



# VRS : une seule injection pour une bonne prévention !

*Ralph Epaud*

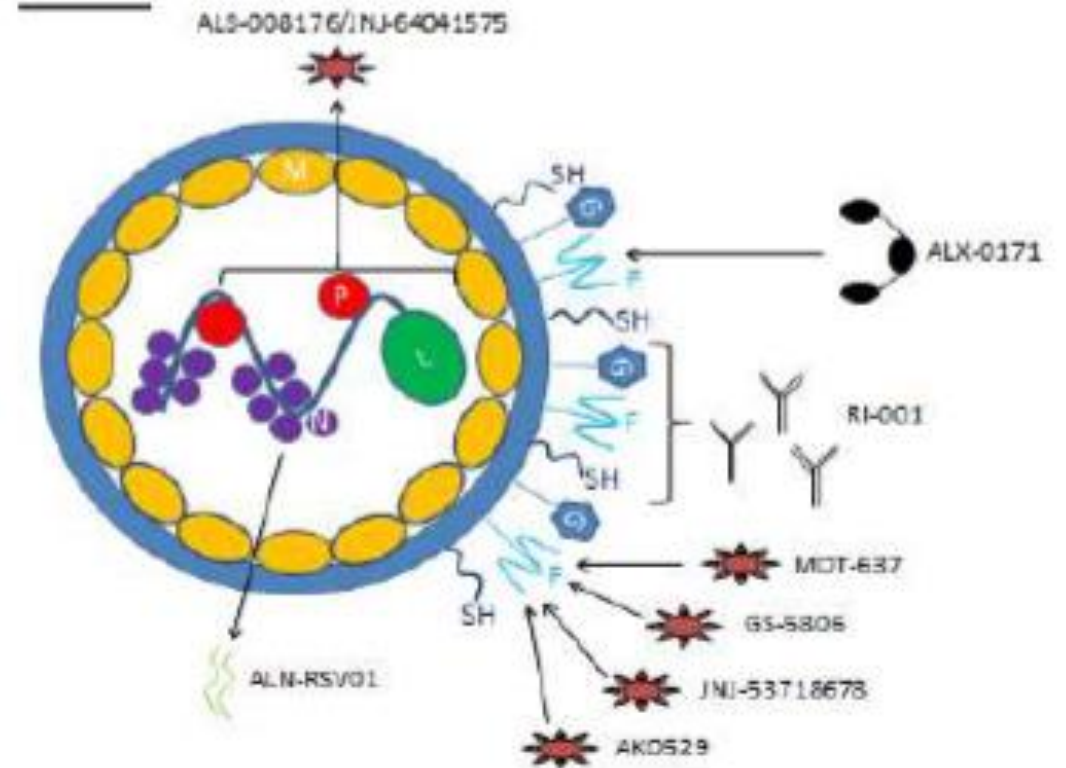
Centre de Référence des  
Maladies Respiratoires Rares  
CHIC



# Pourquoi prévenir ?

- VRS = Virus ssRNA
- Code pour 11 protéines
- Protéines de fusion F
- Epitope de surface
- Permet la fusion du VRS
- La plus ciblée pour les traitements
- antiviraux et les vaccins

**RSV**



# Pourquoi prévenir ?

**HAS**  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**CNP**  
**de Pédiatrie**  
Conseil National Professionnel de Pédiatrie

**RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE**

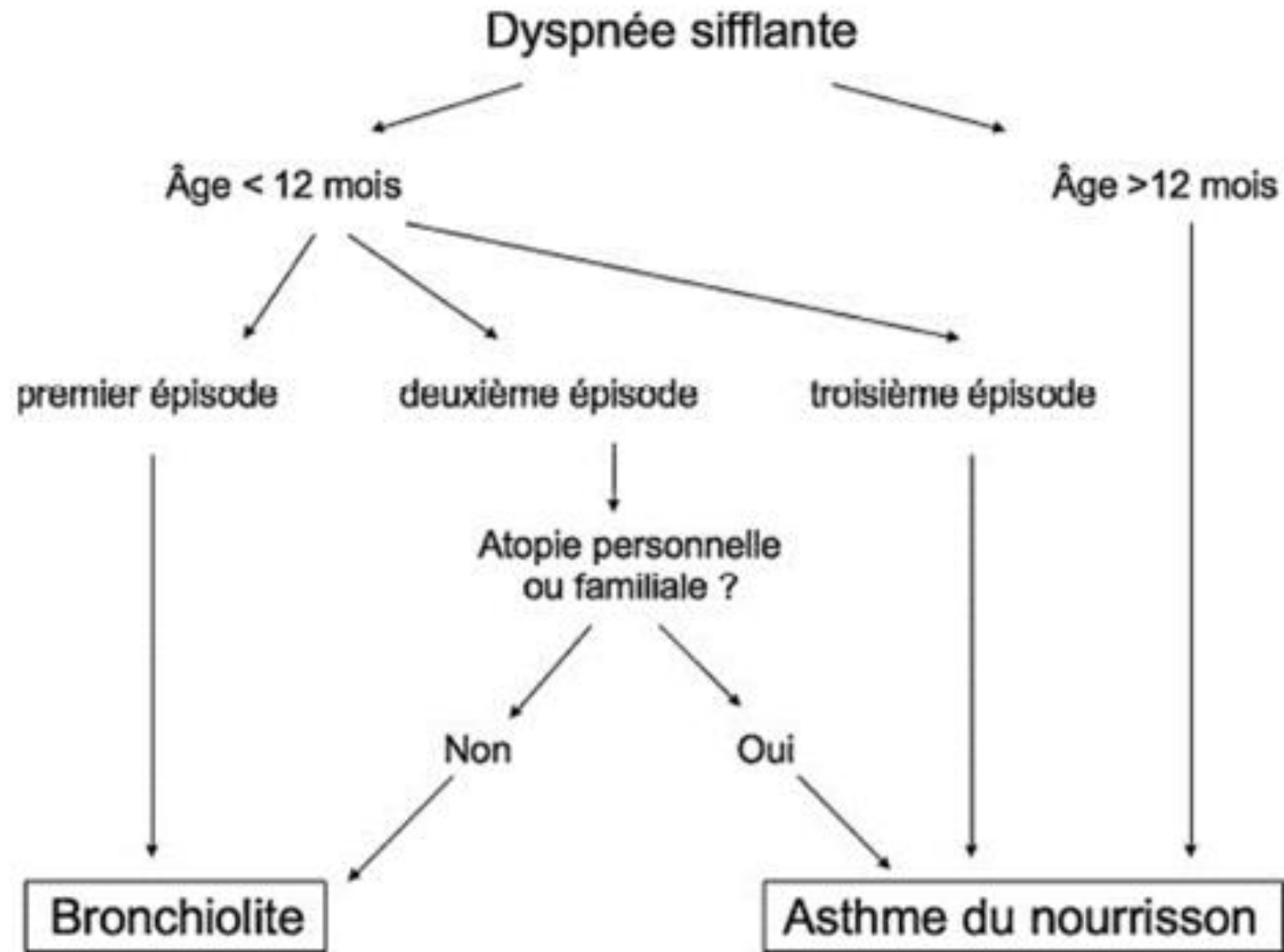
**Prise en charge du premier épisode  
de bronchiolite aiguë chez le  
nourrisson de moins de 12 mois**  
Méthode Recommandations pour la pratique clinique

**TEXTE DES RECOMMANDATIONS**

Novembre 2019

## Nouvelles recommandations 2019 !!





d'après M. Verstraete & al, 2013

Forme clinique	Légère	Modérée	Grave
État général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (<30/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO2% à l'éveil en air ambiant	> 92%	90% < SpO2% ≤ 92%	≤ 90% ou cyanose
Alimentation*	>50%	< 50% sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
	*(à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)		
<b>Interprétation</b>	Les formes légères sont définies par la présence de tous les critères	Les formes modérées sont définies par la présence d'au moins un des critères (non retrouvées dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la présence d'au moins un des critères graves

## Bronchiolite aiguë du nourrisson (<12 mois) Check List pour l'évaluation initiale après désobstruction nasale et chez un enfant calme

✓ Quel est l'état général ? Le comportement est-il altéré (modification du comportement, hypotonie, mauvaise impression clinique) ?

