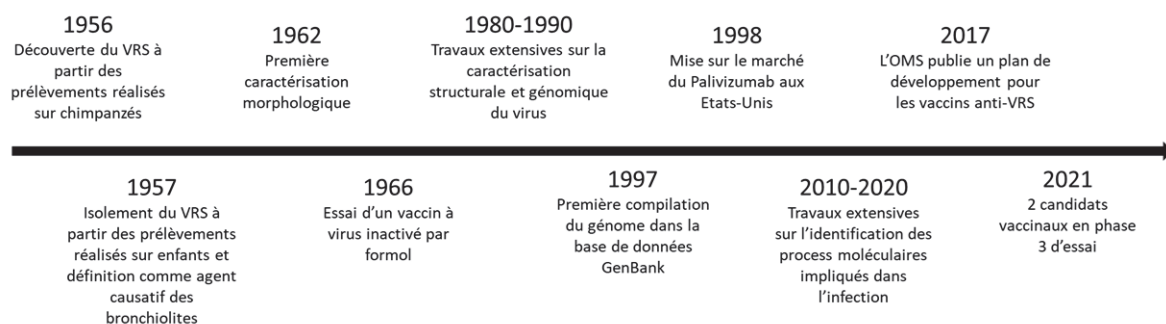


Figure 1: Chronologie de la découverte du Virus Respiratoire Syncytial (adaptée de Shang et al. 2021)

Le génome complet du VRS a été compilé pour la première fois en 1997 et mis à jour en 2018 dans la banque de données génétique GenBank sous l'identifiant U39661.1(34). Des travaux en génétique moléculaire autour des années 2010 ont permis d'identifier davantage les process impliqués dans le cycle de réplication dans les cellules hôte ainsi que les voies immunitaires activées lors de l'infection.

En 2017, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié un plan technique de développement des vaccins anti-VRS (35), appuyant sur l'importance d'élargir l'arsenal thérapeutique et préventif avec des molécules efficaces et sûres pour diminuer le fardeau des infections à VRS, surtout chez les nourrissons et jeunes enfants.

1.1.2. Structure virale

Le VRS est constitué d'une capside à symétrie hélicoïdale, enveloppé, avec un seul brin d'ARN non fragmenté de polarité négative (ARN monocaténaire)(7,36). C'est un virus pléomorphe, dont la taille varie entre 150 à 350 nm le plus souvent. En microscopie électronique, il peut être

observé sous forme filaire d'un diamètre de 50 nm et longueur 1 à 10 nm ou sous forme sphérique d'une taille entre 150-250 nm(37,38).

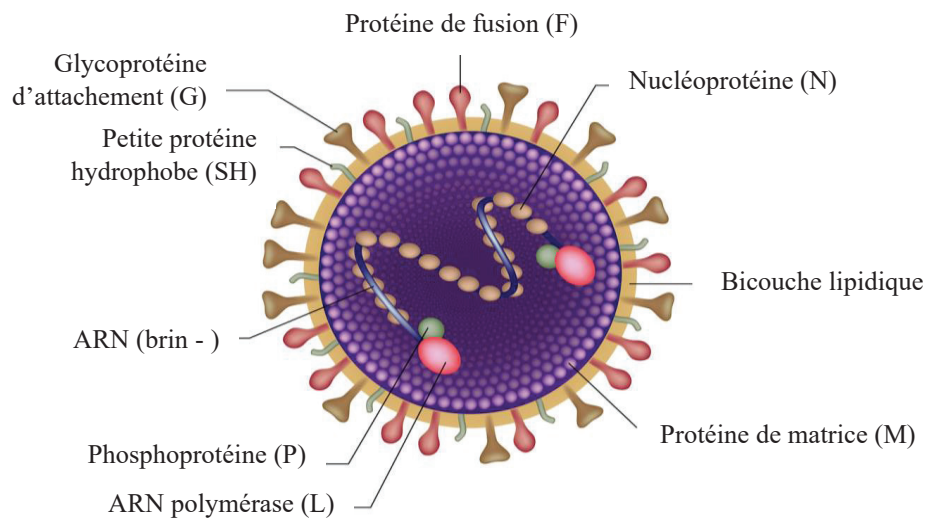


Figure 2 : Représentation graphique d'une coupe transversale du virus respiratoire syncytial. Source : Alila Medical Media via Shutterstock [ID ressource 147789485]

L'enveloppe virale est acquise lors du bourgeonnement à partir de la cellule hôte et donc est constituée d'une double couche lipidique. Cette enveloppe accueille 3 protéines transmembranaires avec des rôles différents dans le cycle infectieux et la survie du virus (détaillée dans la sous-chapitre suivant : Le cycle de réplication) :

- la glycoprotéine d'attachement G,
- la protéine de fusion F,
- la petite protéine hydrophobe SH (« Small Hydrophobic »).

Sur la face interne de l'enveloppe, des protéines M s'assemblent pour constituer la matrice, couche structurale ayant un rôle dans la réplication et l'assemblage du virus. La nucléocapside, située à l'intérieur de la matrice, est quant à elle composée principalement de protéines N encapsidant le brin d'ARN génomique, mais aussi de la protéine L qui est une polymérase ARN dépendante et ses cofacteurs les phosphoprotéines P. En plus, d'autres protéines non structurales ont été identifiées : les M2, qui interagissent à la fois avec la matrice et la

nucléocapside, dont M2-1 impliquée dans la transcription génomique et M2-2 impliquée dans la régulation de la protéine L, ainsi que les NS1 et NS2 (« Non Structural ») dont le rôle principal est l'antagonisme des interférons α et β pour assurer l'échappement immunitaire (38–40).

L'ARN viral est constitué d'environ 15 191 – 15 226 nucléotides sur un seul brin non fragmenté et de polarité négative, dont 10 gènes ont été identifiés (Figure 3 : Ordre des gènes sur le brin d'ARN du VRS. Source : Coultas et al. (43)). Chaque gène code pour une des protéines, sauf dans le cas du gène M2 qui contient 2 cadres de lecture ouverts partiellement superposés et codant soit pour M2-1, soit pour M2-2. La transcription du génome est assurée par la polymérase L. L'ARN messager (ARNm) complémentaire résultant sert à la traduction des protéines virales. Le matériel génétique des nouveaux virus sera constitué lors de la réplication à partir de l'antigénome, une copie intégrale du génome viral de polarité positive, qui sera reliée à la protéine N pour former une nucléocapside stable (36,41,42).



Figure 3 : Ordre des gènes sur le brin d'ARN du VRS. Source : Coultas et al. (43)

Il existe 2 sérotypes distincts, A et B, basés sur des différences antigéniques des protéines F et G ou des duplications du gène G (36). Chaque sérotype regroupe plusieurs génotypes qui évoluent d'une année à l'autre, à une vitesse estimée de 2.3×10^{-3} substitutions par site par an pour le VRS A et de 3×10^{-3} substitutions par site par an pour le VRS B (44,45). Selon la région et le saison, un ou plusieurs génotypes peuvent circuler de manière prédominante (46–48). Le tout premier génotype était identifié dans les années 1960, le GA1, un génotype du VRS A (49). Depuis, 14 génotypes A et 37 génotypes B ont été identifiés au total à ce jour (47,48).

Les génotypes du VRS A sont notés GA1 à GA7, NA1 à NA4, SAA1, SAA2 et ON1, avec une reclassification en 2015 qui a regroupée le NA1, NA2, NA4 et ON1 sous le génotype G2 (46). Ce dernier a été identifié pour la première fois dans les années 1980 et est devenu majoritaire après les années 2000, représenté pendant une décennie de façon majoritaire par le NA1 (41). Puis, en hiver 2010-2011, un nouveau génotype a été identifié à Ontario (Canada) : le ON1, qui s'est vite répandu pour devenir aujourd'hui le génotype RSV A prédominant au niveau global (Figure 4)(47,48).

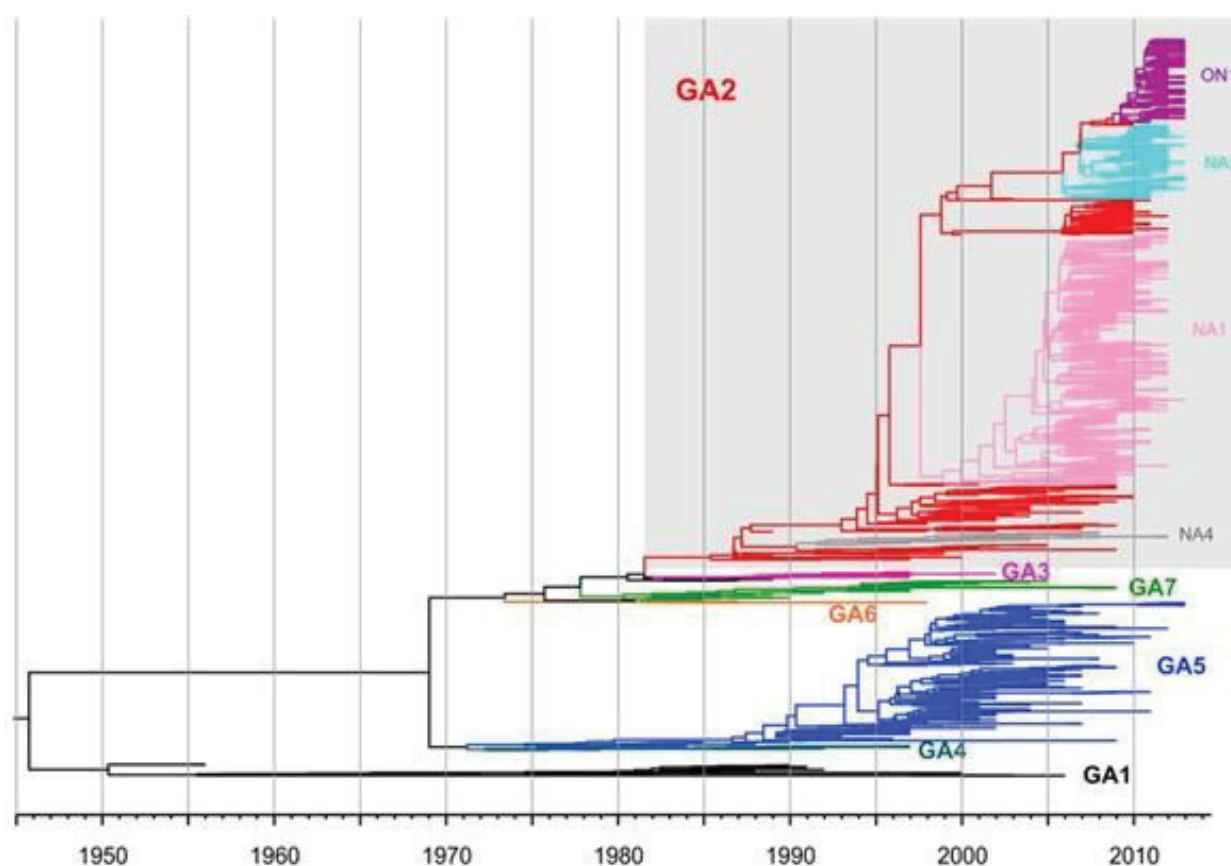


Figure 4 : Classification phylogénique du VRS A et chronologie de l'identification des génotypes. Source : Trento et al., 2015(50)

Les génotypes du VRS B sont beaucoup plus divers que les génotypes du VRS A, la littérature scientifique ayant décrit à ce jour les génotypes B suivants : GB1 à GB6, GB12, GB13, SAB1 à SAB4, URU1, URU2, CB1, THB, BA1 à BA14, BA-Ly, BA-C, BA-CCA, BA-CCB, JAB1, NZB1, et NZB2 (48,51,52). De la même manière que les génotypes A ont été regroupés, un regroupement a également été proposé pour les génotypes B : GB2, GB5 et NZB1 sous GB2 ;

GB3, GB12, GB13, SAB3, URU1, et BA1 à BA6 sous GB3 ; et BA7 à BA14 sous un seul génotype BA (48). Le génotype dominant a évolué au cours du temps : pendant les années 1980, plus de la moitié des infections par le VRS B l'étaient par le GB1, puis à partir de 1990 c'est le GB3 qui est devenu majoritaire (44,53). Finalement, à partir des années 2000 c'est le génotype BA qui pris de l'ampleur jusqu'à remplacer la presque totalité des autres génotypes circulants, et qui est représenté aujourd'hui majoritairement par le BA9 (Figure 5) (54,55).

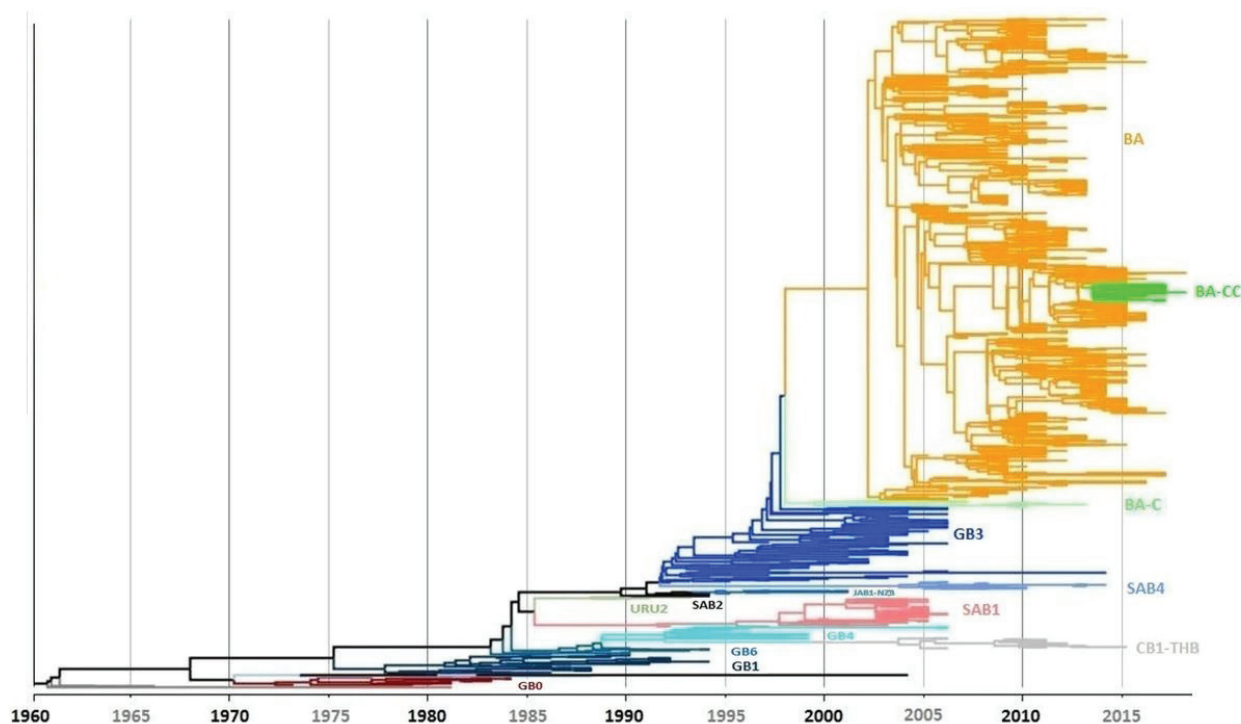


Figure 5 : Classification phylogénique du VRS B et chronologie de l'identification des génotypes. Source : Muñoz-Escalante et al., 2021 (48)

Dans à peu près 2 tiers des saisons c'est le VRS A qui est prédominant par rapport au VRS B, et ces saisons sont également 3 à 5 semaines plus longues (56,57). Plusieurs études ont rapporté une différence clinique en fonction du génotype à l'origine de l'infection, avec une sévérité plus importante lors d'une infection par le VRS A (58). Plus précisément, le VRS A serait plus virulent que le VRS B, avec une transmission accrue chez les nourrissons, des durées d'hospitalisation plus longues et un recours à l'oxygénothérapie plus fréquent (59,60). L'infection par VRS A serait plus souvent associée à des symptômes tels que bronchiolite,

dyspnée, rhinite et symptômes gastro-intestinaux, alors que le VRS B donnerait plutôt un syndrome pseudo-grippal, avec des myalgies, frissons, maux de tête et éruptions cutanées (61).

L'évolution de ces génotypes en co-circulation est corrélée avec une évolution de l'immunité adaptative (46). La différence entre 2 génotypes est parfois dans un site supplémentaire de glycosylation du gène G, raison pour laquelle les anticorps anti-protéine G sont souvent spécifiques d'un génotype, alors que les anticorps anti-protéine F reconnaissent à la fois le VRS A et le VRS B (62,63). Cette diversité génétiques et phénotypiques doit donc être prise en compte pour le développement des futurs vaccins contre le VRS et pour la mise en place d'une stratégie préventive efficace.

1.1.3. Cycle de réplication et transmission virale

L'homme est le seul réservoir du *virus respiratoire syncytial humain*, malgré son passage possible à d'autres espèces, tels que les chimpanzés, certains rongeurs et les agneaux (64). La voie majeure de transmission du VRS est la voie aérienne, par inhalation des gouttelettes contenant le virus, mais la transmission manuportée est également possible puisque le VRS est capable de survivre 6 heures et plus sur les surfaces dures et une vingtaine de minutes sur la peau (3,12,65).

La première étape de l'infection consiste dans la fusion du virus à la cellule cible, souvent une cellule épithéliale ciliée nasopharyngée, sous l'action de la protéine G et de la glycoprotéine F. Cette dernière permet également la fusion des cellules infectées sous forme de syncytia multinucléés, d'où le nom de *Virus Respiratoire Syncytial* (66). La réplication virale débute dans la partie haute du tractus respiratoire et descend jusqu'aux bronchioles dans les jours suivant l'infection, lorsque les débris cellulaires des voies aériennes supérieures sont relargués

vers les voies basses, causant une obstruction des voies aériennes et une infection des cellules épithéliales bronchiques (38).

La reconnaissance du récepteur cible à la surface de la cellule hôte induit soit la formation d'un pore de fusion, soit l'endocytose du virus, suivie du relargage de la nucléocapside virale dans le cytoplasme de la cellule (67,68). La transcription génomique et la réplication du virus prennent place entièrement dans le cytoplasme, puis les virions bourgeonnent dès 10 à 12h post-infection et jusqu'à la mort de la cellule infectée (Figure 6) (41). Les nouveaux virus sont ainsi capables d'infecter des nouvelles cellules dans la proximité, ou d'être aérosolisés par toux, éternuement ou écoulement nasal, pour infecter d'autres personnes.

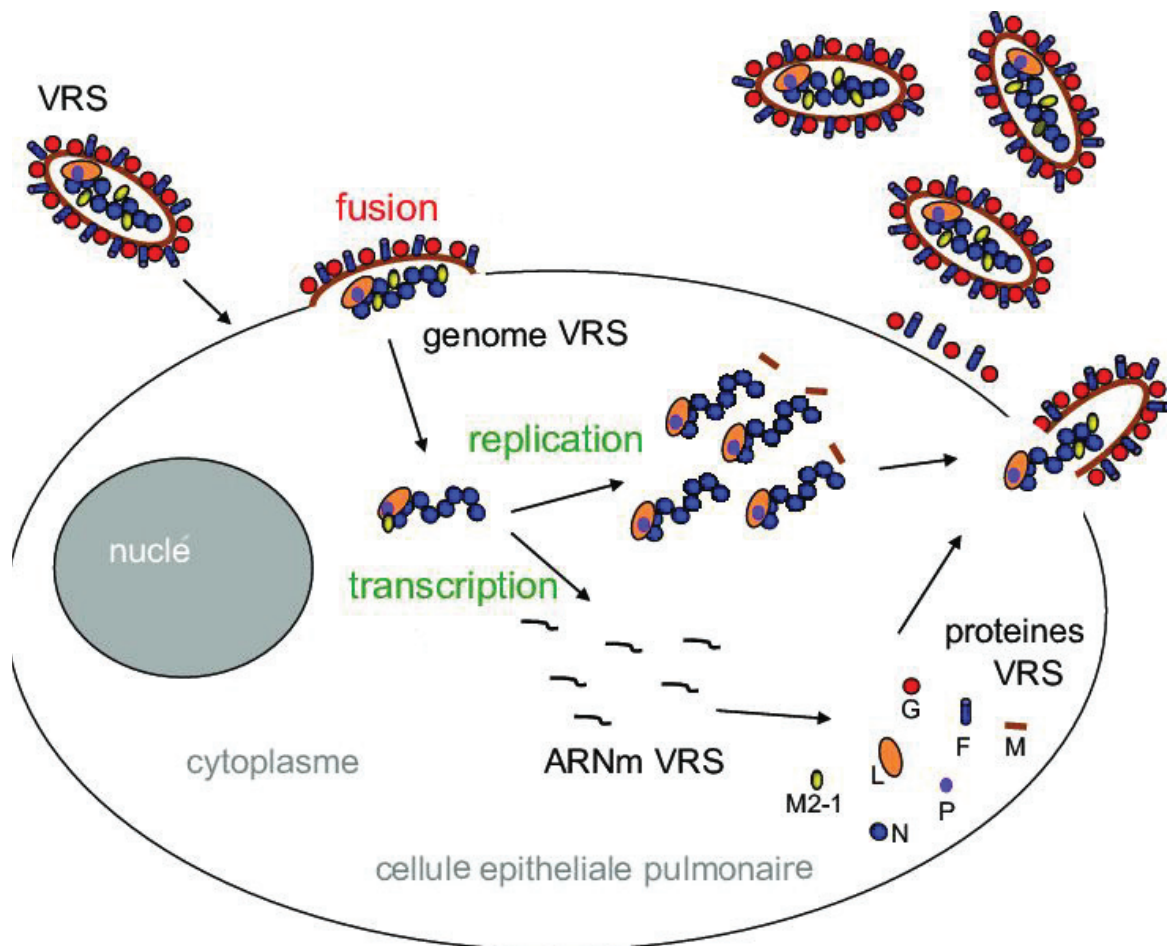


Figure 6 : Cycle de réplication du VRS. Source : Fearn et Deval, 2016 (traduit) (69)

La réplication virale dure environ 8 jours, après une période d'incubation de 2 à 8 jours. La charge virale est maximale entre le sixième et huitième jour post-infection (70,71). Une personne infectée peut transmettre le VRS pendant 3 à 8 jours, surtout lorsque l'infection est symptomatique, cependant des cas de contagiosité jusqu'à 4 semaines après l'infection ont été mis en évidence chez des enfants et des personnes immunodéprimés et en période d'épidémie accrue (72,73).

1.1.4. Immunité

L'immunité contre le VRS est acquise assez tôt dans la vie, cependant l'existence de plusieurs génotypes et la diminution avec le temps des anticorps font que les réinfections sont courantes, autant en enfance qu'à l'âge adulte (3).

L'infection des cellules épithéliales par le VRS déclenche une réponse inflammatoire, par le relargage des cytokines et le recrutement des neutrophiles dans les tractus respiratoires haut et bas (12). L'infection induit également la production d'anticorps IgM, IgA et IgG contre les protéines de surface F et G, anticorps qui persistent en cas de primo-infection entre 1 mois et 1 an avant que les taux sériques diminuent (74). Malgré l'effet booster d'une réinfection, cela n'est pas suffisant pour conférer une protection prolongée ou une réduction des symptômes (75). Cependant, des anticorps maternels peuvent protéger partiellement les nouveaux nés en réduisant le risque d'évoluer vers des formes sévères, mais ces anticorps sont souvent complètement éliminés vers l'âge de 6 mois (76).

Le VRS a plusieurs méthodes d'échappement à l'immunité intervenant aux différents étapes de la réplication virale. Ces mécanismes passent soit par l'action immunomodulatrice exercée par les protéines virales, tel que l'inhibition de la signalisation cellulaire par séquestration des

médiateurs dans des corps d'inclusion ou encore par l'effet anti-interféron et par la modulation des réponses des lymphocytes T grâce aux protéines F, G et NS; soit par la régulation de la synthèse de l'ARN viral pour limiter son accumulation dans le cytoplasme cellulaire et ainsi limiter sa détection par le système immunitaire (41,77). Plusieurs études ont suggérés le ciblage de ces mécanismes d'échappement à l'immunité pour le développement des traitements antiviraux et vaccins anti-VRS (78–80). Cependant, il reste encore des lacunes dans la connaissance des étapes et des médiateurs impliqués dans l'échappement à l'immunité et plus d'études sont nécessaires pour combler ces lacunes.

1.2. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques des infections au VRS peuvent être variables, surtout en terme d'intensité, suivant l'âge de la personne infectée. Les symptômes sont souvent spontanément résolutifs, mais des infections plus sévères avec des manifestations extra pulmonaires, parfois létales, peuvent survenir chez les nourrissons et chez les personnes très âgées ou fragiles (81). Ces symptômes sont majoritairement ceux d'une bronchiolite aigue avec œdème des muqueuses et un écoulement nasal formé par des débris cellulaires (cellules épithéliales, macrophages, fibrine et mucine), parfois associée à une léthargie, perte d'appétit et fièvre (36,82). Chez les enfants âgés entre 6 mois et 2 ans, la bronchiolite est souvent associée à une respiration sifflante et peut évoluer en pneumonie ou otite moyenne aiguë. Chez les nouveau-nés, l'infection peut surtout causer des manifestations extra-pulmonaires, des convulsions, de l'apnée et un syndrome de mort subite du nourrisson à cause de l'obstruction de leurs voies respiratoires (82,83). Les infections asymptomatiques sont très rares, surtout dans le cas de primo-infection chez les enfants. Des infections limitées aux voies respiratoires supérieures et

caractérisées par des rhinites et pharyngites ont été décrites surtout chez les enfants plus âgées et les adultes (74).

Les facteurs de risque d'infection sévère chez les enfants ont été étudiés extensivement. Ceux-ci comprennent la prématurité et un poids faible à la naissance, les naissances gémellaires et la présence d'autres enfants de bas âge dans la fratrie, le sexe masculin, les malformations cardiaques congénitales, les maladies pulmonaires mais également l'exposition à des toxiques tels que le tabac ou les polluants atmosphériques, un faible niveau éducationnel et socioéconomique des parents, des conditions de vie précaire, l'absence d'allaitement, ainsi qu'un âge inférieur à 6 mois en début du saison épidémiologique (84,85). Chez les adultes, les facteurs de risque de sévérité sont l'âge avancé (supérieur à 65 ans), être fumeur, des comorbidités et les co-infections (86).

Les symptômes durent en moyenne entre 6 et 14 jours, avec des durées souvent plus longues dans la population âgée : 19 jours en moyenne (39,87–89). Le manque de spécificité clinique et la co-circulation avec d'autres virus respiratoires rendent le diagnostic différentiel impossible seulement sur la base des manifestations cliniques (74). Le VRS peut être détecté par culture virale, immunofluorescence ou diagnostic moléculaire (souvent associé à la recherche du virus influenza et, plus récemment, du virus SARS-CoV-2), mais cela est rarement fait en clinique hors contexte hospitalier et seulement un diagnostic présomptif est posé sur la base de l'âge du patient et de l'épidémiologie (90).

A long terme, les infections à VRS dans l'enfance ont été reliées au développement d'asthme non-allergique plus tard dans la vie, surtout chez les personnes avec une histoire familiale de terrain atopique (91–93). Le risque de déclencher de l'asthme est jusqu'à 12 fois supérieur pour les personnes ayant eu une infection aiguë des voies respiratoires inférieures (IARI) dans les 2 premières années de vie, d'où l'importance de développer un vaccin sûr et efficace (94).

1.3. Prévention et traitement des infections à VRS

Le traitement des infections à VRS est principalement symptomatique, car aucun traitement curatif spécifique n'est disponible à ce jour. En 2018, la ribavirine, agent antiviral dont l'indication principale est le traitement de l'Hépatite C chronique, était encore approuvée dans certains pays de l'Union Européenne dans le traitement par voie inhalée (en aérosol) des nouveau-nés et nourrissons ou des patients immunodéprimés (95). Cependant, cette molécule est en train d'être retirée du marché à cause des effets indésirables et d'un manque d'efficacité (efficacité non démontrée pour la prise en charge du VRS), avec des arrêts de commercialisation progressifs des diverses posologies et présentations entre 2018 et 2021 (96). Un autre agent antiviral, le presatovir, inhibiteur de la fusion virale, est en cours de développement et a montré des résultats positifs dans le traitement par voie orale des infections à VRS lors des essais cliniques de phase 2 déroulés entre 2015 et 2017 (97).

La prophylaxie prend une place importante dans la stratégie de prise en charge du VRS. Le besoin d'une vaccination efficace a été reconnu assez tôt dans la chronologie de découverte du virus, avec un premier vaccin utilisé en 1967 chez les enfants. Ce vaccin, obtenu par inactivation du virus au formol, a vite été abandonné car il causait une maladie aggravée, avec détresse respiratoire sévère et risque accru de décès, lors de l'infection par le virus « sauvage » chez les enfants antérieurement naïfs au VRS (98). Suite à cet échec, les chercheurs se sont focalisés sur l'antigénicité des protéines virales et le développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre ces épitopes (99). Les premiers progrès ont été faits avec les vaccins maternels basés sur des sous-unités de la protéine F sans adjuvants (100,101). Ces vaccins seraient capables d'induire des anticorps neutralisants transférables au fœtus lors du 3^{ème} trimestre de grossesse et ainsi de

réduire la charge virale en cas d'infection du nouveau-née, cependant ces vaccins ne seraient pas protecteur pour la population la plus à risque : les prématurés (102,103). Deux vaccins maternels, RSVPreF et RSVPreF3, développés par Pfizer et par GSK respectivement, basés sur la protéine de pré-fusion F, sont actuellement en étude clinique de phase III (104,105). Ces recherches ont également été étendus à d'autres populations à risque. Fin Aout 2022, Pfizer a annoncé des résultats positifs pour leur candidat vaccin destiné aux adultes de 60 ans et plus, également composé par la protéine de pré-fusion F stabilisée, avec une efficacité de 85,7% sur la réduction des cas sévères (106).

Une autre piste envisagée est l'immunité passive conférée par l'inoculation des anticorps monoclonaux anti-F (107). Un tel traitement, le motavizumab, était en développement par AstraZeneca pour une indication de prévention des infections sévères (108). Cependant le projet a été arrêté en 2010 après un avis négatif de la Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (U.S. Food and Drug Administration, FDA) suite à des effets indésirables de type réaction allergiques (109,110). Un autre anticorps monoclonal, le nirsevimab, codéveloppé par Sanofi et AstraZeneca, est actuellement en phase III d'essai clinique et a déjà montré des résultats préliminaires encourageants dans la protection des nouveau-nés prématurés, soit une réduction de 74,5% des IARI au VRS nécessitant une hospitalisation (111). Merck Sharpe&Dome ont également un anticorps monoclonal dans leur pipeline, le clesrovimab, actuellement en phase IIb/III (112).

La stratégie vaccinale doit donc être adaptée à la population cible, car le statut immunitaire dépend de l'âge : des vaccins protéiques sans adjuvants pour les maternels, des anticorps monoclonaux pour les nouveau-nés (0 à 6 mois), des vaccins vectoriels ou vivants atténués pour les enfants âgés de plus de 6 mois et des vaccins protéiques avec adjuvants pour les personnes âgées (113). D'autres candidats prometteurs, en administration intramusculaire ou intranasale,

sont en phase de développement plus ou moins avancé, soit 42 études cliniques actuellement actives pour 40 molécules (Figure 7) (114–116).

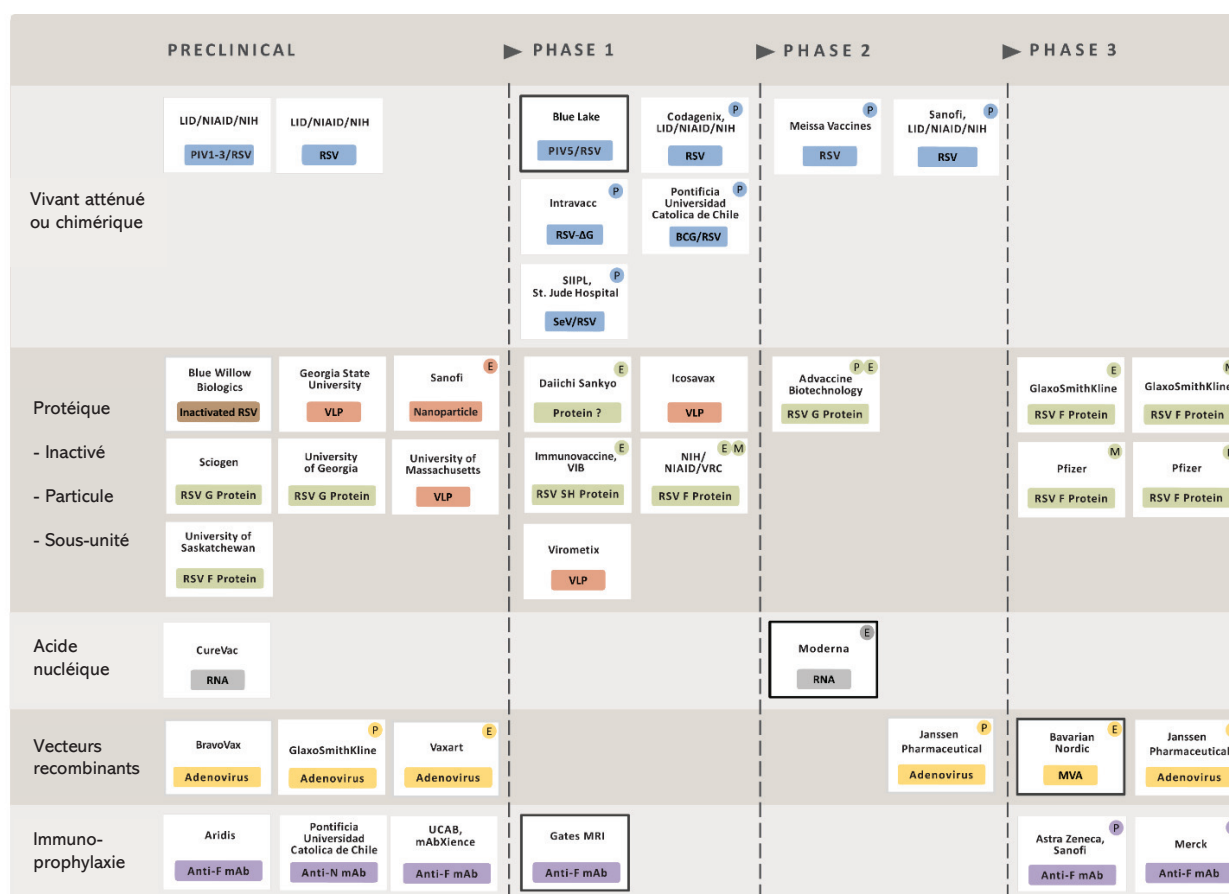


Figure 7 : Vaccins et anticorps monoclonaux anti-VRS en développement au 1^{er} Aout 2022. P = pédiatrique, E = adultes âgés (elderly), M = maternel. Source : PATH.org (20)

Il existe cependant une molécule possédant déjà l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention des infections basses sévères causées par le VRS: le palivizumab (Synagis®) (117). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la protéine F de la membrane virale, et donc qui inhibe la fusion du virus avec les cellules de l'épithélium bronchique. La posologie recommandée est de 15 mg/kg en administration IM mensuelle pendant les périodes de haut risque d'infection communautaire et jusqu'à 5 mois de traitement continu (118). Du fait du coût élevé de cette molécule (403€ le flacon de 0,5ml et 670€ le flacon de 1ml) et des contraintes d'administration, le palivizumab est indiqué seulement pour une population

restreinte (119) — les enfants à risque élevé d’infection à VRS nécessitant une hospitalisation, et plus spécifiquement :

- Les enfants prématurés (nées avant 36 semaines d’âge gestationnel) et qui seront âgés de moins de 6 mois au début de l’épidémie saisonnière,
- Les enfants de moins de 2 ans ayant eu un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire dans les 6 mois
- Les enfants de moins de 2 ans atteints de cardiopathie congénitale

Malgré les efforts en R&D pour développer plus de vaccins et traitements, la prophylaxie du VRS reste basée sur les mesures d’hygiène qui ont encore une fois montré leur efficacité dans la prévention des infections à virus respiratoires (*voir chapitre Épidémiologie pour plus d’informations sur les NPI et leurs effets*).

2. Systèmes de surveillance en Europe

A la différence la grippe, maladie contagieuse dont la surveillance par réseau communautaire est mandatée par décision Européenne, aucune obligation n'existe pour le virus respiratoire syncytial (120). Cependant, son impact non négligeable sur la santé des enfants en bas âge et des personnes fragiles a motivé la mise en place progressive de systèmes de surveillance des infections au VRS, souvent associées à la surveillance grippale. Les objectifs principaux d'une telle surveillance sont de mieux définir et comprendre le fardeau des infections et leur saisonnalité pour mieux préparer la stratégie thérapeutique et la prophylaxie des patients à risque, ainsi que d'évaluer l'impact d'un potentiel vaccin.

Un projet lancé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS, lit. Système global de surveillance et d'intervention en cas de grippe), s'est enrichi en 2015 d'une plateforme de surveillance multiphasique du VRS (121–123). La phase I, une étude pilote conduite entre 2017 et 2018, avait inclut 14 pays dans 6 régions, dont l'Allemagne, Finlande, Pays Bas, Royaume Uni et la Suède pour représenter l'Europe. Cette étude avait dépeint une première image globale et actuelle de l'épidémiologie du VRS et a été suivie d'une deuxième phase entre 2018 et 2021, focalisée sur les enfants de moins de 2 ans et sur les cas sévères nécessitant une hospitalisation, ainsi que sur la description des génotypes les plus courants dans la circulation (124). Les résultats de la deuxième phase, qui devront être publiées dans le futur proche, constitueront une base solide pour le développement d'un plan d'action mondial pour la lutte contre le VRS et pour le développement de stratégies thérapeutiques adéquates.

En Europe, les états membres de l'Union Européenne et de l'Espace Economique Européen (UE/EEE) sont couverts par un programme de surveillance de la grippe, coordonné par le

Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC, *European Centre for Disease prevention and Control*) et baptisé *European Influenza Surveillance Network* (EISN, lit. Réseau de Surveillance de la Grippe) (125). Ce programme, opérationnel depuis 1996, a été bâti sur la base d'un autre système de surveillance, l'EISS (*European Influenza Surveillance Scheme*), coordonné par l'Institut Néerlandais de Recherche en Santé NIVEL (*Netherlands Institute for Health Services Research*) et a également intégré d'autres réseaux de surveillance actives en Europe antérieurement, tels que le projet Eurosentinel, coordonné par l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie Belge entre 1988 et 1991 et le programme d'alerte précoce pour l'influenza ENS-CARE (actif entre 1992 et 1995)(126,127). NIVEL a récemment mis en place un nouveau projet, le *RSV ComNet* (actif depuis 2019) dans le but d'évaluer l'impact socio-économique des infections au VRS chez les enfants de moins de 5 ans (128).

L'EISS, à la base dédiée à la surveillance des infections grippales, arrive tout de même à capter une image de l'activité des autres virus respiratoires, tels que les virus parainfluenza et le VRS, mais cette surveillance reste secondaire et sous-estime le plus souvent la vraie incidence. Les détections de VRS étaient rapportées de manière volontaire, surtout par les réseaux sentinelles, entre 1996 et 2008 (129). Les données étaient collectées chaque semaine à travers la plateforme TESSy (*The European Surveillance System*, lit. Le Système de Surveillance Européen) et incluent le nombre de consultations pour syndrome (pseudo)grippal et infection respiratoire symptomatique, et les tests positifs au VRS, les indicateurs géographiques et temporels sur l'évolution épidémiologique, ainsi que les caractéristiques des patients (âge, statut vaccinal et comorbidités).

Un groupe de travail établi en 2003 au sein de l'EISS avait établi des recommandations pour un programme compréhensif de surveillance du VRS, qui a résulté dans l'inclusion de nouveaux pays dans le réseau mais qui a échoué à standardiser les méthodes diagnostiques et à établir une plateforme dédiée au VRS (130). L'évolution de l'EISS en l'EISN en 2008 a permis d'intégrer

de nouvelles sources des données, mais qui étaient toujours incomplètes et majoritairement en provenance des réseaux sentinelles (131).

Les premiers rapports officiels de l'EISS sur les détections de VRS sont disponibles depuis 1995 pour la Finlande, 1996 pour l'Allemagne, 1998 pour la Belgique, 2000 pour l'Espagne et le Royaume Uni et incluaient des données de la surveillance sentinelle et non sentinelle (9). Ils avaient comme objectifs l'identification les principaux agents viraux respiratoires dans la population Européenne et le suivi de leur évolution, l'appariement des données cliniques et virologiques au sein d'une même population, et la mise à disposition des informations standardisées de haute qualité ainsi que la facilitation des échanges au sein de la communauté scientifique et médicale (132).

Un consortium financé par le programme d'actions et recherche innovantes de l'Union Européenne a été mis en place en janvier 2017 dans le but de recueillir, analyser et archiver les données disponibles sur l'impact sur le secteur de la santé et sur l'économie des infections au VRS en Europe (133). Ce projet, appelé RESCEU (Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe), rassemble 6 industriels pharmaceutiques, 9 universités et organisations de recherche et 1 équipe de recherche indépendante, basés dans pays 9 Européens (dont la France). Ils ont développé 4 études cliniques, avec des cohortes à surveillance active et passive, pour mieux définir les populations susceptibles chez les enfants et chez les adultes âgés de plus de 60 ans, les facteurs de risque pour infection sévère, les symptômes et les biomarqueurs d'infection (134).

Aujourd'hui, il existe encore une hétérogénéité entre les pays Européennes en terme de surveillance nationale du VRS, avec des réseaux non-sentinelles dans la majorité des pays, supplémentés par un réseau sentinelle dans la moitié des cas, et une communication auprès du public parfois limitée. Les derniers pays à avoir commencé la surveillance du virus sont le

Luxembourg, avec son réseau ReViLux depuis 2018 (135), et l'Italie, en complément de la surveillance du COVID-19 depuis 2020 (136). La Lituanie est le seul pays à ne pas surveiller le VRS actuellement, mais avait indiqué avoir pour projet d'implémenter une surveillance dans le futur (137).

2.1. Les systèmes de surveillance sentinelle

La surveillance sentinelle est un système de veille sanitaire qui couvre le plus souvent seulement un petit pourcentage de la population (moins de 5%) mais qui permet de faire des prévisions dans le temps (138). Ce système est basé sur des réseaux de surveillance des maladies saisonnières en temps réel, produisant des données de haute qualité et représentatifs de la population et de la circulation communautaire des virus respiratoires (139). Cependant, la surveillance sentinelle a également quelques désavantages, tels que les ressources nécessaires à sa mise en place (recrutement des médecins, temps et cout dédiés à la réalisation des tests) et un biais de sélection dû au fait que les personnes testés sont celles et ceux ayant pris rendez-vous avec un médecin et donc à priori plus fragiles (140) (Tableau 1).

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la surveillance sentinelle

Avantages	Inconvénients
➤ Permet de faire des estimations au niveau national ainsi que de faire des prévisions dans le temps ➤ Population couverte connue ➤ Surveillance en temps réel ➤ Données complètes et précises	➤ Surveillance plus couteuse ➤ Biais de sélection ➤ Surveillance active seulement pendant la saison épidémique

Les réseaux sentinelles sont majoritairement formés par des médecins généralistes, parfois complété par les laboratoires ou les hôpitaux (comme dans le cas de l’Autriche, la Belgique, la Slovaquie et la France) (141). La fréquence des publications est variable d’un pays à l’autre (hebdomadaire, mensuelle et/ou annuelle) et dépend aussi de la période surveillée (131). Par exemple, l’Estonie, la Finlande, l’Allemagne, l’Irlande, les Pays-Bas, la Pologne, la Slovaquie, la Slovénie et les laboratoires en Belgique font une surveillance annuelle, alors que les autres pays rapportent seulement entre les semaines 40 et 20 (142).

Les 19 pays avec un réseau de surveillance sentinelle pour le VRS sont :

- **l’Allemagne** : environ 590 médecins dont 59% des médecins traitants, 23% pédiatres et 12% internistes (143),
- **l’Autriche** : 2 réseaux sentinelles dont un premier intégrant 180 centres avec des médecins traitants et pédiatres (couverture 1,5% de la population) et un deuxième formé par plusieurs pédiatres, clinique et hôpitaux (services pédiatrie et maladies infectieuses) (144)
- **la Belgique** : 3 réseaux sentinelle associées à la surveillance des syndromes pseudo-grippaux et des maladies infectieuses (145)
- **la Bulgarie** : le réseau est formé par 218 cabinets médicaux et couvre 5,4% de la population (144),
- **la Danemark** : environ 150 médecins généralistes (MG) participent annuellement dans le réseau, couvrant environ 3% de la population (146),
- **l’Estonie** : 19 centres médicaux couvrant 13,1% de la population (144),
- **l’Espagne** : avant 2021, seulement 2 régions, Catalogne (56 médecins et 27 pédiatres inclus) et Navarre (53 medecins), avait un réseau sentinelle qui intégrait les notifications des cas de VRS dans le cadre de la surveillance des syndromes grippaux (147,148).

Depuis, le réseau a été étendu au niveau national avec la mise en place de la surveillance des cas de SARS-CoV-2,

- **la Finlande** : 160 centres dont 25 spécialisés en virologie, couvrant la moitié de la population (144),
- **la France** : 2 réseaux sentinelle dont un couvrant les syndromes grippaux et constitué d'environ 1300 médecins traitants et 100 pédiatres libéraux, et un deuxième associée à la surveillance des bronchiolites (149,150),
- **le Royaume Uni**² : composé par 248 généralistes (151),
- **la Hongrie** : 1375 MG couvrant 20% de la population (152),
- **l'Irlande** : 60 MG couvrant 6,6% de la population (148),
- **la Lettonie** : 35 MG dans 10 territoires administratifs différents, couvrant 2,9% de la population (153),
- **les Pays-Bas** : en 2015, le réseau était formé d'une 60aine de médecins généralistes et couvrait un peu moins de 1% de la population (154),
- **la Pologne** : 1% des médecins généralistes dans 16 provinces couvrant 3% de la population (155),
- **le Portugal** : en 2015, le réseau sentinelle était composé par 124 MG rapportant plusieurs maladies dont les syndromes grippaux, complété par plusieurs services d'urgences et obstétriques hospitalières (156,157),
- **la Tchéquie** : 3470 centres couvrant 50% de la population (152),
- **la Slovaquie** : 2 réseaux sentinelle avec une couverture totale d'environ moitié de la population (142)

² Le Royaume Uni faisait partie de l'Union Européenne jusqu'au 31 Janvier 2020

- **et la Slovénie** : 44 centres avec une médiane de 808 MG participants, couvrant 4% de la population (158).

2.2. Les systèmes de surveillance non-sentinelles

La surveillance non-sentinelles est une surveillance passive, qui collecte les notifications des résultats de laboratoire pour un pathogène donné (159). Il y a 32 systèmes de surveillance non-sentinelles pour 26 pays membres de l'Union Européenne / Espace Economique Européen: **Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grande Bretagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Lettonie, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Suède et Tchèque** (142).

A la différence de la surveillance sentinelle, les réseaux non-sentinelles reportent le plus souvent des cas tout au long de l'année, et pas seulement en période épidémique. Les échantillons sont prélevés chez des médecins traitants, dans les hôpitaux ou dans les cliniques privés, que ce soit dans des services de pédiatrie, de maternité, de médecine interne ou en soins intensifs, dans l'objectif d'établir un diagnostic (160).