✓ Y a-t-il des critères de gravité ?

Fréquence Respiratoire sur 1 minute (> 60/ min ou <30/min)

Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)

Pauses respiratoires

Respiration superficielle

Signes de lutte respiratoire intenses : mise en jeu des muscles accessoires intercostaux inférieurs, sternocléidomastoïdiens, et un balancement thoraco abdominal, battement des ailes du nez.

Alimentation : < 50% de la quantité habituelle sur 3 prises consécutives ou refus alimentaire

SpO<sub>2</sub> < 92%

✓ Y a-t-il des critères de vulnérabilité ?

< 2 mois d'âge corrigé

prématurité <36 SA

Comorbidités : cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie pulmonaire chronique dont dysplasie broncho-pulmonaire, déficit immunitaire, pathologie neuromusculaire, polyhandicap

Contexte social ou économique défavorable

✓ Capacité de recours aux soins ne permettant pas un retour au domicile

# Parcours Patient



## CRITERE D'ORIENTATION EN HOSPITALISATION ET EN REANIMATION

### Formes graves

- Les formes graves relèvent d'une hospitalisation systématique.

### Formes modérées

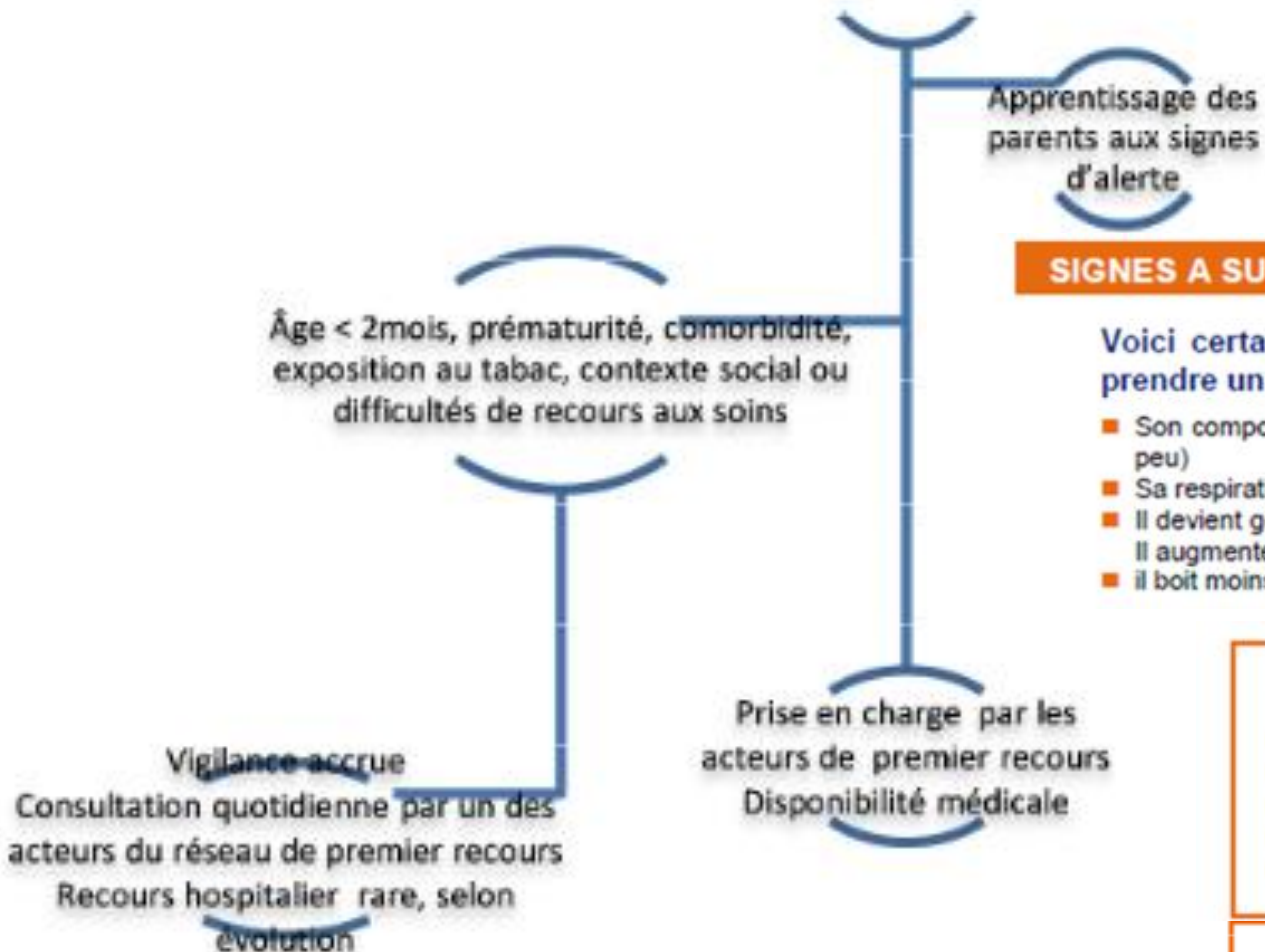
- Dans le cas des formes modérées, les signes cliniques et l'évolution sont variables.
- L'hospitalisation doit être discutée au cas par cas après l'évaluation clinique par le médecin de 1<sup>er</sup> recours en prenant en compte les critères de vulnérabilité et d'environnement (cf. check-list).
- Sont à hospitaliser (unité conventionnelle ou unité d'hospitalisation de courte durée) :
  - Les formes modérées relevant d'une oxygénothérapie ( $SpO_2\% < 92\%$ ) et/ou nécessitant un support nutritionnel (diminution d'au moins 50% des apports habituels sur 3 prises successives)
  - Les formes modérées associées à un des critères de vulnérabilité suivant : âge < 2 mois en tenant compte de l'âge corrigé (risque d'apnées), cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie neuromusculaire, polyhandicap, déficit immunitaire, contexte médico-socio-économique ou de recours aux soins ne permettant pas un retour à domicile).