Tableau 2 : Avantages et inconvénients de la surveillance non-sentinelles

Avantages	Inconvénients
➤ Surveillance tout au long de l'année	➤ Taille de la population testée souvent inconnue / non rapportée
➤ Couverture d'une population plus large	➤ Pratique hétérogène
➤ Identifie le début de la saison plus rapidement que la surveillance sentinelle	➤ Identifie surtout les cas sévères donc moins représentatif de la population générale
➤ Pas de coût supplémentaire car tests fait au but diagnostic	➤ Absence de génotypage pour la majorité des cas

Les avantages de la surveillance non-sentinelles sont une couverture territoriale et temporelle plus large de la population, résultant dans un nombre supérieur de tests effectués et une détection plus rapide du début de chaque saison épidémique, ainsi que le fait d'être un proxy pour la sévérité de la maladie car la population testée est rarement asymptomatique (130,161). Les désavantages sont la hétérogénéité des pratiques entre les différents centres d'un territoire donné et entre les différents pays, le manque d'information concernant la taille de la population testée et ses caractéristiques, l'absence de génotypage des virus et le fait que les cas testés sont souvent plus sévères et pas représentatifs de la population générale (162) (Tableau 2). Cependant, la surveillance non-sentinelles reste un outil essentiel, qui apporte des données complémentaires à la surveillance sentinelle et qui permet d'être réactif aux changements des niveaux d'activité virologique.

3. Epidémiologie des infections à VRS

L'épidémiologie des bronchiolites et des infections au VRS, surtout chez les enfants en bas âge, a été un sujet d'intérêt pour les scientifiques depuis les années 1970. Une étude comparative publiée en 1977 dans le journal *Pediatric Research* avait déjà observé la saisonnalité des bronchiolites chez les nourrissons et la part prédominante du VRS dans ces infections (163). La première étude épidémiologique globale a été menée en 2002 par *Stensballe et al.* et la plus grande étude, menée par *Bloom-Feshbach et al.*, a inclus 137 sites géographiques (10,11).

3.1. L'épidémiologie du VRS au niveau mondial

Le VRS est un virus très contagieux, qui touche surtout les âges extrêmes : les enfants et les personnes âgées et affaiblies par d'autres comorbidités (164). Plus précisément, le VRS est la première cause d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures (IARI) chez les jeunes enfants et la première cause d'hospitalisation chez les nourrissons âgés de moins d'un an (165). La majorité des enfants seront infectés par le VRS au moins une fois jusqu'à leur deuxième anniversaire, avec un âge moyen à la primo infection de 10,5 mois (36,81). Les réinfections sont possibles tout au long de la vie : *Toivonen et al.* ont trouvé des réinfections chez 3,8% des enfants avant leur deuxième anniversaire (166). Généralement, ces réinfections sont moins sévères et diminuent avec l'âge, puis augmentent de nouveau à partir de 50 ans (81).

A l'échelle globale, entre 2005 et 2015 il était estimé que le VRS provoquait chaque année chez les enfants de moins de 5 ans autour de 33 millions d'IARI, dont un peu plus de 3 millions

étaient sévères et nécessitaient une hospitalisation (2,64). A cette période, la mortalité globale était également non négligeable, les IARI dues au VRS étant la deuxième cause de décès chez les nourrissons de moins d'un an, après le paludisme (167). Malgré une progression constante des connaissances, aucune diminution significative de la mortalité n'a été mise en évidence entre 2005 et 2015, avec des estimations qui mettaient l'ordre de grandeur des décès entre 48 000 chez les enfants de moins de 5 ans hospitalisés et jusqu'à 239 000 par année en prenant en compte les décès communautaires (2,168–170). Le taux de mortalité était estimé à 0,86 – 0,96 pour 1000 nouveaux nés, avec un délai médian entre la survenue des symptômes et le décès entre 9,5 et 21 jours et un âge médian au décès entre 4 et 7 mois (171). La presque totalité des décès (99%) sont survenus dans des pays en voie de développement (PVD), où l'âge médian était le plus bas, et un quart des décès intervenait chez des nourrissons dans la communauté (non hospitalisés) (171–173). La moitié des décès étaient survenue chez des nourrissons de moins de 6 mois et les facteurs de risque, tels que des malformations cardiaques congénitales, des maladies pulmonaires ou une naissance prématurée, jouaient également un rôle dans la mortalité : entre 20% et 30% des cas présentait au moins une comorbidité (169,171,174,175).

L'incidence annuelle des IARI dues au VRS chez la personne âgée était estimé à 6,7 cas pour 1000 personnes, avec un total de 1,5 million d'infections en 2015, dont 14,5% avaient nécessité une hospitalisation (176). Des données manquent quant au taux de mortalité au niveau régional et global dans ce groupe de patients, mais il était estimé qu'entre 2005 et 2015, aux Etats Unis, le nombre de décès attribuables au VRS chez les personnes âgées de 65 ans et plus était entre 10 000 et 14 000 par année (177,178).

3.2. L'épidémiologie des infections à VRS en Europe

3.2.1. L'épidémiologie avant la COVID-19

a. Saisonnalité des infections au VRS

Avant 2020, les infections au VRS suivaient un cycle annuel assez stable, avec un début de l'activité lorsque les températures commençait à descendre : en hémisphère nord entre septembre et décembre et en hémisphère sud entre mars et juin, selon un gradient latitudinal (9,11,179,180). Le VRS circulait donc surtout en hiver dans l'hémisphère nord, mais des activités plus précoces avaient été observées en zone tropicale (181). La longitude jouait également un rôle, avec un début de l'activité infectieuse plus avancée d'environ 3 semaines à 1 mois dans les régions occidentales (182).

En Europe, qui se situe majoritairement en région tempérée avec une différence franche entre l'été et l'hiver en termes de conditions atmosphériques, les infections au VRS augmentaient à partir du début octobre pour atteindre un pic entre mi-décembre et début février et ensuite s'étendre autour de fin avril ou début à mi-mai (183,184). Il était considéré que le seuil d'activité épidémique est franchi lorsqu'au moins 2% du total des infections annuelles sévissent en une semaine, ou lorsque les taux de positivité dépassent 10% sur au moins 20 échantillons (185,186). Entre 2010 et 2020, la saison épidémique avait duré entre 3 et 5 mois, et était synchronisée avec la grippe saisonnière (9,187).

En France, par exemple, les périodes de circulation du VRS étaient étalés entre la semaine 40 (début octobre) et la semaine 20 (mi-mai) de l'année suivante, avec un début des saisons plutôt abrupt, alors que la décroissance était plus lente (188). Les pics étaient autour de la semaine 50 (mi-décembre), juste avant les vacances de Noël, suivies souvent d'une re-augmentation des cas lors des retours à l'école (188). En Espagne, l'augmentation des cas avait lieu chaque hiver autour de la semaine 45 (début novembre), avec un pic atteint en médiane 6 semaine plus tard,

soit vers la semaine 51 (fin décembre), et une fin de saison autour de la semaine 10 (début mars) (186,189). La situation géographique particulière du Royaume Uni influençait sur la circulation du virus : par rapport aux autres pays européens et avant 2020, les saisons commençaient en moyenne au moins 4 semaines en avance, mais les pics étaient atteints à peu près à la même période qu'en Espagne, soit autour de la semaine 49 (début décembre)(190). Alors qu'en Allemagne et en Italie, la saison commençait plus tard, autour de la semaine 50 (début décembre) et durait jusqu'à la semaine 12 (mi-mars), avec des pic en février, entre semaine 6 et 8 (valeurs médianes) (191,192).

Au niveau global, l'alternance d'une saison longue avec un début précoce, soit aussitôt qu'en semaine 38 (mi-septembre), et d'une petite saison au début tardif avait été observée à certaines périodes (186,187). Cette cyclicité des saisons à plus forte activité tous les 2 ans serait due à une durée d'immunité aux alentours de 220 jours (193). En Europe, ce type de saisonnalité biennale était observable surtout dans le sud-ouest du continent, alors que des études en Europe Centrale n'avaient pas réussi à mettre en évidence un rythme particulier à la survenue des épidémies fortes (36,81,180,194). Dans les pays nordiques, une saisonnalité encore différente avait été observée, avec deux pics annuels, en été et en hiver (195).

b. Incidence des infections au VRS chez les enfants

Plusieurs études avaient été mises en place en Europe pour analyser l'incidence et le fardeau des infections par le VRS chez les enfants, cependant la diffusion des résultats était très restreinte, avec des données publiées surtout au niveau national par les bulletins épidémiologiques des services de santé publique. Malgré une multitude d'études menées sur cohortes prospectives (la recherche sur l'épidémiologie du VRS entre 2000 et 2020 sur PubMed

a renvoyé 958 références³), la majorité des méta-analyses globales ont jugé leur méthodologie insuffisamment homogène pour conclure à des estimations régionales pour l'Europe.

Les taux annuels d'incidence des IARI à VRS en Europe étaient similaires aux taux observés en Australie et aux Etats Unis, mais supérieurs à ceux observés en Asie (167). Les infections au VRS sévissaient dans 86 à 98% des cas chez les enfants de moins de 5 ans (196). Une revue systématique par *Rudan et al.* avait estimé le nombre d'infections au VRS en Europe chez les enfants de moins de 5 ans à 851 055 pour la saison 2010-2011, soit un taux d'incidence de 15,6 pour 1000 enfants (197). En Espagne, le VRS causait entre 15,5% et 47,1% de la totalité des infections respiratoires (198). Plus spécifiquement, le nombre moyen de cas positifs au VRS dans ce même groupe d'âge entre 2009 et 2019 était de 17 605 par saison, dont 94% étaient chez les enfants de moins de 2 ans (199). Au Royaume Uni, il était estimé que le nombre d'enfants (0-18 ans) consultant pour infection à VRS chaque hiver se situait autour de 450 000, dont 8 700 cas étaient confirmés par laboratoire en moyenne chez les enfants de moins de 5 ans (200,201).

c. Hospitalisations associées aux infections par le VRS

Entre 2000 et 2019, une augmentation des cas sévères de bronchiolite virale, avec hospitalisation en soins intensifs pédiatriques, avait été observée malgré une stabilité des pourcentages des comorbidités (autour de 20%) et de la prématurité (autour de 35%) (202). En 2010, au niveau européen, ces cas sévères comptaient pour 30% des infections chez les enfants de moins de 5 ans, avec une incidence des hospitalisations à 4,7 pour 1000 enfants (197).

³ L'algorithme de recherche, filtré sur 2000 – 2020, était le suivant :

(RSV OR "Respiratory Syncytial Virus")

AND (epidemiology OR incidence OR Prevalence)

AND (Europe OR European OR Hungary OR Hungarian OR Belarus* OR Austria* OR Serbia* OR Switzerland OR Swiss OR German* OR Andorra* OR Bulgaria* OR United Kingdom OR Britain OR British OR England OR Wales OR Scotland OR Irish OR France OR French OR Montenegro OR Luxembourg OR Italy OR Italian OR Denmark OR Finland OR Finnish OR Slovakia* OR Norway OR Norwegian OR Ireland OR Spain OR Spanish OR Malta OR Ukraine OR Ukrainian OR Croatia* OR Moldova OR Moldavian OR Monaco OR Liechtenstein OR Poland OR Polish OR Iceland OR San Marino OR Bosnia* OR Albania* OR Lithuania* OR Macedonia* OR Slovenia* OR Romania* OR Latvia* OR Netherlands OR Dutch OR Russia* OR Estonia* OR Belgium OR Belgian OR Czech OR Czechia OR Greece OR Greek OR Portugal OR Portuguese OR Sweden OR Swedish)

NOT (vaccine OR prophylaxis OR maternal OR pregnancy OR palivizumab OR trial OR placebo)

Quelques ans plus tard, en 2015, *Stein et al.* ont rapporté un taux d'incidence à niveau global très similaire, de 4,4 pour 1000 hospitalisations pour IARI à VRS chez les enfants de moins de 5 ans (167). Cependant, 85 à 95% des hospitalisations étaient chez des nourrissons âgés de moins d'un an, avec un âge médian entre 2,4 et 4,7 mois (196,203). Parmi ceux là, 16,5 à 19% avaient eu une mauvaise progression nécessitant un passage en soins intensifs (204,205). Ces enfants étaient encore plus jeune, avec un âge médian autour de 1,5 mois, et présentaient le plus souvent au moins un facteur de risque (206).

En Espagne, l'incidence des hospitalisations pour bronchiolite au VRS chez les moins de 5 ans était de 15 pour 1000 enfants, valeur très similaire à celle rapporté en Allemagne, soit 16 pour 1000 enfants, alors qu'en France, cette même incidence était autour de 10 pour 1000 (167,186,207,208). Chez les nourrissons âgés de moins d'un an ces taux étaient encore plus élevés, allant jusqu'à 22 pour 1000 (195). En France, par exemple, l'incidence des hospitalisations était entre 20 et 26 pour 1000 enfants pendant la première année de vie, avec une moyenne autour de 35 000 hospitalisations par saison (208,209). Cela est cohérent avec les valeurs rapportés par d'autres pays : entre 20 et 28 pour 1000 enfants en Allemagne, Royaume Uni, Danemark, Finlande, et Norvège (167,210,211).

d. Une morbi-mortalité non négligeable

La durée moyenne des symptômes était rapportée à 13 jours, et les cas sévères nécessitaient en moyenne entre 1 et 6 jours d'hospitalisation (212–216). À part les hospitalisations, les complications les plus souvent rapportées chez les enfants étaient les otites moyennes aiguës, observées dans 12% des infections VRS en 2003 en Italie, 28% en 2009 au Royaume Uni et dans 58% des cas en 2002 en Finlande (201,212,217). Toujours en Finlande, des études prospectives portant sur des enfants hospitalisés pour VRS dans les 2 premières années de vie avaient trouvé qu'après 4 ans 15% avaient développé un asthme nécessitant un traitement, et 8 ans après la primo-infection ce pourcentage s'élevait à 43% (92,218).

Le mois de naissance jouait également un rôle sur le risque d'être infecté par le VRS pendant la première année de vie : chez les enfants nés en novembre, en pleine saison épidémique, la prévalence montait jusqu'à 49,6%, alors que chez les enfants nés en avril, en fin de saison, la prévalence était de seulement 5,7% (209). La mortalité était généralement en dessous de 1%, soit 0,1% en Espagne, 0,5% en Norvège et 0,7% en Allemagne, sauf au Royaume Uni où la mortalité montait jusqu'à 3,7% (215,219–221).

Finalement, ces études ont consolidé l'évidence concernant la place du VRS en tant qu'agent causatif principal des IARI chez les enfants de moins de 5 ans en Europe : *Rudan et al.* avaient estimé qu'en 2010, 54% des pneumonies étaient dues au VRS et *Suleiman-Martos et al.* avaient rapporté environ 46% des IARI causés par le VRS entre 2015 et 2020 (197,222). Au niveau national, les pourcentages des IARI dues au VRS étaient très variables : 84% en Pologne, 48% au Portugal, 42% en Finlande, 27% en Grèce, 26% en Bulgarie et 20% en France pour donner quelques exemples (92,223–226).

e. Incidence des infections au VRS chez dans la population adulte

Chez les adultes, les infections au VRS sont toujours des réinfections, démontrant l'immunité imparfaite induite par le virus (227). Il était estimé que le VRS provoquait entre 5 et 10% des IARI chez les adultes (228,229). Au Royaume Uni, 487 247 consultations et 17 799 hospitalisations étaient attribuable au VRS en moyenne chaque saison, dont 79% étaient chez les personnes âgées de 65 ans et plus (230).

Les taux de positivité avaient montré une tendance biennale, avec une saison haute en 2016-2017 et 2018-2019 et une saison basse en 2017-2018. avait rapporté les taux les plus hauts de la dernière décennie (231). L'étude prospective conduite par RESCEU chez des adultes âgés de 60 ans et plus dans plusieurs pays Européens (Belgique, Royaume Uni et Pays Bas) avait trouvé un taux de positivité au VRS de 4,2% pour la saison 2017-2018 et de 7,2% pour la saison 2018-

2019. Cependant ces chiffres sous-estimaient le plus probablement les vrais taux d'incidence car seulement des patients non hospitalisés avec un diagnostic confirmé par PCR avaient été inclus : une analyse de sensibilité avait estimé que ces valeurs étaient plutôt autour de 8,0% pour la première saison et 9,9% pour la deuxième (89). Le choix d'âge et l'importance d'aussi étudier cette population sont confortés par une étude espagnole ayant inclus des adultes ($\geq$ à 18 ans) qui avait rapporté un âge moyen de 57,7 ans, avec 56,8% des patients âgés de plus de 65 ans, et une mortalité de 14,7% (232).

3.2.2. L'épidémiologie depuis la COVID-19

Entre le 1^{er} mars 2020 et le 1^{er} aout 2022, 321 articles ont été publiées sur l'épidémiologie du VRS en Europe (recherche Pubmed détaillée dans le Tableau 3). Après une revue des titres et des abstracts, 32 articles concernait l'épidémiologie du VRS dans la population générale depuis 2020, parfois avec un focus sur la population adulte ou sur les enfants. Les études épidémiologiques étant publiées avec des délais significatifs (au moins un an d'écart entre les observations et la publication des résultats), les données sont pour l'instant assez limitées, voir même manquantes pour certains pays (Irlande, Roumanie, République Tchèque). Jusqu'ici, aucune étude n'a agrégé les données épidémiologiques au niveau Européen.

Tableau 3 : Algorithme de recherche des articles portant sur le VRS publiés depuis la déclaration de la pandémie COVID-19

	<i>Mots-clés</i>	<i>Articles</i>
1.	RSV OR "Respiratory Syncytial Virus" OR bronchiolitis	33 034
2.	epidemiology OR incidence or prevalence	3 944 039
3.	Europe OR European OR Hungary OR Hungarian OR Belarus* OR Austria* OR Serbia* OR Switzerland OR Swiss OR German* OR Andorra* OR Bulgaria* OR United Kingdom OR Britain OR British OR England OR Wales OR Scotland OR Irish OR France OR French OR Montenegro OR Luxembourg OR Italy OR Italian OR Denmark OR Finland OR Finnish OR Slovakia* OR Norway OR Norwegian OR Ireland OR Spain OR Spanish OR Malta OR Ukraine OR Ukrainian OR Croatia* OR Moldova OR Moldavian OR Monaco OR Liechtenstein OR Poland OR Polish OR Iceland OR San Marino OR Bosnia* OR Albania* OR Lithuania* OR Macedonia* OR Slovenia* OR Romania* OR Latvia* OR Netherlands OR Dutch OR Russia* OR Estonia* OR Belgium OR Belgian OR Czech OR Czechia OR Greece OR Greek OR Portugal OR Portuguese OR Sweden OR Swedish	11 448 377

4.	vaccine OR prophylaxis OR maternal OR pregnancy OR palivizumab OR trial OR placebo	4 794 243
5.	#1 AND #2 AND #3	3 582
6.	#5 NOT #4	2 261
7.	Filtre : 01/03/2020 – 01/082022	321

a. Saison 2019-2020 : détection des premiers cas de COVID-19

La première identification du virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2*) a eu lieu à Wuhan en Chine en décembre 2019, et sa propagation rapide au niveau mondial a abouti à la déclaration par l'OMS de l'état de pandémie le 11 mars 2020 (233). En Europe, le tout premier cas de COVID-19 a été détecté le 24 janvier 2020 à Bordeaux en France, et le deuxième cas positif a été détecté seulement 3 jours après, le 27 janvier, en Bavière en Allemagne (234,235). La croissance exponentielle des cas à partir de mi/fin février ont fait de l'Europe l'épicentre de la pandémie et a amené les pays européens à implémenter des plans d'actions drastiques pour modifier le comportement de la communauté afin de limiter la transmission du virus SARS-CoV-2 (236).

Parmi les actions implémentées, les mesures d'intervention non-pharmaceutiques (NPI) visaient à créer une barrière à la propagation du virus par le port obligatoire de masques chirurgicaux ou FFP2 en lieu public, la promotion de l'usage du gel hydroalcoolique et du lavage fréquent des mains, la distanciation physique entre 1 et 2 mètres dans les lieux très fréquentés (restaurants, bureaux, files d'attente etc.), limitation des rassemblements et obligation du télétravail lorsque possible (237,238). Entre début mars et mi-mai 2020, en période de forte circulation virale, des mesures encore plus drastiques avaient été prodiguées, comme la quarantaine des personnes exposées au virus, la fermeture des commerces jugés « non-

essentiels », la limitation des déplacements avec des couvre-feux, des fermetures des frontières et des confinements plus ou moins stricts (Tableau 4) (239).

Tableau 4 : Mesures instaurées au premier trimestre de l'année 2020 pour limiter la propagation de la COVID-19 dans les pays du « Big 5 » : Allemagne, Espagne, France, Italie, et Royaume Uni. Source : Allemagne (240–242), Espagne (243,244), France (234,245), Italie (192), Royaume Uni (246)

Date (2020)	Pays	Mesure
21 février	Italie	Fermeture des lieux publics et confinements régionaux
9 mars	Italie	Confinement national
13 mars	Allemagne	Fermeture des écoles et des universités
14 mars	Espagne	Confinement partiel
15 mars	Allemagne	Fermeture de frontières
16 mars	Allemagne	Fermeture des lieux publics et des commerces non-essentiels
17 mars	France	Recommandations de « gestes barrière » et instauration d'un confinement strict
22 mars	Allemagne	Instauration du couvre-feu entre 22h et 5h et interdiction des rassemblements de plus de 2 personnes
26 mars	Royaume Uni	Confinement national et fermeture des écoles et des universités
29 mars	Espagne	Confinement national avec interdiction pour les enfants et adolescents de quitter leur résidence sauf en cas de force majeure
4 mai	Italie	Début du déconfinement selon la situation régionale
10 mai	Espagne	Fin du confinement
11 mai	France	Fin du confinement mais maintien des gestes barrière
17 mai	Royaume Uni	Déconfinement et réouverture des écoles et des universités en présentiel
18 mai	Italie	Fin du confinement avec maintien de la fermeture des lieux publics

Des mesures visant les enfants avaient également été instaurées, tel que la fermeture des crèches, écoles et universités (soit préventive, soit réactive lorsque un cas positif était identifié dans l'établissement), un port de masque obligatoire dès 12 ans, et parfois même dès 6 ans, ou les tests antigéniques obligatoires pour les cas contact et pour les enfants symptomatiques avant de

retourner à l'école (247). Toutes ces mesures ont eu un impact sur l'épidémiologie des autres virus respiratoires à circulation épidémique, y compris le VRS (Figure 8) (22,23).