### Formes légères

- Dans le cas des formes légères, la prise en charge en soins primaires est la règle.
- Le recours hospitalier se justifie au cas par cas après l'évaluation clinique par le médecin de premier recours.

# Parcours Patient

## Forme Légère



### SIGNES A SURVEILLER

Voici certains signes, qui s'ils persistent après un lavage de nez, nécessitent prendre un rendez-vous avec un médecin pour que votre bébé soit réexaminé :

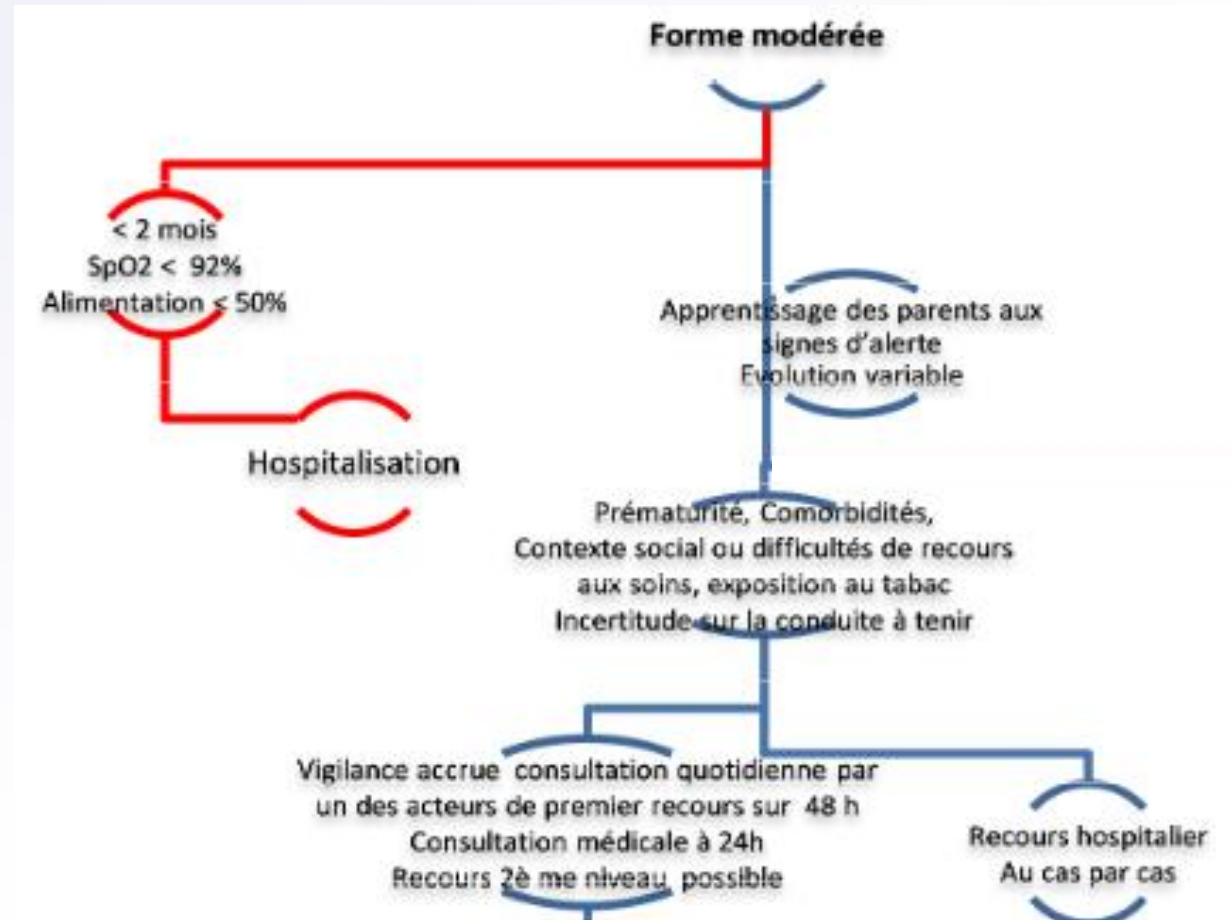
- Son comportement change et vous paraît inhabituel (il est fatigué ; moins réactif ou très agité ; geint peu)
- Sa respiration est devenue plus rapide
- Il devient gêné pour respirer et il creuse son thorax  
Il augmente sa gêne respiratoire (il creuse plus son thorax)
- il boit moins bien sur plusieurs repas consécutifs

### Des paramètres qui nécessitent de contacter le 15 d'emblée :

- Il devient bleu, autour de la bouche
- Il fait un malaise
- Il fait des pauses respiratoires
- Sa respiration devient lente tout en restant très gêné pour respirer
- Il ne réagit plus, est très fatigué, dort tout le temps, geint

- Il refuse de boire les biberons ou de prendre le sein

# Parcours Patient



# Examen (s) ?

Examens complémentaires	
Diagnostic étiologique	
C	Le diagnostic étiologique n'est pas utile pour poser le diagnostic de bronchiolite aiguë (BA).
Examens biologiques	
B	Il n'est pas recommandé de prescrire des examens biologiques de façon systématique dans le cadre d'une bronchiolite aiguë du nourrisson, même fébrile.
Examens virologiques	
AE	La recherche systématique de virus n'est pas recommandée pour le diagnostic de BA.
AE	Chez le nouveau-né avec une fièvre bien tolérée et une BA, l'identification d'un virus peut limiter les examens complémentaires en milieu hospitalier.
AE	La recherche de virus est utile dans le cadre d'une veille épidémiologique.
C	La recherche de virus peut faciliter le cohorting des patients en milieu hospitalier.
C	La recherche des virus de la grippe en période épidémique (TDR ou autres) peut conduire à la prescription d'un anti viral spécifique.
Radiographie du thorax	
B	Il n'est pas recommandé de réaliser une radiographie thoracique de face de manière systématique, dans la prise en charge d'une BA, même fébrile.
B	Il n'est pas recommandé de pratiquer une radiographie thoracique de face chez un nourrisson avec une BA ne nécessitant pas une hospitalisation.
B	Il peut être discuté une radiographie thoracique de face dans les formes les plus graves ou à visée de diagnostic différentiel.
Gazométrie	
AE	Il peut être discuté une gazométrie (veineuse ou capillaire) dans les formes les plus graves.