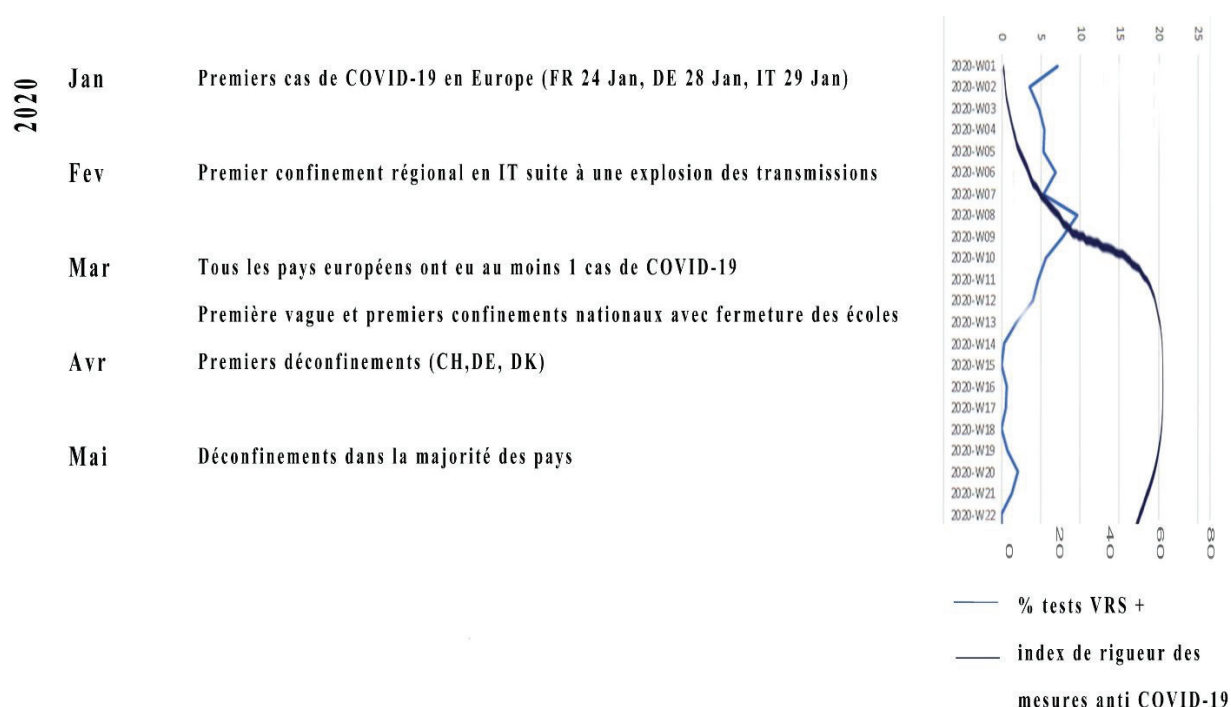


Figure 8 : Chronologie des mesures anti COVID-19 et des tests positifs au VRS rapportés par les réseaux sentinelles en Europe, entre début Janvier et fin Mai 2020. Sources : (188,248,249)

Les confinements et la fermeture des écoles début mars 2020 ont coïncidé avec la pente descendante des cas de VRS (Figure 8). Alors que la saison épidémiologique touchait à sa fin naturelle, une décroissance accélérée de la proportion de cas positifs a été mise en évidence par la surveillance sentinelle dans la plus part des pays à partir de la mise en place des mesures sanitaires anti COVID-19 (188). En France, par exemple, la saison 2019-2020 avait débuté entre les semaines 43-44 (fin octobre) et atteint son pic entre les semaines 49-50 (début décembre), toute comme la saison précédente, mais l'instauration d'un confinement strict le 17 mars coïncidait avec un fin précipité de la transmission du VRS vers la semaine 10 (début mars) (234,245). En Allemagne également, le debut de la saison 2019-2020 était typique d'une saison de faible intensité, similaire à ce qui avait été observé en 2017-2018, mais la fermeture des écoles a donnée lieu à l'arrêt de la circulation du VRS 2 semaines plus tard, soit une saison finie environ 1 mois plus tôt (250). En Italie, le premier pays a instaurer des NPI et un confinement

en Europe, l'effet était d'autant plus marqué. Après un début relativement précoce, en semaine 46 (mi-novembre), la saison 2019-2020 avait atteint son pic en pic en semaine 6 (début février), pour ensuite s'arrêter subitement seulement 3 semaines plus tard, en semaine 9 (début mars), avec un taux de positivité total sur la saison à 23,7% (toutes âges confondus) (251,252). En Espagne, où le début du premier confinement national était plus tardif (29 mars), la fin naturelle de la saison était presque atteinte et le seul impact observé était une diminution du nombre des hospitalisations pour bronchiolite (253).

b. Été 2020 : période hors-saison

A partir de la semaine 13 (23-29 avril) 2020, les détections de VRS sont restées en dessous de 2,5% dans l'ensemble des pays Européens, et ce malgré la réouverture progressive des écoles à partir d'avril 2020 (Figure 9) (188).

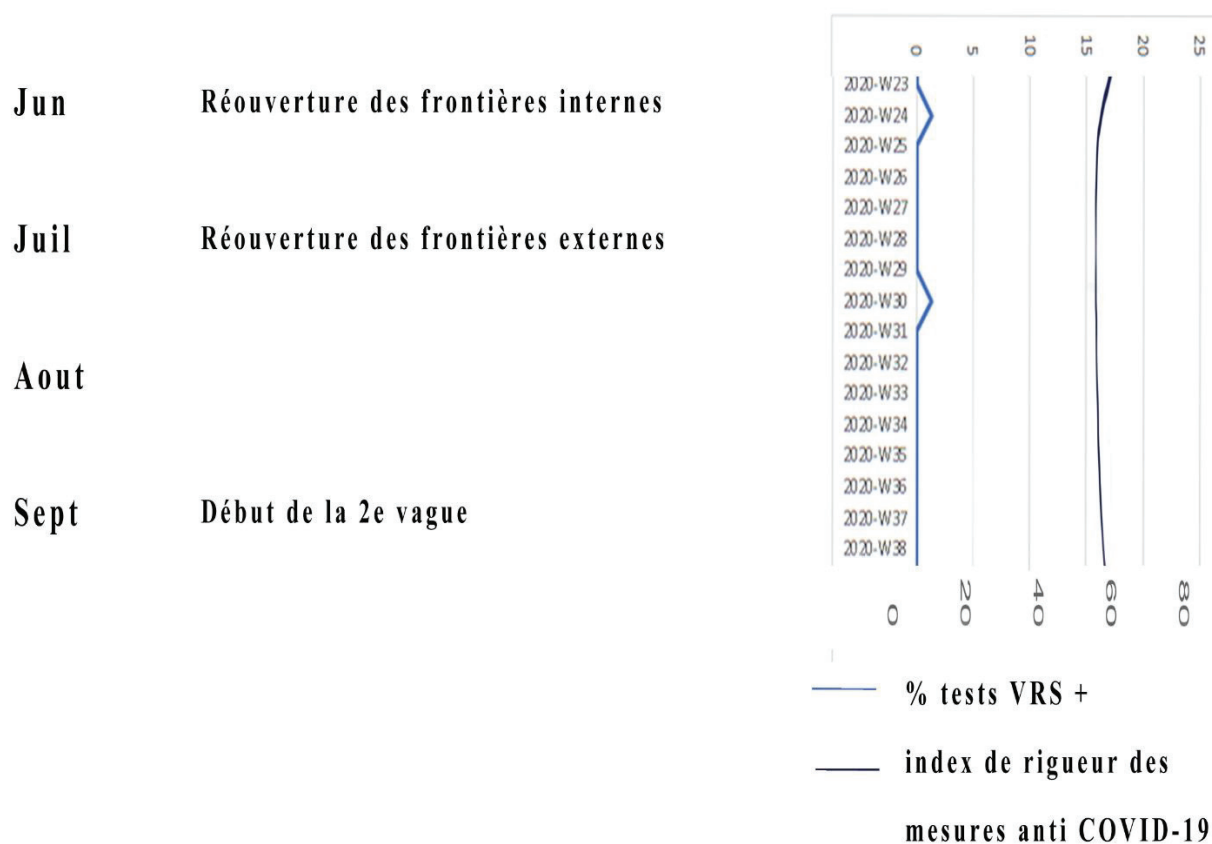


Figure 9 : Chronologie des mesures anti COVID-19 et des tests positifs au VRS rapportés par les réseaux sentinelles en Europe, entre début Juin et fin Septembre 2020. Sources : (188,248,249)

Cela était en concordance avec la saisonnalité typique du VRS, qui ne circulait pas en été. A cette période, les restrictions de circulations avaient été allégées dans la majorité des pays, avec maintien des autres NPI plus ou moins strictes. Cependant, des modélisations épidémiologiques avaient déjà montré une possible réduction significative des cas, voir suppression de la circulation du VRS dans la saison 2020-2021 dans les conditions de maintien des NPI (254).

c. Saison 2020-2021 : suppression de la circulation du VRS

Le début du saison 2020-2021 s'est superposé à une deuxième vague de COVID-19 en Europe avec instauration des nouveaux couvre-feux et confinements (Figure 10) (255,256). Au Royaume Uni par exemple, un deuxième confinement était mis en place entre le 5 novembre et le 2 décembre 2020, suivi d'un troisième et dernier entre le 6 janvier et le 28 mars 2021 (246). Pendant ces périodes, les cours en présentiel avaient été suspendus, avec une réouverture intermittente des écoles en septembre 2020 et un retour en classe à partir du début mars 2021 pour les écoliers en enseignement première et seconde (257). En Allemagne, un confinement partiel avait débuté le 2 novembre, suivi d'un confinement strict le 15 décembre étendu jusqu'à fin février, avec obligation de porter des masques FFP2 en public (235). Dans ces pays, très peu de cas de VRS avaient été détectés en hiver 2020 et printemps 2021, malgré une augmentation des tests jusqu'à 5 fois plus qu'avant la pandémie (258). Pendant la saison 202-2021, les taux de positivité étaient à 0% pour la plupart des semaines (259). Cette diminution était observée pour tous les virus à l'origine d'infections respiratoires autres que SARS-CoV-2, résultant en une diminution significative des passage aux urgences pour IARI, surtout chez les enfants (256).

A la différence de ce qui avait été fait par d'autres pays européennes, l'Italie a opté pour une stratégie régionale par la suite, avec des reconfinements ponctuels entre l'automne 2020 et le

début de l'été 2021 selon l'évolution locale du nombre des cas de COVID-19 (260). Cette gouvernance locale était également appliquée à la surveillance des autres infections respiratoires, les données étant rarement agrégées au niveau national. Cependant, une image claire de la saison 2020-2021 est dépeinte par plusieurs études : comme dans les autres pays européens, en Italie aussi, la saison VRS a été absente, plus probablement en relation avec l'obligation de l'école en ligne pour la rentrée de 2020 (255,261,262).

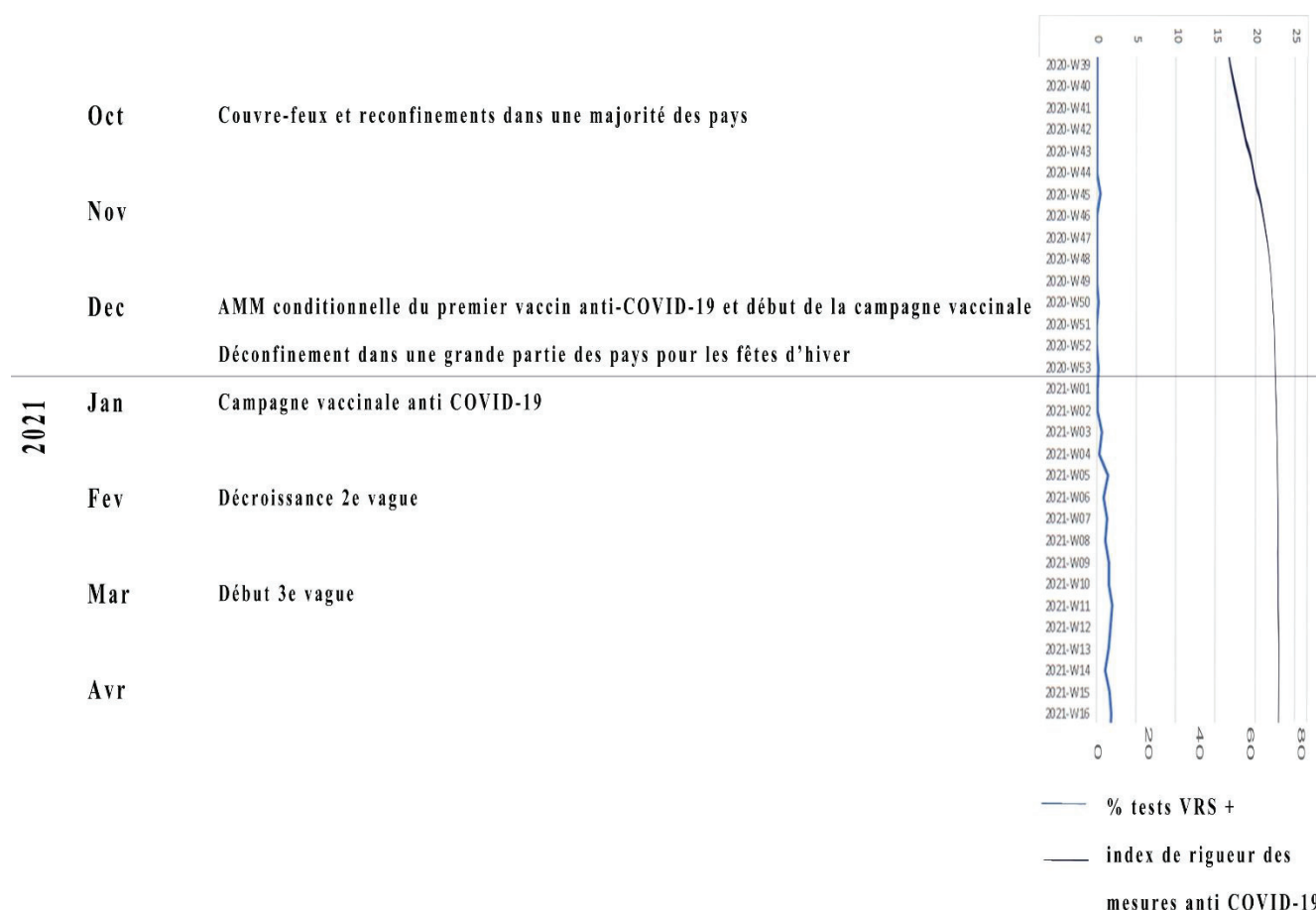


Figure 10 : Chronologie des mesures anti COVID-19 et des tests positifs au VRS rapportés par les réseaux sentinelles en Europe, entre début Octobre 2020 et fin Avril 2021. Sources : (188,248,249)

La France était le seul pays à se démarquer par une situation épidémique différente en cette période. Un deuxième confinement avait été instauré en automne, entre le 30 octobre et le 15 décembre 2020, puis un troisième entre le 3 avril et le 3 mai 2021 (263). Cependant, les écoles avaient restés ouvertes en présentiel pendant tout l'automne 2020 et printemps 2021. En conséquence, la saison 2020-2021 n'a pas été complètement supprimée, mais plutôt décalée de

3 mois, avec un début vers la semaine 5 (fin janvier) 2021, un pic en semaine 13 (fin mars) et une pente décroissante superposée au troisième confinement pour ensuite atteindre sa fin vers la semaine 18 (début mai) 2021 (188,264). Il est à noter que le fardeau du VRS avait quand même été réduit lors de cette saison, surtout chez les nourrissons de moins d'un an qui étaient significativement moins touchés, avec une incidence de 8,8 pour 1000 versus 13,6 pour 1000 lors de la saison précédente (2019-2020), et avec une réduction des hospitalisations pour bronchiolite à VRS de 50% (265). Malgré une situation similaire en Espagne, avec des écoles ouvertes en automne et seulement un couvre-feu mis en place à partir du 25 octobre et maintenu pendant 6 mois, l'effet sur la circulation du VRS n'a pas été le même : ici, aucune circulation du VRS n'a eu lieu pendant la saison 2020-2021 (266,267).

En occurrence, la circulation du VRS a été complètement supprimée en fin de l'année 2020 dans la majorité des pays européens, la réduction du nombre de cas sur l'ensemble de la saisons atteignant jusqu'à 99% par rapport aux années antérieurs (268,269).

d. Été 2021 : une circulation hors-saison

Un autre effet des mesures sanitaires a été l'apparition d'une saison décalée sur l'été 2021, possiblement attribuable à la population susceptible croissante. La limitation des déplacements, autant au niveau national qu'au niveau international, l'école en ligne et le télétravail ont fait diminuer les contacts extra-familiaux, ont diminué l'exposition aux virus respiratoires dont le VRS et ont amené à la décroissance de l'immunité maternelle et l'augmentation du nombre d'enfants non immunisés contre le VRS (270). A certains endroits, tels qu'en Australie, Nouvelle Zélande ou aux Etats-Unis, une forte circulation du VRS a été observée hors saison, atypique autant en temporalité qu'en ampleur, et dont la population touchée était souvent plus âgée et plus fragile qu'auparavant (201,270).

Mai

Jun

Décroissance 3e vague

Juil

Instauration du passe sanitaire dans la majorité des pays

Début 4e vague

Aout

Sept

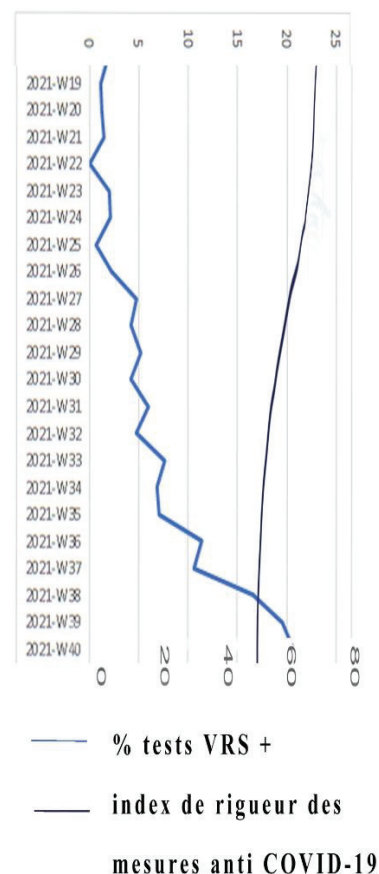


Figure 11 : Chronologie des mesures anti COVID-19 et des tests positifs au VRS rapportés par les réseaux sentinelles en Europe, entre début Mai et fin Septembre 2021. Sources : (188,248,249)

En Europe, une résurgence du VRS avait été prédite sur l'été 2021 par des modélisations épidémiologiques et a été mise en évidence par la surveillance (270,271). Cette circulation hors saison était plutôt hétérogène, associée soit à une augmentation soit à une diminution des taux d'incidence par rapport aux saisons antérieures à la pandémie (Figure 11) (203,272,273). Le mois de résurgence était différent d'un pays à l'autre, le plus probablement influencé par la politique locale anti-COVID-19 et par les restrictions en place en début de l'année 2021, mais également par relâchement des mesures de distanciation sociale en juillet 2021 suite à l'instauration du passe sanitaire dans la majorité des pays (Tableau 5).

Tableau 5 : Mois de résurgence du VRS en 2021 et taux de positivité moyen dans la population générale

Mois de résurgence du VRS	Pays	Taux de positivité moyen	Incidence par rapport aux saisons pré-COVID-19	Source
Février	France	11,0%	inférieure	(245)
Mars	Portugal	20,3%	supérieure	(274)
Avril	Espagne	9,1%	supérieure	(275,276)
	Royaume Uni	15,0%	inférieure	(184)
Juin	Danemark	11,5%	supérieure	(277)
	Pays Bas	15,5%	inférieure	(278)
	Slovénie	18,5%	similaire	(279)
Juillet	Irlande	13,3%	inférieure	(280,281)
Aout	Allemagne	11,6%	supérieure	(282)
	Belgique	37%*	inférieure	(283,284)
	Italie	54%*	supérieure	(284)
Octobre	Finlande	<i>non disponible</i>	supérieure	(285)

* taux dans la population pédiatrique 0-5 ans uniquement

En Espagne, la saison a été décalée de 5 mois, avec un début en mi-avril 2021, qui coïncidait avec la fin du couvre-feux (206). Le pic a été atteint en mi-juin, avec un taux de positivité de 50% chez les nourrissons, puis la circulation du VRS a diminué jusqu'au mi-juillet, influencé par la fermeture des écoles pour les vacances d'été (275,286). Malgré une incidence plus importante, le nombre de cas sévères de bronchiolite nécessitant une hospitalisation avait diminué de 60,7% par rapport à la période pré-COVID (287).

Au Royaume Uni, les cours en présentiel avaient repris en mars 2021 pour une partie des élèves, malgré un maintien du confinement jusqu'à la fin du mois. Le début avril a marqué un retour

presqu'à la normale, avec ouverture des commerces et des lieux publics et une plus grande circulation. De ce fait, les premiers cas de VRS ont été détectés à partir du fin avril (semaine 17), avec une augmentation des taux de positivité plus rapide à partir du début juin (semaine 22) pour ensuite atteindre le pic en fin juillet (semaine 30) (200,288). Les enfants touchés étaient plus âgés qu'avant la pandémie : l'âge médian se situait autour de 1,8 années (versus 0,3 années avant 2020), et 10% des cas étaient hospitalisés (289). Les taux de positivité ont vite descendus autour de la semaine 33, avant d'augmenter de nouveau 2 semaines plus tard et ensuite diminuer lentement jusqu'à passer en dessous de 5% à la fin du janvier 2022 (290,291).

En Allemagne, le mois d'août a marqué l'allègement des mesures pour les personnes vaccinées contre la COVID-19, avec un certificat de rétablissement ou un test négatif de moins de 24h, ainsi que le début d'un pic d'infections au VRS hors-saison (235). Cette circulation atypique a véritablement commencé à partir de la semaine 35 (fin août), puis s'est terminée autour de la semaine 50 (début décembre), avec des taux de positivité chez les enfants de moins de 5 ans autour de 20% en moyenne et donc supérieurs aux saisons prépandémiques qui étaient autour de 10 - 15% (191,194). De plus, à l'opposé de ce qui avait été observé en Espagne, la proportion de cas hospitalisés avait augmenté par rapport aux années antérieures, surtout dans le groupe d'enfants âgés 2 à 4 ans (292).

En Italie, les cas de VRS ont également été détectés à partir du mois d'août 2021, et le pic a été atteint en novembre, suivi d'une descente du nombre de cas jusqu'en janvier 2022 (216). A cette période, la moitié des IARI chez les enfants étaient positives au VRS et une relation antagoniste avait été observée avec la COVID-19 : le nombre de cas de VRS a diminué avec l'augmentation de la circulation du variant Omicron chez les enfants (293,294). Les taux de positivité avaient atteint 54% pendant cette saison, le double des saisons antérieures et le plus haut pourcentage parmi les pays européens (284). Les enfants âgés de moins d'un an restaient majoritaires, soit 80%, malgré une petite augmentation de la proportion des enfants plus âgés

(295). L'âge médian des enfants hospitalisés était inférieur aux valeurs prépandémiques, soit un âge médian de 2 mois, avec 5,9% de passages en soins intensifs (294,296). Cependant, la durée des hospitalisations était inférieure par rapport aux saisons prépandémiques, soit une médiane de 4 jours (261).

Dans la majorité des cas, la circulation du VRS avait duré au plus tard jusqu'en fin d'année 2021 ou tout début 2022 (188). Mais pour une partie des pays, comme la Belgique, la France, le Portugal, le Royaume Uni et les Pays Bas, le VRS a continué à circuler beaucoup plus longtemps, englobant la saison 2021-2022 (88,188).

e. Saison 2021-2022 : une saison atypique

Très peu d'études ont été publiées à ce jour concernant la saison 2021-2022, mais les données disponibles et les bulletins épidémiologiques montrent une saison atypique, fortement influencée par la circulation du VRS sur l'été 2021 (Figure 12). En France, par exemple, la saison 2021-2022 est survenue tôt, sans une véritable phase de nadir avec la saison 2020-2021, et avec un pic vers la semaine 45 (mi-novembre) (297,298). Dans le cas des autres pays la circulation du virus sur l'été avait remplacé la saison hivernale 2021-2022, hormis quelques cas sporadiques (188). Cela était d'autant plus évident dans le cas des pays où la résurgence du VRS avait eu lieu tard dans l'été (à partir d'août) et avait duré jusqu'à la fin décembre 2021 ou début janvier 2022, comme dans le cas de l'Allemagne (191).

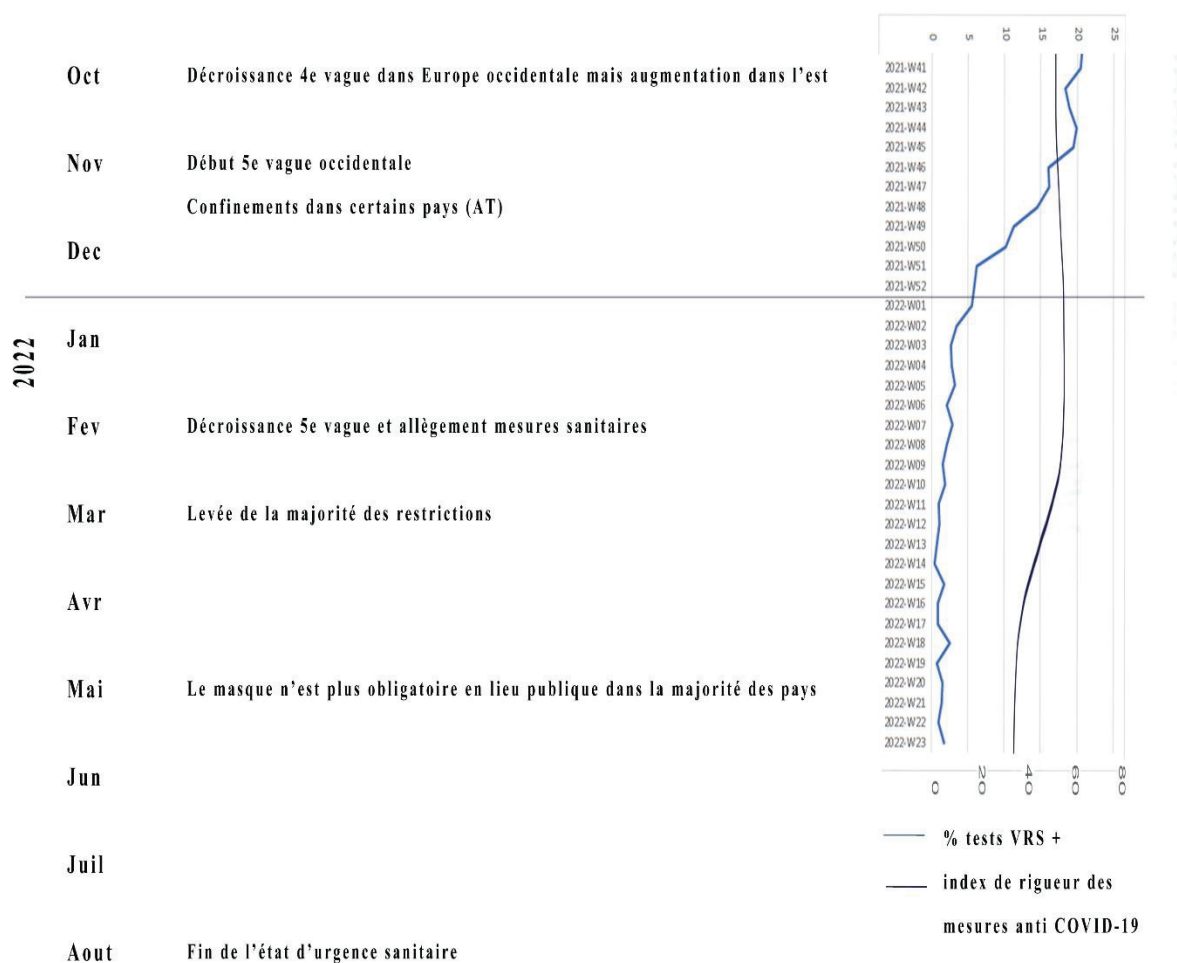


Figure 12 : Chronologie des mesures anti COVID-19 et des tests positifs au VRS rapportés par les réseaux sentinelles en Europe, entre début Octobre 2021 et fin Mai 2022. Sources : (188,248,249)

3.2.3. Différences épidémiologies du VRS avant - après le déclenchement de la pandémie COVID-19

On supposait déjà que les périodes et les niveaux d'activité des virus respiratoires étaient en concurrence. Par exemple, il a été montré que les épidémies au VRS précèdent la grippe de 6 à 8 semaines, mais un début précoce des épidémies grippales avait résulté dans décalage de 2 à 4 semaines de la saison VRS, allant parfois jusqu'à l'inversion des pics (187,299,300). En France, lors de la pandémie de 2009 due au virus influenza A H1N1, la forte circulation du virus en automne avait retardé le début de la saison VRS, qui a débuté seulement en fin décembre lorsque la circulation de la grippe avait commencé à diminuer (301). A Hong Kong, la pandémie avait même été associée avec la suppression totale du pic estival du VRS, suivi d'une saison hivernale plus intense qu'habituellement (302). Cependant, les causes de ces modifications n'avaient pas été explorées à l'époque.

Entre 2016 et 2020, l'Atlas de surveillance des maladies infectieuses (SAID) a rapporté un total de 178 174 cas confirmés de VRS par réseau non-sentinelle, avec une moyenne de 29 695,7 cas/saison (Tableau 6). Sur cette même période, les réseaux sentinelles avaient rapporté un total de 4 719 cas confirmés, soit une moyenne de 786,5 cas/saison. Les taux de positivité étaient entre 4,0% et 7,2% (moyenne 6,5%) pour les saisons 2016-2020 en réseau non sentinelle et entre 2,6% et 4,7% (moyenne 3,6%) en réseau sentinelle, avec des saisons plus fortes observées en hiver 2016-2017 et 2018-2019 (188).

Tableau 6 : Nombre de tests pour IARI et nombre de tests positifs au VRS, taux de positivité par saison* et à la semaine du pic (taux maximal), entre 2014 et 2022. Source : ECDC (188)

	Surveillance Non-Sentinelle					Surveillance Sentinelle					Total		
	Tests	Positifs	Taux positivité	Taux maximal	Semaine	Tests	Positifs	Taux positivité	Taux maximal	Semaine	Tests	Cas positifs	Taux positivité
2014-2015	non disponible	21438	non disponible	non disponible		non disponible	658	non disponible	non disponible		non disponible	22096	non disponible
2015-2016	non disponible	24268	non disponible	non disponible		non disponible	700	non disponible	non disponible		non disponible	24968	non disponible
2016-2017	209161	32146	7,21%	19,74	49	11464	1002	4,03%	13,59	50	220625	33148	15,02%
2017-2018	329774	32438	5,82%	18,65	48	14198	770	3,13%	9,91	49	343972	33208	9,65%
2018-2019	305723	37922	6,55%	20,05	49	10487	947	4,69%	22,66	52	316210	38869	12,29%
2019-2020	387118	29962	3,96%	16,97	52	13721	642	2,64%	10,86	52	400839	30604	7,63%
2020-2021	579901	21469	2,98%	13,67	37	14225	351	2,73%	19,56	39	594126	21820	3,67%
2021-2022	1265244	45046	4,69%	12,89	40	22883	1534	6,61%	20,7	40	1288127	46580	3,62%
Total 2014-2022	3076921	244689	7,95%	non disponible		86978	6604	7,59%	non disponible		3163899	251293	7,94%
Moyenne 2014-2020	307944,00	29695,67	5,89	18,85		12467,50	786,50	3,62	14,26		213607,667	30482,1667	11,15%
Moyenne 2020-2022	922572,50	33257,50	3,83	13,28		18554,00	942,50	4,67	20,13		941126,5	34200	3,64%

*Les saisons ont été comptés entre la semaine 40 et la semaine 39 de l'année n+1

Alors qu’habituellement la saison finissait vers la semaine 20 (mi-mai) et recommençait vers la semaine 40 (fin septembre), en 2020, la première année impactée par la pandémie COVID-19, la saison finit abruptement en semaine 14 (fin mars), juste après l’instauration du premier confinement dans la majorité des pays européens. La circulation du VRS n’a pas repris en automne, avec seulement 6 324 cas rapportés par les réseaux non-sentinelles et 94 par les réseaux sentinelles pour la saison 2020-2021, dont plus de 95% étaient sur la période semaine 1 (début janvier) à semaine 20 (mi-mai) 2021 (188). Cette diminution des cas s’est reflétée aussi sur le fardeau du VRS, avec 46% de décès en moins en France pour la saison 2019-2020 et 80% d’hospitalisations en moins chez les enfants de moins de 2 ans en Italie en 2020-2021 (261,303). Une autre étude italienne avait observée une diminution significative des fréquences pour tous les virus respiratoires (autre que SARS-CoV-2) causant des IARI dans la population générale, dans tous les tranches d’âge (192).

L’année 2021 a été marquée par l’arrivée d’un pic précoce, avec une forte circulation du VRS sur l’été : au niveau de l’Union Européenne, le nombre de cas avait commencé à augmenter à partir de la semaine 23 (mi-juin) et un total de 45 056 et 1535 cas ont été détectés par réseau non-sentinel et sentinelle respectivement (188). Ce nombre élevé de cas était dû en partie à une augmentation du nombre de tests, reliés aux tests pour la COVID-19. Le pourcentage de tests positifs était de 4,7% en réseau non-sentinel et de 6,6% en réseau sentinelle, une inversion à ce qui était observé sur les années 2016-2020, quand les taux de positivité étaient généralement supérieurs en réseau non-sentinel (188). Une raison possible est une sous-déclaration des réseaux sentinelles qui auraient privilégié leurs ressources pour la gestion des suspicions de COVID-19. Le pic avait été atteint en début octobre, période de début de l’activité virale auparavant, et s’est éteint précocement en début d’année 2022 (Figure 13).

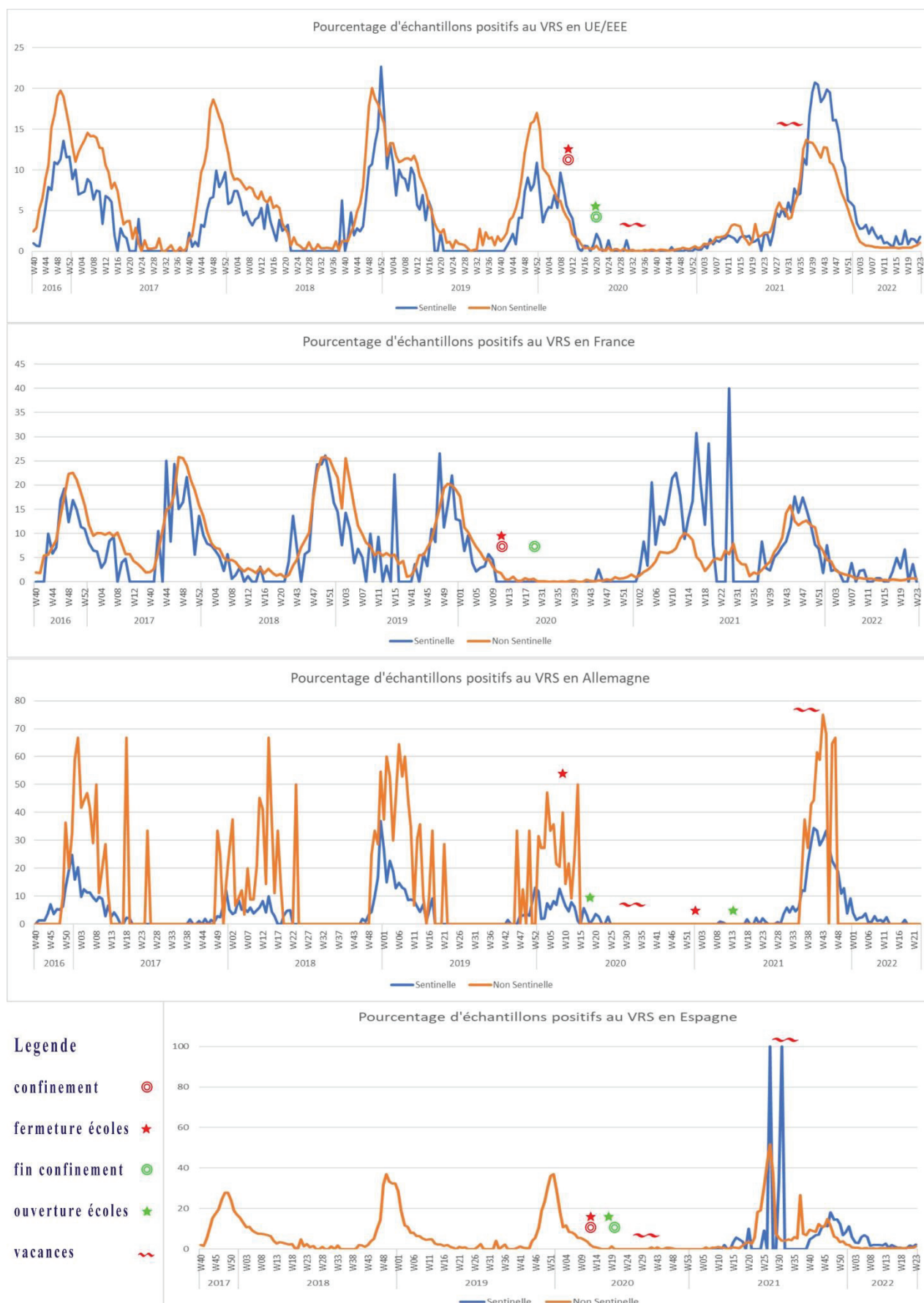


Figure 13 : Pourcentage d'échantillons positifs au VRS dans l'Union Européenne (UE), la France, L'Allemagne et l'Espagne chaque semaine entre 2016 et 2022. Source : Atlas de surveillance des maladies infectieuses (SAID), ECDC (188)

Les adultes âgés de plus de 65 ans constituaient une population particulièrement ciblée par les mesures sanitaires anti COVID-19 et les effets protecteurs de ces mesures se sont également révélés dans la réduction de plus de 3 quarts des taux de positivité au VRS sur la saison 2021 (265). Chez les enfants de moins de 2 ans, les rhinovirus avaient remplacé le VRS comme agent principal des infections respiratoires, mais en 2021 le VRS était redevenu la principale cause des IARI (296).

3.2.4. Prédiction de l'évolution des infections à VRS en Europe dans les prochaines années

Le VRS a été longtemps étudié comme une maladie du premier âge. L'arrivée de la pandémie a révélé la fragilité des systèmes de santé et les tensions en termes de ressources matériels et humaines ont enfin contribué à une prise de conscience du vrai fardeau des maladies infectieuses. Une enquête effectuée fin 2021 auprès des professionnels de santé dans 20 pays européens a confirmé la pression non négligeable posée par le VRS sur les services d'urgence et pédiatriques, surtout en période de haute circulation virale (jusqu'à 52,5% plus de passages aux urgences), qui résulte dans une détérioration de la qualité des soins (304). Cela est une raison de plus d'intensifier les recherches sur la compréhension de la pathologie et des populations à risque, sur la prise en charge et surtout sur la prévention et prophylaxie.

Les données sur l'incidence actuelle du VRS sont peu abondantes, mais l'épidémie en Europe semble s'être estompée entre début mars et fin mai 2022 pour une majorité des pays (Allemagne, Bulgarie, Danemark, Finlande, France) (277,305–307). Une petite augmentation des cas a été observée à certains endroits entre début juin et fin juillet (Allemagne, Belgique, Pays-Bas, Royaume Uni) sans dépassement du seuil épidémique (283,308–310).

Pour la saison 2022-2023, en l'absence de nouvelles mesures sanitaires, les projections prédisent une augmentation des taux de positivité jusqu'à 32% par rapport aux années prépandémiques (311). Cette augmentation touchera surtout les enfants âgés de 1 à 5 ans, et pourra créer de nouvelles tensions sur les systèmes de santé qui devront encore faire face aux cas de COVID-19 (312). La saison 2023-2024 pourrait voir un effet opposé : une activité beaucoup plus basse en contraste avec une augmentation des cas sévères (313). Une étude par *Li et al.* publiée en janvier 2022 a suggéré comme raison possible pour ces différences en incidence entre les saisons l'augmentation de la population susceptible par la réduction de l'immunité maternelle suite aux

confinements et aux mesures de distanciation physique imposés depuis plus d'un an, ainsi que la hétérogénéité des pratiques en termes d'ouverture partielle ou totale des écoles (314). Cependant, la circulation du VRS sur l'été 2021 coïncidait plutôt avec une augmentation des déplacements pour les vacances d'été et un relâchement des mesures tels que l'obligation de porter un masque en extérieur ou l'interdiction des événements publics et privés, alors que les écoles avaient réouvert en présentiel depuis plusieurs semaines pour la majorité des pays.

En termes de durée et temporalité, l'activité virale devrait retrouver à partir de la prochaine saison le même rythme observé que dans le passé, avec un mode de circulation hivernal (272). Les modélisations à horizon temporel plus lointain comportent un grand degré d'incertitude, cependant il est estimé qu'entre 2024 et 2027 le VRS retrouvera une circulation presque identique à celle d'avant l'année 2020 (311).

Cependant, ce paysage pourrait être complètement changé par l'arrivée sur le marché des premiers vaccins et des nouveaux anticorps monoclonaux anti-VRS : le nirsevimab serait disponible aussitôt qu'en 2023 et le clesrovimab en 2025 (315). Cela aura un impact non négligeable sur la mortalité du VRS : entre 3 et 5 morts évités pour mille personnes vaccinés (172).

4. Discussion

Le VRS a été identifié pour la première fois au milieu des années 50 (28,29). Depuis, il a été reconnu comme agent étiologique principal des bronchiolites chez les jeunes enfants, et également comme cause d'infections aiguës respiratoires inférieures sévères chez les personnes âgées et/ou fragiles (1,2,74). La plus grosse morbi-mortalité était donc chez les âges extrêmes : soit dans les 2 premières années de vie, puisque ces enfants pouvaient représenter jusqu'à 95% de la population pédiatrique hospitalisée, dont 2 cas sur 10 nécessitaient un passage en soins intensifs; soit après 75 ans, ce groupe d'âge comptant pour 75% des décès attribuables au VRS chez les adultes(36,81,178,228).

Ce travail a permis de dessiner une image plus claire de la saisonnalité des infections à VRS en Europe, de mieux décrire les populations touchées, de visualiser l'évolution de l'épidémiologie pendant les 10 dernières années et de mettre en évidence l'impact des mesures NPI sur la transmission du virus. Cependant, cela reste seulement un aperçu de la réalité, limité par la disponibilité des données publiées en open data, dans des rapports épidémiologiques régionaux et nationaux et des études menées par d'autres scientifiques.

En Europe, avant la pandémie de COVID-19, le VRS circulait presque exclusivement en hiver, avec des pics en décembre ou janvier (183,184). Les facteurs météorologiques et géographiques, ainsi que la co-circulation des autres virus respiratoires comme la grippe, avaient une influence majeure sur les périodes d'activité du virus (182,187,299). Un aspect moins étudié jusqu'à-là était l'impact des activités socio-économiques sur la circulation du VRS, et plus spécifiquement l'impact des périodes de vacances scolaires. La mise en place des mesures d'interventions non-pharmaceutiques à partir de mars 2020 pour la gestion de la pandémie de COVID-19, et surtout l'amélioration de l'hygiène personnelle avec une utilisation accrue du gel hydroalcoolique, le port du masque, l'isolement des personnes symptomatiques et la distanciation physique, a eu un effet significatif sur la circulation de tous les virus respiratoires, dont le VRS (22,23). Ces mesures, associées à la fermeture des crèches et des écoles en automne 2020 et à la limitation des

déplacements, ont résulté dans la suppression de la saison VRS 2020-2021 : seulement quelques cas sporadiques de VRS ont été détectés pendant la saison (268,269). De plus, les hospitalisations et la mortalité ont atteint des niveaux historiquement bas en cette période (256,265). Dans les pays comme l'Allemagne, l'Espagne, ou encore le Royaume Uni, qui ont mis en place des mesures assez strictes sur une période prolongée, la réduction de la circulation du VRS avait atteint jusqu'à 100% dans certaines populations (259,261). A l'opposé, en France, où les écoles ont rouvert en automne 2020, la saison a été seulement décalée de 3 mois (188,264). L'efficacité des mesures NPI a été d'autant plus confirmée par la reprise de la circulation du VRS lorsque celles ci ont été allégées, résultant en une épidémie atypique de VRS en été 2021 (201,270).

L'absence de la circulation du VRS pendant l'hiver 2020-2021 a eu comme résultat très probablement une diminution de l'immunité maternelle et une augmentation de la population susceptible, constituée par des nouveau-nées et des nourrissons qui n'ont pas été au contact avec le virus et n'ont pas développé une immunité spécifique (270). Un argument en faveur de cette hypothèse est le profil des patients qui était légèrement différent en été 2021 et en hiver 2021-2022 par rapport aux saisons prépandémiques : chez les enfants, la proportion des cas positifs dans la tranche d'âge de 2 à 5 ans a augmenté % (191,194,289). Chez les adultes, le groupe d'âge majoritaire est devenu les 45-60 ans, probablement dû au fait que les mesures NPI cherchaient à protéger surtout la population âgée (265). Malgré le fait que les humains sont le seul réservoir du VRS, les mesures mises en place en 2020 n'ont pas suffi pour faire complètement disparaître le virus. La résurgence du VRS en été 2021 a montré que la prédisposition immunitaire pourrait jouer un rôle plus important que les facteurs météorologiques dans le déclenchement des épidémies (297). L'apparition d'une saison décalée n'était finalement pas complètement inattendue, puisqu'elle avait été prédite par *Zheng et al.* et *Lavoie et al.* (270,271).

Aujourd'hui, il est difficile de connaître la vraie incidence du VRS en Europe : le diagnostic clinique est souvent présomptif, basé surtout sur l'âge du patient et la période au quelle l'infection survient, puisque les symptômes ne permettent pas de faire la distinction avec d'autres virus

respiratoires, et les patients symptomatiques sont rarement testés (24). Une autre limite est le fait que les personnes infectées présentant des symptômes légers ne vont pas forcément consulter un médecin et ces cas ne seront pas captés par la surveillance. De même façon, la majorité des études observationnelles avaient inclus des patients qui sont passés dans les services des urgences ou qui ont été hospitalisés pour IARI. Le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des maladies (ECDC) a rapporté un nombre moyen de cas positifs au VRS dans l'Union Européenne de 31 411 par an entre 2014 et 2022, tout âge compris, identifiés par les réseaux de surveillance (sentinelle et non sentinelle) (188). Cela sous-estime largement le vrai nombre d'infections, puisque ces rapports ne sont pas extrapolés à la population entière. L'incidence estimée par *Rudan et al.* était de 851 055 nouveaux cas en 2010-2011 dans la population des enfants de moins de 5 ans (197). D'ailleurs, l'ECDC avait estimé que le VRS provoque en moyenne 213 000 hospitalisations par ans dans cette même population (316). Des résultats plus récemment publiés à partir de l'étude de cohorte RESCEU, ont retrouvé une incidence moyenne de 26,2% chez les enfants de moins d'un an nés entre 2017 et 2020 (317). En se rapportant au bilan démographique publié par l'Eurostat qui avait recensé 4 913 052 enfants âgés de moins d'un an au 1er janvier 2019 en Union Européenne, le nombre des infections au VRS dans ce groupe d'âge pourrait se lever à environ 1 300 000 (318).

La difficulté d'estimer le vrai fardeau du VRS découle partiellement du manque d'un système unique de surveillance à travers l'Europe. La surveillance du VRS est souvent secondaire à celle de la grippe. Pour une meilleure estimation de l'incidence des infections au VRS, une homogénéisation serait nécessaire entre les pratiques des différents pays en termes de période sur laquelle la surveillance est active, la taille de la population couverte, la fréquence et l'exhaustivité des rapports. Ces dernières années, plusieurs institutions ont publié des recommandations pour améliorer et homogénéiser la surveillance du VRS au niveau Européen, ces recommandations restant des suggestions sans aucune obligation pour les pays. Le rapport de l'EHMA, par exemple, avait proposé comme axes d'amélioration la connaissance du virus et des mesures préventives par

les professionnels de santé et par les communautés (surtout au sein des crèches et des écoles), un maintien des NPI le plus longtemps possible, une augmentation des capacités diagnostiques et une standardisation de la prise en charge des infections, ainsi qu'une préparation à l'accès à l'immunisation (304). Des ateliers de travail ont été organisés par l'ECDC en collaboration avec l'Institut national néerlandais pour la santé publique et l'environnement et l'institut danois Statens Serum Institut. Ils ont également produit plusieurs recommandations, tels qu'une homogénéisation des pratiques diagnostiques et des indicateurs rapportés, ainsi qu'une expansion des réseaux de surveillance active (319).

Finalement, le VRS est un virus peu connu par la population générale et dont le fardeau est souvent négligé ; une étude par Lee Mortensen et Harrod-Lui a trouvé que seulement 35% des parents ont une connaissance basique ou bonne du virus, malgré le fait que presque tous les enfants l'aient au moins une fois avant leur deuxième anniversaire (320). Les infections aiguës représentent un poids de plus pour les systèmes de santé, surtout pour les urgences hospitalières et pédiatriques : le rapport de l'EHMA a mis en évidence une occupation des lits pédiatriques par les enfants avec bronchiolite de 61% au pic de la saison 2018-2019 (304). De plus, les effets à long terme sont souvent négligés malgré les connaissances actuelles sur l'implication des infections au VRS dans l'augmentation du risque de développer un asthme (91–93). Le VRS est d'autant moins connu comme facteur étiologique des IARI chez la personne très âgée, malgré une mortalité élevée dans cette population. Cette méconnaissance pourrait venir d'un manque de déclaration continue des infections à VRS, des pratiques inhomogènes sur le territoire européen en termes de surveillance et d'une image incomplète de la vraie ampleur des saisons épidémiques. Cependant, le déclenchement de la pandémie de COVID-19 a permis une prise de conscience sur la pression créée sur les services de santé par les infections virales respiratoires, avec une volonté de nombreux pays d'améliorer la surveillance et de produire des données exploitables pour mieux comprendre le vrai fardeau du VRS (137). Le retour des infections à VRS en 2021 montre que, dans l'impossibilité d'implémenter les NPI sur une longue durée, il est important de développer une

stratégie prophylactique efficace basée sur la vaccination. Actuellement, seulement le palivizumab est autorisé pour la prévention des infections sévères au VRS et seulement dans un cadre restrictif chez une population bien spécifique (117). D'autres anticorps monoclonaux et vaccins sont actuellement en phase de recherche clinique et pourraient être lancés sur le marché dans les 10 ans à venir, ce qui changera forcément la situation épidémiologique. Il serait donc intéressant de suivre l'évolution de l'épidémie de VRS et l'avancement des études cliniques sur des vaccins dans les années à venir afin de mieux définir les leviers possibles en termes de prévention.

5. Conclusion

Le VRS a été identifié comme agent étiologique des infections aiguës respiratoires inférieures, et surtout des bronchiolites, il y a plus de 6 décennies et largement étudié depuis. Son fardeau majeur réside dans les âges extrêmes : les enfants (surtout les nourrissons) et les personnes très âgées ou fragiles. Le VRS est un virus à circulation saisonnière, sous l'influence des facteurs météorologiques et géographiques. En Europe, avant la pandémie de COVID-19, il circulait presque exclusivement en hiver, avec des pics en décembre ou janvier. La mise en place de mesures d'interventions non-pharmaceutiques à partir de mars 2020 pour la gestion de la pandémie a également eu des effets significatifs sur l'épidémie du VRS, avec une réduction presque totale de la circulation du virus en hiver 2020-2021. La résurgence du VRS en été 2021 a montré que la prédisposition immunitaire pourrait jouer un rôle plus important que les facteurs météorologiques dans le déclenchement des épidémies. Ce travail a permis de dessiner une image plus claire de la saisonnalité des infections à VRS en Europe, qui ne reste cependant qu'un aperçu de la réalité, limité par la disponibilité des données.

Finalement, le VRS est un virus peu connu par la population générale et dont le fardeau est souvent négligé, malgré le fait que presque tous les enfants l'aient au moins une fois avant leur deuxième anniversaire et malgré les connaissances actuelles sur son implication dans le développement de l'asthme. Ces effets à long terme représentent un poids de plus pour les systèmes de santé, surtout pour les urgences hospitalières et pédiatriques, particulièrement vrai en ce début d'hiver 2022-2023. Le retour des infections à VRS en 2021 montre que, dans l'impossibilité d'implémenter les NPI sur une longue durée, il est important de développer une stratégie prophylactique efficace basée sur la vaccination.

Bibliographie

1. McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, Stewart DL. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol*. nov 2016;36(11):990-6.
2. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 1 mai 2010;375(9725):1545-55.
3. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 5 févr 2009;360(6):588-98.
4. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther*. sept 2016;5(3):271-98.
5. Harker JA, Yamaguchi Y, Culley FJ, Tregoning JS, Openshaw PJM. Delayed Sequelae of Neonatal Respiratory Syncytial Virus Infection Are Dependent on Cells of the Innate Immune System. *Journal of Virology*. 1 janv 2014;88(1):604-11.
6. Régnier SA, Huels J. Association Between Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Infants and Respiratory Sequelae: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. août 2013;32(8):820-6.
7. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A:S119-126.
8. Kurai D, Natori M, Yamada M, Zheng R, Saito Y, Takahashi H. Occurrence and disease burden of respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens in adults aged ≥ 65 years in community: A prospective cohort study in Japan. *Influenza Other Respir Viruses*. 3 nov 2021;
9. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *The Journal of Infectious Diseases*. 11 avr 2018;217(9):1356-64.
10. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. févr 2003;22(2 Suppl):S21-32.
11. Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, Tamerius J, Simonsen L, Miller MA, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*. 2013;8(2):e54445.
12. Halfhide CP, Flanagan BF, Brearey SP, Hunt JA, Fonceca AM, McNamara PS, et al. Respiratory Syncytial Virus Binds and Undergoes Transcription in Neutrophils From the Blood and Airways of Infants With Severe Bronchiolitis. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 août 2011;204(3):451-8.
13. Otomaru H, Sornillo JBT, Kamigaki T, Bado SLP, Okamoto M, Saito-Obata M, et al. Risk of Transmission and Viral Shedding From the Time of Infection for Respiratory Syncytial Virus in Households. *American Journal of Epidemiology*. 3 juill 2021;kwab181.
14. Kombe IK, Agoti CN, Munywoki PK, Baguelin M, Nokes DJ, Medley GF. Integrating epidemiological and genetic data with different sampling intensities into a dynamic model of respiratory syncytial virus transmission. *Sci Rep*. 14 janv 2021;11(1):1463.

15. Kombe IK, Munywoki PK, Baguelin M, Nokes DJ, Medley GF. Model-based estimates of transmission of respiratory syncytial virus within households. *Epidemics*. juin 2019;27:1-11.
16. Otomaru H, Kamigaki T, Tamaki R, Okamoto M, Alday PP, Tan AG, et al. Transmission of Respiratory Syncytial Virus Among Children Under 5 Years in Households of Rural Communities, the Philippines. *Open Forum Infectious Diseases*. 1 mars 2019;6(3):ofz045.
17. Mahikul W, J White L, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, Sukontamarn P, Chanthavilay P, et al. Modeling household dynamics on Respiratory Syncytial Virus (RSV). *PLoS One*. 2019;14(7):e0219323.
18. Haute Autorité de santé. Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois - Méthode Recommandations pour la pratique clinique [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf
19. Haute Autorité de santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis : palivizumab [Internet]. 2017 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15884_SYNAGIS_QD_INS_Avis2_CT15884.pdf
20. PATH (Program for Appropriate Technology in Health). RSV Vaccine and mAb Snapshot [Internet]. 2022 [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>
21. Heylen E, Neyts J, Jochmans D. Drug candidates and model systems in respiratory syncytial virus antiviral drug discovery. *Biochemical Pharmacology*. mars 2017;127:1-12.
22. Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol*. août 2021;19(8):528-45.
23. Saravanos GL, Hu N, Homaira N, Muscatello DJ, Jaffe A, Bartlett AW, et al. RSV Epidemiology in Australia Before and During COVID-19. *Pediatrics*. 1 févr 2022;149(2):e2021053537.
24. Krause CI. The ABCs of RSV. *The Nurse Practitioner*. sept 2018;43(9):20-6.
25. Kiss G, Holl JM, Williams GM, Alonas E, Vanover D, Lifland AW, et al. Structural Analysis of Respiratory Syncytial Virus Reveals the Position of M2-1 between the Matrix Protein and the Ribonucleoprotein Complex. *Journal of Virology*. 1 juill 2014;88(13):7602-17.
26. Rima B, Collins P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, Lamb RA, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. *Journal of General Virology*. 1 déc 2017;98(12):2912-3.
27. Amarasinghe GK, Ayllón MA, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Blasdel KR, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019. *Arch Virol*. juill 2019;164(7):1967-80.
28. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg*. nov 1957;66(3):281-90.
29. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. *Experimental Biology and Medicine*. 1 juill 1956;92(3):544-9.
30. Lambert DM, Pons MW, Mbuy GN, Dorsch-Hasler K. Nucleic acids of respiratory syncytial virus. *J Virol*. déc 1980;36(3):837-46.

31. Huang YT, Wertz GW. The genome of respiratory syncytial virus is a negative-stranded RNA that codes for at least seven mRNA species. *J Virol.* juill 1982;43(1):150-7.
32. Elango N, Venkatesan S. Amino acid sequence of human respiratory syncytial virus nucleocapsid protein. *Nucleic Acids Res.* 10 sept 1983;11(17):5941-51.
33. Collins PL, Anderson K, Langer SJ, Wertz GW. Correct sequence for the major nucleocapsid protein mRNA of respiratory syncytial virus. *Virology.* 15 oct 1985;146(1):69-77.
34. NCBI. Respiratory syncytial virus, complete genome [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_001803.1
35. World Health Organization. RSV Vaccine Research and Development Technology Roadmap. Priority activities for development, testing, licensure and global use of RSV vaccines, with a specific focus on the medical need for young children in low- and middle-income countries. [Internet]. Geneva; 2017 [cité 12 févr 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258706/WHO-IVB-17.12-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
36. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* déc 2013;45(3):331-79.
37. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci.* 2021;17(14):4073-91.
38. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev.* janv 2017;30(1):277-319.
39. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, éditeurs. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 2 p.
40. Moriceau J. Étude moléculaire du gène G complet du virus respiratoire syncytial humain (HRSV) groupe A circulant en Normandie : quinze ans d'évolution [Internet]. Sciences pharmaceutiques; 2019. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02439147/document>
41. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:3-38.
42. Kuo L, Fearn R, Collins PL. Analysis of the gene start and gene end signals of human respiratory syncytial virus: quasi-templated initiation at position 1 of the encoded mRNA. *J Virol.* juill 1997;71(7):4944-53.
43. Coultas JA, Smyth R, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax.* oct 2019;74(10):986-93.
44. Ren L, Xiao Q, Zhou L, Xia Q, Liu E. Molecular characterization of human respiratory syncytial virus subtype B: A novel genotype of subtype B circulating in China: A Novel Genotype of HRSV-B in China. *J Med Virol.* janv 2015;87(1):1-9.
45. Ma Y, Jiang H, Wan Z, Li S, Li Y, Wang W, et al. Evolutionary dynamics of group A and B respiratory syncytial virus in China, 2009-2018. *Arch Virol.* sept 2021;166(9):2407-18.
46. Pandya MC, Callahan SM, Savchenko KG, Stobart CC. A Contemporary View of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Biology and Strain-Specific Differences. *Pathogens.* 21 mai 2019;8(2):E67.

47. Muñoz-Escalante JC, Comas-García A, Bernal-Silva S, Robles-Espinoza CD, Gómez-Leal G, Noyola DE. Respiratory syncytial virus A genotype classification based on systematic intergenotypic and intragenotypic sequence analysis. *Sci Rep.* déc 2019;9(1):20097.
48. Muñoz-Escalante JC, Comas-García A, Bernal-Silva S, Noyola DE. Respiratory syncytial virus B sequence analysis reveals a novel early genotype. *Sci Rep.* déc 2021;11(1):3452.
49. Hause AM, Henke DM, Avadhanula V, Shaw CA, Tapia LI, Piedra PA. Sequence variability of the respiratory syncytial virus (RSV) fusion gene among contemporary and historical genotypes of RSV/A and RSV/B. *Tregoning JS, éditeur. PLoS ONE.* 17 avr 2017;12(4):e0175792.
50. Trento A, Ábrego L, Rodriguez-Fernandez R, González-Sánchez MI, González-Martínez F, Delfraro A, et al. Conservation of G-Protein Epitopes in Respiratory Syncytial Virus (Group A) Despite Broad Genetic Diversity: Is Antibody Selection Involved in Virus Evolution? *Lyles DS, éditeur. J Virol.* août 2015;89(15):7776-85.
51. Dapat IC, Shobugawa Y, Sano Y, Saito R, Sasaki A, Suzuki Y, et al. New Genotypes within Respiratory Syncytial Virus Group B Genotype BA in Niigata, Japan. *J Clin Microbiol.* sept 2010;48(9):3423-7.
52. Baek YH, Choi EH, Song MS, Pascua PNQ, Kwon H il, Park SJ, et al. Prevalence and genetic characterization of respiratory syncytial virus (RSV) in hospitalized children in Korea. *Arch Virol.* juin 2012;157(6):1039-50.
53. Trento A, Casas I, Calderón A, Garcia-Garcia ML, Calvo C, Perez-Breña P, et al. Ten Years of Global Evolution of the Human Respiratory Syncytial Virus BA Genotype with a 60-Nucleotide Duplication in the G Protein Gene. *J Virol.* août 2010;84(15):7500-12.
54. Tabor DE, Fernandes F, Langedijk AC, Wilkins D, Lebbink RJ, Tovchigrechko A, et al. Global Molecular Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus from the 2017–2018 INFORM-RSV Study. *Tang YW, éditeur. J Clin Microbiol.* 17 déc 2020;59(1):e01828-20.
55. Jia R, Lu L, Su L, Lin Z, Gao D, Lv H, et al. Resurgence of Respiratory Syncytial Virus Infection During COVID-19 Pandemic Among Children in Shanghai, China. *Front Microbiol.* 2022;13:938372.
56. Zhang RF, Jin Y, Xie ZP, Liu N, Yan KL, Gao HC, et al. Human Respiratory Syncytial Virus in Children with Acute Respiratory Tract Infections in China. *J Clin Microbiol.* nov 2010;48(11):4193-9.
57. Yu J, Liu C, Xiao Y, Xiang Z, Zhou H, Chen L, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality, Beijing, China, 2007–2015. *Emerg Infect Dis.* juin 2019;25(6):1127-35.
58. Vandini S, Biagi C, Lanari M. Respiratory Syncytial Virus: The Influence of Serotype and Genotype Variability on Clinical Course of Infection. *IJMS.* 6 août 2017;18(8):1717.
59. Agoti CN, Otieno JR, Munywoki PK, Mwihuri AG, Cane PA, Nokes DJ, et al. Local Evolutionary Patterns of Human Respiratory Syncytial Virus Derived from Whole-Genome Sequencing. *Perlman S, éditeur. J Virol.* avr 2015;89(7):3444-54.
60. Imaz MS, Sequeira MD, Videla C, Veronessi I, Cociglio R, Zerbini E, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of respiratory syncytial virus subgroups A and B infections in Santa Fe, Argentina. *J Med Virol.* mai 2000;61(1):76-80.
61. Liu W, Chen D, Tan W, Xu D, Qiu S, Zeng Z, et al. Epidemiology and Clinical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Subgroups A and B Detected with Multiplex Real-Time PCR. *Ito K, éditeur. PLoS ONE.* 20 oct 2016;11(10):e0165108.

62. Johnson TR, Graham BS. Contribution of respiratory syncytial virus G antigenicity to vaccine-enhanced illness and the implications for severe disease during primary respiratory syncytial virus infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. janv 2004;23(1):S46-57.
63. Schobel SA, Stucker KM, Moore ML, Anderson LJ, Larkin EK, Shankar J, et al. Respiratory Syncytial Virus whole-genome sequencing identifies convergent evolution of sequence duplication in the C-terminus of the G gene. *Sci Rep*. mai 2016;6(1):26311.
64. Taylor G. Animal models of respiratory syncytial virus infection. *Vaccine*. 11 janv 2017;35(3):469-80.
65. Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther*. mars 2021;10(Suppl 1):5-16.
66. Topley WWC, Wilson GS, Miles A, Parker MT. Topley and Wilson's Principles of bacteriology, virology, and immunity. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
67. Gower TL, Pastey MK, Peeples ME, Collins PL, McCurdy LH, Hart TK, et al. RhoA signaling is required for respiratory syncytial virus-induced syncytium formation and filamentous virion morphology. *J Virol*. mai 2005;79(9):5326-36.
68. Kolokoltsov AA, Deniger D, Fleming EH, Roberts NJ, Karpilow JM, Davey RA. Small interfering RNA profiling reveals key role of clathrin-mediated endocytosis and early endosome formation for infection by respiratory syncytial virus. *J Virol*. juill 2007;81(14):7786-800.
69. Fearn R, Deval J. New antiviral approaches for respiratory syncytial virus and other mononegaviruses: Inhibiting the RNA polymerase. *Antiviral Research*. oct 2016;134:63-76.
70. DeVincenzo JP, Wilkinson T, Vaishnav A, Cehelsky J, Meyers R, Nochur S, et al. Viral load drives disease in humans experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2010;182(10):1305-14.
71. El Saleeby CM, Bush AJ, Harrison LM, Aitken JA, Devincenzo JP. Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *J Infect Dis*. 1 oct 2011;204(7):996-1002.
72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV) [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/rsv/>
73. Geis S, Prifert C, Weissbrich B, Lehnert N, Egerer G, Eisenbach C, et al. Molecular characterization of a respiratory syncytial virus outbreak in a hematology unit in Heidelberg, Germany. *J Clin Microbiol*. janv 2013;51(1):155-62.
74. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A:S119-126.
75. Lambert L, Sagfors AM, Openshaw PJM, Culley FJ. Immunity to RSV in Early-Life. *Front Immunol*. 2014;5:466.
76. Hacimustafaoglu M. The progression of maternal RSV antibodies in the offspring. *Archives of Disease in Childhood*. 1 janv 2004;89(1):52-3.
77. Efsthathiou C, Abidi SH, Harker J, Stevenson NJ. Revisiting respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics. *Cell Mol Life Sci*. déc 2020;77(24):5045-58.
78. Ascough S, Paterson S, Chiu C. Induction and Subversion of Human Protective Immunity: Contrasting Influenza and Respiratory Syncytial Virus. *Front Immunol*. 2 mars 2018;9:323.

79. Knudson CJ, Hartwig SM, Meyerholz DK, Varga SM. RSV Vaccine-Enhanced Disease Is Orchestrated by the Combined Actions of Distinct CD4 T Cell Subsets. Thomas PG, éditeur. PLoS Pathog. 13 mars 2015;11(3):e1004757.
80. Shafique M, Wilschut J, de Haan A. Induction of mucosal and systemic immunity against respiratory syncytial virus by inactivated virus supplemented with TLR9 and NOD2 ligands. Vaccine. janv 2012;30(3):597-606.
81. Cattoir L, Vankeerberghen A, Boel A, Van Vaerenbergh K, De Beenhouwer H. Epidemiology of RSV and hMPV in Belgium: a 10-year follow-up. Acta Clin Belg. août 2019;74(4):229-35.
82. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. Clin Microbiol Rev. janv 2010;23(1):74-98.
83. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection--a systematic review. Crit Care. 2006;10(4):R107.
84. Sommer C. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. TOMICROJ. 30 déc 2011;5(1):144-54.
85. Proesmans M, Rector A, Keyaerts E, Vandendijck Y, Vermeulen F, Sauer K, et al. Risk factors for disease severity and increased medical resource utilization in respiratory syncytial virus (+) hospitalized children: A descriptive study conducted in four Belgian hospitals. PLoS One. 2022;17(6):e0268532.
86. Schubert L, Steininger J, Lötsch F, Herdina AN, Redlberger-Fritz M, Tobudic S, et al. Surveillance of respiratory syncytial virus infections in adults, Austria, 2017 to 2019. Sci Rep. déc 2021;11(1):8939.
87. Uusitupa E, Waris M, Heikkinen T. Association of Viral Load With Disease Severity in Outpatient Children With Respiratory Syncytial Virus Infection. J Infect Dis. 29 juin 2020;222(2):298-304.
88. van Summeren JJGT, Rizzo C, Hooiveld M, Korevaar JC, Hendriksen JMT, Dückers MLA, et al. Evaluation of a standardised protocol to measure the disease burden of respiratory syncytial virus infection in young children in primary care. BMC Infect Dis. 26 juill 2021;21(1):705.
89. Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, Butler C, Ravanfar B, Rutter H, et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. Eur Respir J. avr 2021;57(4):2002688.
90. Eiland LS. Respiratory Syncytial Virus: Diagnosis, Treatment and Prevention. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. 1 janv 2009;14(2):75-85.
91. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. Semin Immunopathol. févr 2020;42(1):61-74.
92. Bergroth E, Aakula M, Elenius V, Remes S, Piippo-Savolainen E, Korppi M, et al. Rhinovirus Type in Severe Bronchiolitis and the Development of Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. févr 2020;8(2):588-595.e4.
93. Kalina WV, Gershwin LJ. Progress in defining the role of RSV in allergy and asthma: from clinical observations to animal models. Clin Dev Immunol. juin 2004;11(2):113-9.
94. Priante E, Cavicchiolo ME, Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae. Minerva Pediatr. déc 2018;70(6):623-33.

95. European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the clinical evaluation of medicinal products indicated for the prophylaxis or treatment of respiratory syncytial virus (RSV) disease [Internet]. 2018 [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-indicated-prophylaxis-treatment-respiratory_en.pdf
96. Committee for Medicinal Products for Human Use. Ribavirin Mylan, Résumé des caractéristiques du produit : Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des Autorisations de Mise sur le Marché [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ribavirin-mylan-epar-product-information_fr.pdf
97. Chemaly RF, Dadwal SS, Bergeron A, Ljungman P, Kim YJ, Cheng GS, et al. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Presatovir for the Treatment of Respiratory Syncytial Virus Upper Respiratory Tract Infection in Hematopoietic-Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 31 déc 2020;71(11):2777-86.
98. Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief History and Characterization of Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease. Papasian CJ, éditeur. *Clin Vaccine Immunol*. mars 2016;23(3):189-95.
99. Guvenel AK, Chiu C, Openshaw PJ. Current concepts and progress in RSV vaccine development. *Expert Review of Vaccines*. mars 2014;13(3):333-44.
100. Rudraraju R, Jones B, Sealy R, Surman S, Hurwitz J. Respiratory Syncytial Virus: Current Progress in Vaccine Development. *Viruses*. 5 févr 2013;5(2):577-94.
101. Anderson LJ. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Seminars in Immunology*. avr 2013;25(2):160-71.
102. Larkin HD. Maternal RSV Vaccine Could Protect Infants, Interim Analysis Suggests. *JAMA*. 14 juin 2022;327(22):2182.
103. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med*. 30 juill 2020;383(5):426-39.
104. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med*. 28 avr 2022;386(17):1615-26.
105. Schwarz TF, Johnson C, Grigat C, Apter D, Csonka P, Lindblad N, et al. Three Dose Levels of a Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccine Candidate Are Well Tolerated and Immunogenic in a Randomized Trial in Nonpregnant Women. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 juin 2022;225(12):2067-76.
106. Pfizer Inc. Pfizer Announces Positive Top-Line Data from Phase 3 Trial of Older Adults for its Bivalent Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine Candidate [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-data-phase-3-trial-older>
107. Gunatilaka A, Giles ML. Maternal RSV vaccine development. Where to from here? *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2 nov 2021;17(11):4542-8.
108. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, Jafri HS, Griffin MP, Bellamy T, et al. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American

- infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. déc 2015;15(12):1398-408.
109. Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus in High-Risk Children: A Noninferiority Trial. *Pediatrics*. 1 janv 2010;125(1):e35-51.
 110. AstraZeneca. AstraZeneca discontinues development of motavizumab for RSV prophylaxis indication [Internet]. 2010 [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2010/AstraZeneca-discontinues-motavizumab-RSV-21122010.html#!>
 111. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 3 mars 2022;386(9):837-46.
 112. Qiu X, Xu S, Lu Y, Luo Z, Yan Y, Wang C, et al. Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV). *Cytokine & Growth Factor Reviews*. oct 2022;S1359610122000764.
 113. Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, Peebles ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. juill 2020;125(1):36-46.
 114. Clinical Trials.org. Clinical Trials : Active RSV vaccine trials [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vaccine&cond=Respiratory+Syncytial+Virus+Infections&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&age_v=&gndr=&type=&rslt=
 115. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *The Lancet Infectious Diseases*. août 2022;S1473309922002912.
 116. Kalergis AM, Soto JA, Gálvez NMS, Andrade CA, Fernandez A, Bohmwald K, et al. Pharmacological management of human respiratory syncytial virus infection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 11 déc 2020;21(18):2293-303.
 117. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. 1 sept 1998;102(3):531-7.
 118. European Medicines Agency. Synagis (palivizumab) - Summary of product characteristics [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf
 119. Anonymous. Palivizumab: new indication. Moderate reduction in hospitalisation rate. *Prescrire Int*. déc 2004;13(74):213-6.
 120. European Commission. 2009/312/EC: Commission Decision of 2 April 2009 amending Decision 2000/96/EC as regards dedicated surveillance networks for communicable diseases (notified under document number C(2009) 2351) (Text with EEA relevance) [Internet]. JOL_2009_091_R_0027_01 avr 2, 2009. Disponible sur: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/edc32190-cc32-4a6d-80c8-4f5aecd98a60/language-en/format-PDFA1A>

121. Pebody R, Moyes J, Hirve S, Campbell H, Jackson S, Moen A, et al. Approaches to use the WHO respiratory syncytial virus surveillance platform to estimate disease burden. *Influenza Other Respi Viruses*. nov 2020;14(6):615-21.
122. World Health Organization. Meeting report WHO Informal Consultation on Surveillance of RSV on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) platform, 25–27 March 2015, Starling Hotel & Conference Centre, Geneva, Switzerland [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/200762/WHO_HSE_PED_GIP_RSV_2015.01_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
123. World Health Organization. WHO Technical Meeting on Piloting RSV Surveillance based on the Global Influenza Surveillance and Response System, 28-30 June 2016, InterContinental Hotel, Geneva, Switzerland [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <file:///C:/Users/omihailescu/Downloads/WHO-OHE-PED-GIP-2016.6-eng.pdf>
124. World Health Organization. Global Influenza Programme: Respiratory Syncytial Virus Surveillance [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/global-respiratory-syncytial-virus-surveillance>
125. Netherlands Institute for Health Services Research (Nivel). European Influenza Surveillance Scheme. Annual report: 2000-2001 influenza season [Internet]. Utrecht, the Netherlands: EISS; 2001 déc [cité 22 août 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_projects/1999/com_diseases/fp_commdis_1999_frep_16_en.pdf
126. European Commission. EUROSENTINEL - Objective (Fact Sheet) [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: https://cordis.europa.eu/project/id/MR4*0063
127. European Centre for Disease Prevention and Control. European Influenza Surveillance Network (EISN) [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn>
128. NIVEL. RSV ComNet [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.nivel.nl/en/RSVComNet>
129. Meerhoff TJ, Fleming D, Smith A, Mosnier A, van Gageldonk-Lafeber AB, Paget WJ, et al. Surveillance recommendations based on an exploratory analysis of respiratory syncytial virus reports derived from the European Influenza Surveillance System. *BMC Infect Dis*. 9 août 2006;6:128.
130. Meerhoff TJ, Mosnier A, Schellevis F, Paget WJ, EISS RSV Task Group. Progress in the surveillance of respiratory syncytial virus (RSV) in Europe: 2001-2008. *Euro Surveill*. 8 oct 2009;14(40):19346.
131. European Centre for Disease Prevention and Control. Facts about Influenza surveillance: Sentinel surveillance [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/surveillance-and-disease-data/facts-sentinel-surveillance>
132. Mantey K, Mosnier A, Paget WJ. Surveillance de la grippe dans les pays membres du réseau européen EISS d'octobre 2000 à avril 2001. *Euro Surveill* [Internet]. 2001;6(9):pii=319. Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/esm.06.09.00319-fr>
133. Innovative Medicines Initiative. Europe's Partnership for Health - Projects and results: RESCEU [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/resceu>

134. RESCEU. Respiratory Syncytial virus Consortium in Europe - Objectives [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://resc-eu.org/project/objectives/>
135. LNS. Diagnostic et surveillance de l'épidémie saisonnière de la grippe au Luxembourg [Internet]. 2020 [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.science.lu/fr/virus-grippe/diagnostic-surveillance-lepidemie-saisonniere-grippe-luxembourg>
136. Istituto Superiore di Sanità. Stagione influenzale 2020-2021: il "Protocollo operativo Influnet & CovidNet" [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/protocollo-influnet-2020>
137. European Centre for Disease Prevention and Control. Survey on the implementation of integrated surveillance of respiratory viruses with pandemic potential [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Integrated_respiratory_surveillance_survey_results-2022.pdf
138. World Health Organization. WHO Regional Office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf
139. WHO. GISRS sentinel surveillance for COVID-19 - FAQ [Internet]. 2020 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: WHO/2019-nCoV/influenza/FAQ/2020.1
140. Losos JZ. Routine and sentinel surveillance methods. Eastern Mediterranean Health Journal [Internet]. 1996; Disponible sur: <https://www.emro.who.int/emhj-volume-2-1996/volume-2-issue-1/article6.html>
141. Meci A, Du Breuil F, Vilcu A. The Sentiworld project: global mapping of sentinel surveillance networks in general practice. BMC Prim Care 23, 173. 2022;
142. Mollers M, Barnadas C, Broberg EK, Penttinen P, Teirlinck AC, Fischer TK, et al. Current practices for respiratory syncytial virus surveillance across the EU/EEA Member States, 2017. Euro Surveill. oct 2019;24(40).
143. Buda S, Dürrwald R, Biere B, Buchholz U, Tolksdorf K, Schilling J, et al. Influenza-Wochenbericht [Internet]. Robert Koch-Institut; 2021 mai [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://edoc.rki.de/handle/176904/8214>
144. WHO Regional Office for Europe and European Centre for Disease Prevention and Control. Respiratory viruses surveillance country, territory and area profiles, 2021 [Internet]. 2022 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352183/WHO-EURO-2022-4760-44523-63025-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
145. Bossuyt N, Bustos Sierra N, Thomas I, Barbezange C, Van Cauteren D, Vermeulen M. Surveillance of influenza-like illness in season 2018-2019. 2020; Disponible sur: <https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx>
146. Nielsen J, Krause TG, Mølbak K. Influenza-associated mortality determined from all-cause mortality, Denmark 2010/11-2016/17: The FluMOMO model. Influenza Other Respi Viruses. sept 2018;12(5):591-604.
147. Jané M, Martínez A, Ciruela P, Mosquera M, Martínez MJ, Basile L, et al. Surveillance of SARS-CoV-2 virus circulation using Acute Respiratory Infections sentinel system of Catalonia (PIDIRAC) during the 2019-2020 season: A retrospective observational study. PLoS One. 2022;17(3):e0264949.

148. Mokogwu, Damilola, Hamilton, Mark, Mutch, Heather, Harvey, Ciaran, Rose, Angela MC, Young, Johanna, et al. -MOVE-COVID-19 European hospital surveillance: Fifth surveillance bulletin [Internet]. Zenodo; 2021 oct [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://zenodo.org/record/5105428>
149. Réseau Sentinelles. Le réseau Sentinelles - Présentation [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sentiweb.fr/france/en/?page=presentation>
150. Flahault A, Blanchon T, Dorléans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ. Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. *Stat Methods Med Res.* oct 2006;15(5):413-21.
151. Hoang U, Button E, Armstrong M, Okusi C, Ellis J, Zambon M, et al. Assessing the Clinical and Socioeconomic Burden of Respiratory Syncytial Virus in Children Aged Under 5 Years in Primary Care: Protocol for a Prospective Cohort Study in England and Report on the Adaptations of the Study to the COVID-19 Pandemic. *JMIR Res Protoc.* 25 août 2022;11(8):e38026.
152. Du Breuil F. Cartographie mondiale des réseaux de surveillance de type sentinelle en médecine générale [Internet]. 2017 [cité 12 août 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01721204/document>
153. SPKC. EPIDEMIOLOĢIJAS BIĻĒTENS - Gripa un citas elpceļu infekcijas 2021.–2022. gada sezonā [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Report No.: 29 (1790). Disponible sur: <https://www.spkc.gov.lv/lv/media/17363/download>
154. Donker GA. NIVEL Primary Care Database - Sentinel Practices 2015 [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Peilstations_2015_Engel.pdf?
155. Cieślak K, Kowalczyk D, Szymański K, Brydak LB. The Sentinel System as the Main Influenza Surveillance Tool. *Adv Exp Med Biol.* 2017;980:37-43.
156. Rodrigues AP, Batista I, Uva MS, Silva S. Médicos-Sentinela: o que se fez em 2015. 2016 [cité 13 sept 2022]; Disponible sur: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.27567.33445>
157. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Notas Metodológicas: Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/12/MetodologiaBVEG_21-22.pdf
158. Deckers JG, Paget WJ, Schellevis FG, Fleming DM. European primary care surveillance networks: their structure and operation. *Family Practice.* 1 avr 2006;23(2):151-8.
159. Li Y, Wang X, Broberg EK, Campbell H, Nair H, European RSV Surveillance Network. Seasonality of respiratory syncytial virus and its association with meteorological factors in 13 European countries, week 40 2010 to week 39 2019. *Eurosurveillance* [Internet]. 21 avr 2022 [cité 13 sept 2022];27(16). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.16.2100619>
160. Adlhoch C, ECDC. Comparison of virus detections reported as sentinel or non-sentinel by EU/EEA countries. oint WHO/Euro & ECDC Annual Influenza Surveillance Meeting; 2014 juin 1; Vienna, Austria.
161. the EISS RSV Task Group, Meerhoff TJ, Fleming D, Smith A, Mosnier A, van Gageldonk-Lafeber AB, et al. Surveillance recommendations based on an exploratory analysis of respiratory syncytial virus reports derived from the European Influenza Surveillance System. *BMC Infect Dis.* déc 2006;6(1):128.

162. ECDC. WORKSHOP ON BURDEN OF RSV DISEASE IN EUROPE - ECDC Expert Consultation Meeting, Stockholm [Internet]. 2015 [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/press/events/Documents/Meeting%20report%20ECDC%20RSV%20surv%20and%20burden%20of%20disease%20workshop%2023-24%20Nov.pdf>
163. Denny FW, Collier AM, Henderson FW, Clyde WA. The epidemiology of bronchiolitis. *Pediatr Res.* mars 1977;11(3 Pt 2):234-6.
164. INRS. Bronchiolite à VRS - Fiche descriptive [Internet]. 2015 [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Bronchiolite%20%C3%A0%20VRS
165. Suh M, Movva N, Jiang X, Bylsma LC, Reichert H, Fryzek JP, et al. Respiratory Syncytial Virus Is the Leading Cause of United States Infant Hospitalizations, 2009–2019: A Study of the National (Nationwide) Inpatient Sample. *The Journal of Infectious Diseases.* 15 août 2022;226(Supplement_2):S154-63.
166. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Mertsola J, Waris M, et al. Respiratory syncytial virus infections in children 0-24 months of age in the community. *J Infect.* janv 2020;80(1):69-75.
167. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* avr 2017;52(4):556-69.
168. Verwey C, Nunes MC. RSV lower respiratory tract infection and lung health in the first 2 years of life. *The Lancet Global Health.* oct 2020;8(10):e1247-8.
169. Geoghegan S, Erviti A, Caballero MT, Vallone F, Zanone SM, Losada JV, et al. Mortality due to Respiratory Syncytial Virus. Burden and Risk Factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2017;195(1):96-103.
170. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2 sept 2017;390(10098):946-58.
171. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, Madhi SA, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health.* oct 2017;5(10):e984-91.
172. Mazur NI, Löwensteyn YN, Willemsen JE, Gill CJ, Forman L, Mwananyanda LM, et al. Global Respiratory Syncytial Virus-Related Infant Community Deaths. *Clin Infect Dis.* 2 sept 2021;73(Suppl_3):S229-37.
173. Cohen C, Zar HJ. Deaths from RSV in young infants—the hidden community burden. *The Lancet Global Health.* févr 2022;10(2):e169-70.
174. Blau DM, Baillie VL, Els T, Mahtab S, Mutevedzi P, Keita AM, et al. Deaths Attributed to Respiratory Syncytial Virus in Young Children in High-Mortality Rate Settings: Report from Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS). *Clin Infect Dis.* 2 sept 2021;73(Suppl_3):S218-28.

175. Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, Vo PG, Mitchell I, Bradt P, et al. The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Respir Rev.* janv 2013;13 Suppl 2:S1-8.
176. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, et al. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 7 oct 2020;222(Suppl 7):S577-83.
177. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med.* 28 avr 2005;352(17):1749-59.
178. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 8 janv 2003;289(2):179-86.
179. Staadegaard L, Caini S, Wangchuk S, Thapa B, Almeida WAF, Carvalho FC, et al. Defining the seasonality of respiratory syncytial virus around the world: National and subnational surveillance data from 12 countries. *Influenza Resp Viruses.* nov 2021;15(6):732-41.
180. du Prel JB, Puppe W, Gröndahl B, Knuf M, Weigl JAI, Schaaff F, et al. Are meteorological parameters associated with acute respiratory tract infections? *Clin Infect Dis.* 15 sept 2009;49(6):861-8.
181. Tang JW, Loh TP. Correlations between climate factors and incidence--a contributor to RSV seasonality. *Rev Med Virol.* janv 2014;24(1):15-34.
182. Li Y, Reeves RM, Wang X, Bassat Q, Brooks WA, Cohen C, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *The Lancet Global Health.* août 2019;7(8):e1031-45.
183. Cangiano G, Nenna R, Frassanito A, Evangelisti M, Nicolai A, Scagnolari C, et al. Bronchiolitis: Analysis of 10 consecutive epidemic seasons: 10 Years of Bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* déc 2016;51(12):1330-5.
184. Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, Pierangeli A, Leonardi S, Scagnolari C, et al. Acute bronchiolitis: Influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J Med Virol.* avr 2018;90(4):631-8.
185. Wrotek A, Czajkowska M, Jackowska T. Seasonality of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization. In: Pokorski M, éditeur. *Health and Medicine* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 31 août 2022]. p. 93-100. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1279). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/5584_2020_503
186. Servia-Dopazo M, Purriños-Hermida MJ, Pérez S, García J, Malvar-Pintos A, en nombre del Grupo del Sistema de Vigilancia Microbiológica de la Gripe en Galicia, et al. [Usefulness of the microbiological surveillance of respiratory syncytial virus in Galicia (Spain): 2008-2017]. *Gac Sanit.* oct 2020;34(5):474-9.
187. Lam TT, Tang JW, Lai FY, Zaraket H, Dbaibo G, Bialasiewicz S, et al. Comparative global epidemiology of influenza, respiratory syncytial and parainfluenza viruses, 2010-2015. *J Infect.* oct 2019;79(4):373-82.
188. ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

189. Míguez A, Iftimi A, Montes F. Temporal association between the influenza virus and respiratory syncytial virus (RSV): RSV as a predictor of seasonal influenza. *Epidemiol Infect.* sept 2016;144(12):2621-32.
190. Aldridge RW, Hayward AC, Field N, Warren-Gash C, Smith C, Pebody R, et al. Are School Absences Correlated with Influenza Surveillance Data in England? Results from Decipher My Data-A Research Project Conducted through Scientific Engagement with Schools. *PLoS One.* 2016;11(3):e0146964.
191. Cai W, Dürrwald R, Biere B, Schweiger B, Haas W, Wolff T, et al. Determination of respiratory syncytial virus epidemic seasons by using 95% confidence interval of positivity rates, 2011–2021, Germany. *Influenza Resp Viruses.* sept 2022;16(5):854-7.
192. Avolio M, Venturini S, De Rosa R, Crapis M, Basaglia G. Epidemiology of respiratory virus before and during COVID-19 pandemic. *Infez Med.* 2022;30(1):104-8.
193. Hogan AB, Glass K, Moore HC, Anderssen RS. Exploring the dynamics of respiratory syncytial virus (RSV) transmission in children. *Theor Popul Biol.* août 2016;110:78-85.
194. Weigl J a. I, Puppe W, Schmitt HJ. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection.* août 2002;30(4):186-92.
195. Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R, Warburton F, Ellis J, Pebody RG. Estimating the burden of respiratory syncytial virus (RSV) on respiratory hospital admissions in children less than five years of age in England, 2007-2012. *Influenza Other Respir Viruses.* mars 2017;11(2):122-9.
196. Tabatabai J, Ihling CM, Rehbein RM, Schnee SV, Hoos J, Pfeil J, et al. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus in hospitalised children in Heidelberg, Southern Germany, 2014–2017. *Infection, Genetics and Evolution.* mars 2022;98:105209.
197. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health.* juin 2013;3(1):010401.
198. García-Arroyo L, Prim N, Del Cuerpo M, Marín P, Roig MC, Esteban M, et al. Prevalence and seasonality of viral respiratory infections in a temperate climate region: A 24-year study (1997-2020). *Influenza Other Respir Viruses.* juill 2022;16(4):756-66.
199. Coma E, Vila J, Méndez-Boo L, Antón A, Mora N, Fina F, et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Young Children Presenting to Primary Care in Catalonia During the COVID-19 Pandemic. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 23 févr 2022;11(2):69-72.
200. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases.* sept 2022;S1473309922005254.
201. Taylor S, Taylor RJ, Lustig RL, Schuck-Paim C, Haguinet F, Webb DJ, et al. Modelling estimates of the burden of respiratory syncytial virus infection in children in the UK. *BMJ Open.* 2 juin 2016;6(6):e009337.
202. Linssen RS, Teirlinck AC, van Boven M, Biarent D, Stona L, Amigoni A, et al. Increasing burden of viral bronchiolitis in the pediatric intensive care unit; an observational study. *Journal of Critical Care.* avr 2022;68:165-8.

203. Bermúdez Barrezueta L, Matías Del Pozo V, López-Casillas P, Brezmes Raposo M, Gutiérrez Zamorano M, Pino Vázquez M de la A. Variation in the seasonality of the respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic. *Infection*. août 2022;50(4):1001-5.
204. Meenaghan S, Breatnach C, Smith H. Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Admissions. *Ir Med J*. 16 janv 2020;113(1):9.
205. Barbati F, Moriondo M, Pisano L, Calistri E, Lodi L, Ricci S, et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization Over a 5-Year Period in Italy: Evaluation of Seasonality and Age Distribution Before Vaccine Introduction. *Vaccines*. 4 janv 2020;8(1):15.
206. Guitart C, Bobillo-Perez S, Alexandre C, Armero G, Launes C, Cambra FJ, et al. Bronchiolitis, epidemiological changes during the SARS-CoV-2 pandemic. *BMC Infect Dis*. 24 janv 2022;22(1):84.
207. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. oct 2003;131(2):867-72.
208. Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis*. 2 août 2021;21(1):730.
209. Kramer R, Duclos A, VRS study group in Lyon, Lina B, Casalegno JS. Cost and burden of RSV related hospitalisation from 2012 to 2017 in the first year of life in Lyon, France. *Vaccine*. 29 oct 2018;36(45):6591-3.
210. Forster J, Ihorst G, Rieger CHL, Stephan V, Frank HD, Gurth H, et al. Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr*. déc 2004;163(12):709-16.
211. Reeves RM, van Wijhe M, Tong S, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions in Children Younger Than 5 Years in 7 European Countries Using Routinely Collected Datasets. *The Journal of Infectious Diseases*. 7 oct 2020;222(Supplement_7):S599-605.
212. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and Socioeconomic Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *J Infect Dis*. 1 janv 2017;215(1):17-23.
213. Tabatabai J, Prifert C, Pfeil J, Grulich-Henn J, Schnitzler P. Novel respiratory syncytial virus (RSV) genotype ON1 predominates in Germany during winter season 2012-13. *PLoS One*. 2014;9(10):e109191.
214. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One*. 2014;9(2):e89186.
215. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. juin 2018;177(6):913-20.
216. Loconsole D, Centrone F, Rizzo C, Caselli D, Orlandi A, Cardinale F, et al. Out-of-Season Epidemic of Respiratory Syncytial Virus during the COVID-19 Pandemic: The High Burden of Child Hospitalization in an Academic Hospital in Southern Italy in 2021. *Children*. 8 juin 2022;9(6):848.
217. Gasparini R, Durando P, Ansaldi F, Sticchi L, Banfi F, Amicizia D, et al. Influenza and respiratory syncytial virus in infants and children: relationship with attendance at a paediatric emergency unit

- and characteristics of the circulating strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 21 août 2007;26(9):619-28.
218. Backman K, Ollikainen H, Piippo-Savolainen E, Nuolivirta K, Korppi M. Asthma and lung function in adulthood after a viral wheezing episode in early childhood. *Clin Exp Allergy*. févr 2018;48(2):138-46.
 219. Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez-Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):693-8.
 220. Fjaerli HO, Farstad T, Tjade T. [Respiratory syncytial virus infections in hospitalized children in Akershus]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 10 sept 2000;120(21):2495-8.
 221. Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. *Eur J Pediatr*. sept 2001;160(9):541-7.
 222. Suleiman-Martos N, Caballero-Vázquez A, Gómez-Urquiza JL, Albendín-García L, Romero-Béjar JL, Cañadas-De la Fuente GA. Prevalence and Risk Factors of Respiratory Syncytial Virus in Children under 5 Years of Age in the WHO European Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 15 mai 2021;11(5):416.
 223. Korsun N, Angelova S, Tzotcheva I, Georgieva I, Lazova S, Parina S, et al. Prevalence and genetic characterisation of respiratory syncytial viruses circulating in Bulgaria during the 2014/15 and 2015/16 winter seasons. *Pathog Glob Health*. oct 2017;111(7):351-61.
 224. Sirimi N, Miligkos M, Koutouzi F, Petridou E, Siahianidou T, Michos A. Respiratory syncytial virus activity and climate parameters during a 12-year period. *J Med Virol*. juin 2016;88(6):931-7.
 225. Kondratiuk K, Czarkowski MP, Hallmann-Szelińska E, Staszewska E, Bednarska K, Cielebąk E, et al. Influenza in Poland in 2013 and 2013/2014 epidemic season. *Przegl Epidemiol*. 2016;70(3):407-19.
 226. Oliveira-Santos M, Santos JA, Soares J, Dias A, Quaresma M. Influence of meteorological conditions on RSV infection in Portugal. *Int J Biometeorol*. déc 2016;60(12):1807-17.
 227. Walsh E. Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *Semin Respir Crit Care Med*. août 2011;32(04):423-32.
 228. Falsey A. Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *Semin Respir Crit Care Med*. avr 2007;28(2):171-81.
 229. Leli C, Di Matteo L, Gotta F, Vay D, Piccighello A, Cornaglia E, et al. Prevalence of respiratory viruses by Multiplex PCR: a four-and-a-half year retrospective study in an Italian general hospital. *Infez Med*. 1 mars 2021;29(1):94-101.
 230. Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RL, Schuck-Paim C, Haguinet F, Webb DJ, et al. Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis*. 23 oct 2015;15:443.
 231. Poole S, Brendish NJ, Clark TW. SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: Results from a prospective cohort study. *J Infect*. déc 2020;81(6):966-72.
 232. Kestler M, Muñoz P, Mateos M, Adrados D, Bouza E. Respiratory syncytial virus burden among adults during flu season: an underestimated pathology. *J Hosp Infect*. déc 2018;100(4):463-8.

233. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 19 mars 2020;91(1):157-60.
234. Tragaki A, Richard J. First wave of SARS-COV2 in Europe: Study and typology of the 15 worst affected European countries. *Population Space and Place* [Internet]. janv 2022 [cité 4 sept 2022];28(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psp.2534>
235. AP News. Germany's COVID timeline: from first case to 100,000 dead. [cité 12 juill 2022]; Disponible sur: <https://apnews.com/article/coronavirus-pandemic-health-europe-epidemics-berlin-b61de99739774c1f52b4ba6860054d6d>
236. World Health Organization. A timeline of WHO's response to COVID-19 in the WHO European Region [Internet]. 2020 [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2021-1772-41523-56652>
237. Kamp B, Gibaja JJ, San Martin J, Turiel I. Adoption of measures to mitigate the impact of COVID-19: In search of a Hofstedian explanation for patterns among individual countries and country clusters. *Saf Sci.* janv 2023;157:105902.
238. Mohammadi Z, Cojocaru MG, Thommes EW. Human behaviour, NPI and mobility reduction effects on COVID-19 transmission in different countries of the world. *BMC Public Health.* 22 août 2022;22(1):1594.
239. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 nov 2020;11:CD006207.
240. Lüdecke D, von dem Knesebeck O. Protective Behavior in Course of the COVID-19 Outbreak—Survey Results From Germany. *Front Public Health.* 24 sept 2020;8:572561.
241. Crisis24. Germany: Authorities enact further measures due to COVID-19 March 22 /update 13 [Internet]. 2020 [cité 12 août 2022]. Disponible sur: <https://crisis24.garda.com/alerts/2020/03/germany-authorities-enact-further-measures-due-to-covid-19-march-22-update-13>
242. A3M Global Monitoring. COVID-19 pandemic - Germany [Internet]. 2022 [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://global-monitoring.com/gm/page/events/epidemic-0001937.eP207vO5rlwe.html?lang=en>
243. Pizarro-Ruiz JP, Ordóñez-Cambor N. Effects of Covid-19 confinement on the mental health of children and adolescents in Spain. *Sci Rep.* déc 2021;11(1):11713.
244. European Union Agency for Fundamental Rights. Coronavirus COVID-19 outbreak in the EU – fundamental rights implications (Spain) [Internet]. 2020 mai [cité 10 août 2022]. Disponible sur: https://fra.europa.eu/sites/default/files/fra_uploads/es_report_on_coronavirus_pandemic_may_2020.pdf
245. Delestrain C, Danis K, Hau I, Behillil S, Billard MN, Krajten L, et al. Impact of COVID-19 social distancing on viral infection in France: A delayed outbreak of RSV. *Pediatr Pulmonol.* déc 2021;56(12):3669-73.
246. Institute for Government Analysis. Timeline of UK government coronavirus lockdowns and restrictions [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.instituteforgovernment.org.uk/charts/uk-government-coronavirus-lockdowns>

247. Bögli J, Güsewell S, Strässle R, Kahlert CR, Albrich WC. Pediatric hospital admissions, case severity, and length of hospital stay during the first 18 months of the COVID-19 pandemic in a tertiary children's hospital in Switzerland. *Infection*. 5 sept 2022;
248. Blavatnik School of Government, University of Oxford. Oxford COVID-19 Government Response Tracker [Internet]. 2022 [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-stringency-index>
249. Moreira A, Léon M, Coda Moscarola F, Roumpakis A. In the eye of the storm! Social policy responses to COVID-19 in Southern Europe. *Soc Policy Adm.* mars 2021;55(2):339-57.
250. Oh DY, Buda S, Biere B, Reiche J, Schlosser F, Duwe S, et al. Trends in respiratory virus circulation following COVID-19-targeted nonpharmaceutical interventions in Germany, January - September 2020: Analysis of national surveillance data. *The Lancet Regional Health - Europe*. juill 2021;6:100112.
251. Galli C, Pellegrinelli L, Bubba L, Primache V, Anselmi G, Delbue S, et al. When the COVID-19 Pandemic Surges during Influenza Season: Lessons Learnt from the Sentinel Laboratory-Based Surveillance of Influenza-Like Illness in Lombardy during the 2019-2020 Season. *Viruses*. 16 avr 2021;13(4):695.
252. Calderaro A, De Conto F, Buttrini M, Piccolo G, Montecchini S, Maccari C, et al. Human respiratory viruses, including SARS-CoV-2, circulating in the winter season 2019-2020 in Parma, Northern Italy. *Int J Infect Dis*. janv 2021;102:79-84.
253. Torres-Fernandez D, Casellas A, Mellado MJ, Calvo C, Bassat Q. Acute bronchiolitis and respiratory syncytial virus seasonal transmission during the COVID-19 pandemic in Spain: A national perspective from the pediatric Spanish Society (AEP). *J Clin Virol*. déc 2021;145:105027.
254. Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci USA*. déc 2020;117(48):30547-53.
255. Stera G, Pierantoni L, Masetti R, Leardini D, Biagi C, Buonsenso D, et al. Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Bronchiolitis Hospitalizations: The Experience of an Italian Tertiary Center. *Children (Basel)*. 28 juin 2021;8(7):556.
256. Boender TS, Cai W, Schranz M, Kocher T, Wagner B, Ullrich A, et al. Using routine emergency department data for syndromic surveillance of acute respiratory illness, Germany, week 10 2017 until week 10 2021. *Euro Surveill*. juill 2022;27(27).
257. UK Department for Education. Schools COVID-19 operational guidance [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1079682/WITHDRAWN_-_Schools_COVID-19_operational_guidance.pdf
258. Stamm P, Sagoschen I, Weise K, Plachter B, Münzel T, Gori T, et al. Influenza and RSV incidence during COVID-19 pandemic—an observational study from in-hospital point-of-care testing. *Med Microbiol Immunol*. déc 2021;210(5-6):277-82.
259. Engels G, Sack J, Weissbrich B, Hartmann K, Knies K, Härtel C, et al. Very Low Incidence of SARS-CoV-2, Influenza and RSV but High Incidence of Rhino-, Adeno- and Endemic Coronaviruses in Children With Acute Respiratory Infection in Primary Care Pediatric Practices During the Second and Third Wave of the SARS-CoV-2 Pandemic. *Pediatric Infectious Disease Journal*. avr 2022;41(4):e146-8.

260. Natilli M, Rossi A, Trecroci A, Cavaggioni L, Merati G, Formenti D. The long-tail effect of the COVID-19 lockdown on Italians' quality of life, sleep and physical activity. *Sci Data*. déc 2022;9(1):250.
261. Ippolito G, La Vecchia A, Umbrello G, Di Pietro G, Bono P, Scalia S, et al. Disappearance of Seasonal Respiratory Viruses in Children Under Two Years Old During COVID-19 Pandemic: A Monocentric Retrospective Study in Milan, Italy. *Front Pediatr*. 2021;9:721005.
262. Pellegrinelli L, Galli C, Bubba L, Seiti A, Anselmi G, Primache V, et al. Respiratory syncytial virus in pediatric influenza-like illness cases in Lombardy, Northern Italy, during seven consecutive winter seasons (from 2014-2015 to 2020-2021). *Influenza Other Respir Viruses*. mai 2022;16(3):481-91.
263. Gouvernement Francais. Info Coronavirus COVID-19 : Les actions du Gouvernement (Chronologie des actions) [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/les-actions-du-gouvernement>
264. Fourgeaud J, Toubiana J, Chappuy H, Delacourt C, Moulin F, Parize P, et al. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. nov 2021;40(11):2389-95.
265. Casalegno JS, Ploin D, Cantais A, Masson E, Bard E, Valette M, et al. Characteristics of the delayed respiratory syncytial virus epidemic, 2020/2021, Rhône Loire, France. *Eurosurveillance* [Internet]. 22 juill 2021 [cité 5 sept 2022];26(29). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100630>
266. BBC. Covid: Spain imposes national night-time curfew to curb infections. [cité 2 août 2022]; Disponible sur: <https://www.bbc.com/news/world-europe-54682222>
267. García-García E, Rodríguez-Pérez M, Melón García S, Fernández Montes R, Suárez Castañón C, Amigo Bello MC, et al. Change on the Circulation of Respiratory Viruses and Pediatric Healthcare Utilization during the COVID-19 Pandemic in Asturias, Northern Spain. *Children*. 24 sept 2022;9(10):1464.
268. Unicef. Cadre pour la réouverture des écoles [Internet]. 2020 avr [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.unicef.org/fr/rapports/cadre-pour-la-r%C3%A9ouverture-des-%C3%A9coles>
269. Van Brusselen D, De Troeyer K, Ter Haar E, Vander Auwera A, Poschet K, Van Nuijs S, et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *Eur J Pediatr*. juin 2021;180(6):1969-73.
270. Zheng Z, Pitzer VE, Shapiro ED, Bont LJ, Weinberger DM. Estimation of the Timing and Intensity of Reemergence of Respiratory Syncytial Virus Following the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Netw Open*. 16 déc 2021;4(12):e2141779.
271. Lavoie PM, Reicherz F, Solimano A, Langley JM. Possible résurgence du virus respiratoire syncytial au Canada. *CMAJ*. 16 août 2021;193(32):E1283-5.
272. Koltai M, Krauer F, Hodgson D, van Leeuwen E, Treskova-Schwarzbach M, Jit M, et al. Determinants of RSV epidemiology following suppression through pandemic contact restrictions. *Epidemics*. 21 juill 2022;40:100614.
273. Binns E, Koenraads M, Hristeva L, Flamant A, Baier-Grabner S, Loi M, et al. Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic: Time for a new paradigm? *Pediatr Pulmonol*. janv 2022;57(1):38-42.

274. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe e outros Vírus Respiratórios - Época 2021/2022 [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/09/S35_2022.pdf
275. Hernández-Rivas L, Pedraz T, Calvo C, Juan IS, José Mellado M, Robustillo A. Respiratory syncytial virus outbreak DURING THE COVID-19 PANDEMIC. How has it changed? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 22 déc 2021;
276. Sabeena S, Ravishankar N, Robin S, Sasidharan Pillai S. The impact of COVID-19 pandemic on bronchiolitis (lower respiratory tract infection) due to respiratory syncytial virus: A systematic review and meta-analysis [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2022 avr [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.04.26.22274244>
277. Statens Serum Institut, DK. Overvågning af RS-virus [Surveillance du virus RS] [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/r/rs-virusovervaagning>
278. Reukers D, van Asten L, Brandsema P, Dijkstra F, Hendriksen J. Annual report Surveillance of COVID-19, influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2021/2022 [Internet]. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM; 2022 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://rivm.openrepository.com/handle/10029/626085>
279. Nacionalni Inštitut za Javno Zdravje. Tedensko spremljanje respiratornega sincicijskega virusa (RSV) [Surveillance hebdomadaire du virus respiratoire syncytial (VRS)] [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.nijz.si/sl/tedensko-spremljanje-respiratornega-sincicijskega-virusa-rsv>
280. Roland D, Williams T, Lyttle MD, Marlow R, Hardelid P, Sinha I, et al. Features of an Aseasonal 2021 RSV Epidemic in the UK and Ireland: Analysis of the First 10,000 Patients. *SSRN Journal* [Internet]. 2022 [cité 14 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.ssrn.com/abstract=4010901>
281. Intensive Care Society of Ireland. Influenza Surveillance in Ireland – Weekly Report - Influenza Week 13 2022 [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: https://www.hpsc.ie/a-z/respiratory/influenza/seasonalinfluenza/surveillance/influenzasurveillancereports/20212022season/Influenza_Surveillance_Report_Week_13_2022.pdf
282. Buda S, Dürrwald R, Biere B, Reiche J, Buchholz U, Tolksdorf K, Schilling J, Goerlitz L, Streib V, Preuß U, Prahm K, Haas W und die AGI-Studiengruppe. ARE-Wochenbericht KW 23/2022; Arbeitsgemeinschaft Influenza – Robert Koch-Institut [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/9818/ARE_Wochenbericht_KW23_2022.pdf?sequence=1&isAllowed=y
283. Sciensano. Epistat: Infectious Diseases Monitoring Dashboard [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://epistat.sciensano.be/dashboard/>
284. NIVEL. RSV ComNet: Data collection progress winter 2021/22 [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: https://www.nivel.nl/sites/default/files/algemene-content/infographic%20weekly%20update_week%2018_2022.pdf
285. Kuitunen I, Artama M, Haapanen M, Renko M. Respiratory virus circulation in children after relaxation of COVID-19 restrictions in fall 2021—A nationwide register study in Finland. *Journal of Medical Virology*. sept 2022;94(9):4528-32.
286. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios - Semana 39/2021 [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur:

https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2020-21/Informe%20semanal%20SVGE%20y%20otros%20virus%20respiratorios_2020-2021_392021.pdf

287. Barrezueta LB, Zamorano MG, Casillas PL, Raposo MB, Fernández IS, Vázquez AP. [Influence of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of acute Bronchiolitis.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 22 déc 2021;
288. Hussain F, Kotecha S, Edwards MO. RSV bronchiolitis season 2021 has arrived, so be prepared! *Arch Dis Child*. déc 2021;106(12):e51.
289. Lumley SF, Richens N, Lees E, Cregan J, Kalimeris E, Oakley S, et al. Changes in paediatric respiratory infections at a UK teaching hospital 2016–2021; impact of the SARS-CoV-2 pandemic. *Journal of Infection*. janv 2022;84(1):40-7.
290. UK Health Security Agency. Surveillance of influenza and other seasonal respiratory viruses in winter 2021 to 2022 [Internet]. 2022 sept [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/statistics/annual-flu-reports/surveillance-of-influenza-and-other-seasonal-respiratory-viruses-in-winter-2021-to-2022#:~:text=Children%20under%20the%20age%20of,followed%20the%20same%20overall%20trend>.
291. Moss crop LG, Williams TC, Tregoning JS. Respiratory syncytial virus after the SARS-CoV-2 pandemic — what next? *Nat Rev Immunol* [Internet]. 13 juill 2022 [cité 14 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41577-022-00764-7>
292. Tenenbaum T, Doenhardt M, Diffloth N, Berner R, Armann JP. High burden of RSV hospitalizations in Germany 2021–2022. *Infection* [Internet]. 29 juill 2022 [cité 6 sept 2022]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s15010-022-01889-6>
293. Curatola A, Lazzareschi I, Bersani G, Covino M, Gatto A, Chiaretti A. Impact of COVID-19 outbreak in acute bronchiolitis: Lesson from a tertiary Italian Emergency Department. *Pediatr Pulmonol*. août 2021;56(8):2484-8.
294. Nenna R, Matera L, Licari A, Manti S, Di Bella G, Pierangeli A, et al. An Italian Multicenter Study on the Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus During SARS-CoV-2 Pandemic in Hospitalized Children. *Front Pediatr*. 14 juill 2022;10:930281.
295. Maglione M, Pascarella A, Botti C, Ricci G, Morelli F, Camelia F, et al. Changing Epidemiology of Acute Viral Respiratory Infections in Hospitalized Children: The Post-Lockdown Effect. *Children (Basel)*. 17 août 2022;9(8):1242.
296. Camporesi A, Morello R, Ferro V, Pierantoni L, Rocca A, Lanari M, et al. Epidemiology, Microbiology and Severity of Bronchiolitis in the First Post-Lockdown Cold Season in Three Different Geographical Areas in Italy: A Prospective, Observational Study. *Children (Basel)*. 1 avr 2022;9(4):491.
297. Billard M, van de Ven PM, Baraldi B, Kragten-Tabatabaie L, Bont LJ, Wildenbeest JG. International changes in respiratory syncytial virus (RSV) epidemiology during the COVID-19 pandemic: Association with school closures. *Influenza Resp Viruses*. sept 2022;16(5):926-36.
298. Vaux S, Viriot D, Forgeot C, Pontais I, Savitch Y, Barondeau-Leuret A, et al. Bronchiolitis epidemics in France during the SARS-CoV-2 pandemic: The 2020–2021 and 2021–2022 seasons. *Infectious Diseases Now*. sept 2022;52(6):374-8.

299. van Asten L, Bijkerk P, Fanoy E, van Ginkel A, Suijkerbuijk A, van der Hoek W, et al. Early occurrence of influenza A epidemics coincided with changes in occurrence of other respiratory virus infections. *Influenza Other Respir Viruses*. janv 2016;10(1):14-26.
300. Waterlow NR, Flasche S, Minter A, Eggo RM. Competition between RSV and influenza: Limits of modelling inference from surveillance data. *Epidemics*. juin 2021;35:100460.
301. Casalegno JS, Ottmann M, Bouscambert-Duchamp M, Valette M, Morfin F, Lina B. Impact of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic wave on the pattern of hibernal respiratory virus epidemics, France, 2009. *Euro Surveill*. 11 févr 2010;15(6):19485.
302. Mak GC, Wong AH, Ho WYY, Lim W. The impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 on the circulation of respiratory viruses 2009-2011. *Influenza Other Respir Viruses*. mai 2012;6(3):e6-10.
303. Giraud-Gatineau A, Colson P, Jimeno MT, Zandotti C, Ninove L, Boschi C, et al. Comparison of mortality associated with respiratory viral infections between December 2019 and March 2020 with that of the previous year in Southeastern France. *Int J Infect Dis*. juill 2020;96:154-6.
304. European Health Management Association. THE HEALTH SYSTEM BURDEN OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) IN EUROPE - EHMA White Paper [Internet]. 2022 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://ehma.org/wp-content/uploads/2022/04/White-Paper-Burden-of-RSV-Final-V2.pdf>
305. Santé Publique France. Bulletin hebdomadaire bronchiolite - Semaine 15 2022 [Internet]. 2022 avr [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-bronchiolite-semaine-15.-saison-2021-2022>
306. National Center of Infectious and Parasitic Diseases, Bulgarian Ministry of Health. Influenza and Acute Respiratory Infections Information System - Weekly Report : Week No 22 [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://grippe.gateway.bg/page.php?category=54&id=779>
307. Finnish Institute for Health and Welfare. Tartuntatautirekisterin tilastotietokanta [Base de données statistiques du Registre des maladies infectieuses] [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ttr/shp/fact_shp?row=area-12260&column=time-660760&filter=reportgroup-12132
308. UK Health Security Agency. Reports of respiratory infections made to UKHSA from UKHSA and NHS laboratories in England and Wales: weeks 25 to 28, 2022 [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-infections-laboratory-reports-2022/reports-of-respiratory-infections-made-to-ukhsa-from-ukhsa-and-nhs-laboratories-in-england-and-wales-weeks-25-to-28-2022>
309. Buda S. ARE-Wochenbericht 34. 31 août 2022 [cité 5 sept 2022]; Disponible sur: <https://edoc.rki.de/handle/176904/10144>
310. Rijksinstituut voor Volksgezondheid, en Milieu. Meldingen virologische weekstaten tot en met week 20, 2022 / IB 06-2022 [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.rivm.nl/weblog/meldingen-virologische-weekstaten-tot-en-met-week-20-2022-ib-06-2022>
311. Bents S, Viboud C, Grenfell B, Hogan A, Tempia S, von Gottberg A, et al. The impact of COVID-19 non-pharmaceutical interventions on future respiratory syncytial virus transmission in South Africa. *medRxiv*. 13 mars 2022;2022.03.12.22271872.

312. Centre for Respiratory Diseases and Meningitis, National Institute for Communicable Diseases. RSV ALERT FOR HEALTH CARE WORKERS [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2022/03/RSV-season-has-started_March-2022_Final.pdf
313. Methi F, Størdal K, Telle K, Larsen VB, Magnusson K. Hospital Admissions for Respiratory Tract Infections in Children Aged 0-5 Years for 2017/2023. *Front Pediatr*. 2021;9:822985.
314. Li Y, Wang X, Cong B, Deng S, Feikin DR, Nair H. Understanding the Potential Drivers for Respiratory Syncytial Virus Rebound During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 mars 2022;225(6):957-64.
315. GlobeNewswire. Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis - Global Drug Forecast and Market Analysis to 2030 [Internet]. 2021 [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/09/09/2293988/0/en/Respiratory-Syncytial-Virus-Prophylaxis-Global-Drug-Forecast-and-Market-Analysis-to-2030.html>
316. ECDC. RSV virus expected to add pressure on hospitals in many EU/EEA countries this season [Internet]. 2022 [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/rsv-virus-expected-add-pressure-hospitals-many-eueea-countries-season>
317. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. nov 2022;S2213260022004143.
318. Eurostat. Population au 1er janvier par âge et sexe [Internet]. 2022 [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/DEMO_PJAN__custom_3982910/default/table?lang=fr
319. Teirlinck AC, Broberg EK, Stuwitz Berg A, Campbell H, Reeves RM, Carnahan A, et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *Eur Respir J*. sept 2021;58(3):2003766.
320. Lee Mortensen G, Harrod-Lui K. Parental knowledge about respiratory syncytial virus (RSV) and attitudes to infant immunization with monoclonal antibodies. *Expert Review of Vaccines*. 3 oct 2022;21(10):1523-31.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon I n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CONCLUSIONS

MEMOIRE SOUTENU PAR Mlle. MIHAILESCU OANA-CELINA

.....

Le VRS a été identifié comme agent étiologique des infections aiguës respiratoires inférieures, et surtout des bronchiolites, il y a plus de 6 décennies et largement étudié depuis. Son fardeau majeur réside dans les âges extrêmes : les enfants (surtout les nourrissons) et les personnes très âgées ou fragiles. Le VRS est un virus à circulation saisonnière, sous l'influence des facteurs météorologiques et géographiques. En Europe, avant la pandémie de COVID-19, il circulait presque exclusivement en hiver, avec des pics en décembre ou janvier. La mise en place des mesures d'interventions non-pharmaceutiques à partir de mars 2020 pour la gestion de la pandémie a également eu des effets significatifs sur l'épidémie du VRS, avec une réduction presque totale de la circulation du virus en hiver 2020-2021. La résurgence du VRS en été 2021 a montré que la prédisposition immunitaire pourrait jouer un rôle plus important que les facteurs météorologiques dans le déclenchement des épidémies. Ce travail a permis de dessiner une image plus claire de la saisonnalité des infections à VRS en Europe, qui ne reste cependant qu'un aperçu de la réalité, limité par la disponibilité des données.

Finalement, le VRS est un virus peu connu par la population générale et dont le fardeau est souvent négligé, malgré le fait que presque tous les enfants l'aient au moins une fois avant leur deuxième anniversaire et malgré les connaissances actuelles sur son implication dans le développement de l'asthme. Ces effets à long terme représentent un poids de plus pour les systèmes de santé, surtout pour les urgences hospitalières et pédiatriques, particulièrement vrai en ce début d'hiver 2022-2023. Le retour des infections à VRS en 2021 montre que, dans l'impossibilité d'implémenter les NPI sur une longue durée, il est important de développer une stratégie prophylactique efficace basée sur la vaccination.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD- LYON I
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON

8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08

Le Président du Jury,
(Nom et Signature)

Pr Florence MORFIN


VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Lyon, le 21 NOV. 2022

Vu, Le Directeur de l'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon
Pour le Président de l'Université Claude Bernard

Professeur Claude DUSSART




MIHAILESCU Oana-Celina

Le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) : Evolution des paramètres épidémiologiques en Europe pendant la pandémie SARS-CoV-2

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2022, 98 p.

RESUME

Le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) humain est un pathogène ubiquitaire très contagieux qui provoque une infection respiratoire aigüe. Son fardeau majeur réside dans les âges extrêmes : les enfants (surtout les nourrissons) et les personnes très âgées ou fragiles. Il est difficile de connaître la vraie incidence du virus en Europe, puisque les symptômes de l'infection ne permettent pas de faire la distinction avec d'autres virus respiratoires et les patients symptomatiques sont rarement testés.

L'objectif de ce travail a été de décrire l'évolution des infections à VRS en Europe selon 2 périodes distinctes : avant et après la mise en place des mesures NPI en réponse à la pandémie SARS-CoV-2.

Le VRS est un virus à circulation saisonnière, sous l'influence des facteurs météorologiques et géographiques. En Europe, avant la pandémie de COVID-19, il circulait presque exclusivement en hiver, avec des pics en décembre ou janvier. La mise en place des mesures d'interventions non-pharmaceutiques à partir de mars 2020 pour la gestion de la pandémie a également eu des effets significatifs sur l'épidémie du VRS, avec une réduction presque totale de la circulation du virus en hiver 2020-2021. Cependant, une résurgence atypique du VRS en été 2021 a été observée suite à la relaxation des mesures, avec une intensité et durée hétérogène entre les pays européens due à des politiques différentes pour la gestion de la pandémie.

Le retour des infections à VRS en 2021 montre que, dans l'impossibilité d'implémenter les NPI sur une longue durée, il est important de développer une stratégie prophylactique efficiente basée sur la vaccination.

MOTS CLES

Virus Respiratoire Syncytial / VRS
COVID-19
Epidémiologie
Europe

JURY

PRESIDENT :
Pr. Florence Morfin-Sherpa (PU-PH)
MEMBRES :
Dr. Jean-Sébastien Casalegno (MCU-PH)
Pr. Raphaële Germe (PU-PH)
Dr. Cecile Bonneville-Baumgartner (PH)
Mathieu Bangert (Ph.D.)

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 16 décembre 2022

ADRESSE DE L'AUTEUR

7 Rue du Brigadier Voituret, RDC – 69007 Lyon