**NON !**

# Traitement (s) ?

Thérapeutiques non médicamenteuses	
<b>Nébulisation de sérum salé hypertonique</b>	
<b>A</b>	La nébulisation de sérum salé hypertonique n'est pas recommandée dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë aux urgences. La nébulisation de sérum salé hypertonique n'est pas recommandée dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë en hospitalisation. Les nébulisations de sérum salé hypertonique n'ont pas été étudiées chez des nourrissons ayant une atelectasie.
<b>Désobstruction des voies aériennes supérieures</b>	
<b>C</b>	La désobstruction des voies aériennes supérieures est nécessaire pour optimiser la respiration du nourrisson
<b>C</b>	La désobstruction des voies aériennes supérieures doit être réalisée avant l'évaluation de la gravité et la mesure de la SpO2% par oxymétrie de pouls.
<b>C</b>	Aucune technique de désobstruction n'a démontré une supériorité par rapport à une autre, mais les aspirations nasopharyngées ont plus d'effets secondaires et ne sont pas recommandées.
<b>Kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique</b>	
<b>A</b>	Les techniques de kinésithérapie respiratoire par drainage postural, vibration, clapping sont contre indiquées dans la bronchiolite aiguë. (Vote 13 experts : 13 pour)
<b>B</b>	La kinésithérapie respiratoire par augmentation de flux expiratoire (AFE) n'est pas recommandée chez le nourrisson hospitalisé. (Vote 13 experts : 13 ok)
<b>AE</b>	La kinésithérapie respiratoire peut se discuter chez l'enfant en cas de comorbidités (ex : pathologie respiratoire chronique, pathologie neuromusculaire). (Vote 13 experts : 13 pour)
<b>AE</b>	En l'absence de données, la kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique n'est pas recommandée en ambulatoire. Il est nécessaire d'évaluer les techniques de modulation de flux en soins primaires par une étude randomisée et son impact sur le recours hospitalier. (Vote 13 experts : 10 pour, 3 contre)

**NON !**

**OUI !**

**NON !**

## Indications, modalités, tolérance et sevrage de l'oxygénothérapie. Place de l'héliox

Les seuils de la saturation mesurée par oxymètre de pouls (SpO<sub>2</sub>) et oxygénothérapie en période initiale

C	Dans les formes graves, le recours à l'oxygène est recommandé avec une valeur cible supérieure à 94%.
C	Dans les formes modérées, le recours à l'oxygène est recommandé si la SpO <sub>2</sub> ≤92% avec une valeur cible de la SpO <sub>2</sub> % supérieure à 92% à l'éveil et supérieure à 90% au sommeil
C	Dans le cas de comorbidité (cardiopathie), la SpO <sub>2</sub> % cible est celle habituelle du patient ou de 92% par défaut
C	Les critères de SpO <sub>2</sub> % utilisés pour prescrire la supplémentation en oxygène ne sont pas les mêmes que ceux utilisés pour le sevrage.
C	Peu de données permettent de conclure sur l'indication de l'héliox dans la prise en charge de la bronchiolite.

## Indications des supports de ventilation respiratoire

C	En cas de non amélioration ou d'aggravation sous oxygénothérapie standard, un support ventilatoire (lunettes à haut débit (LHD,) 2l/kg/min ou CPAP à 7cmH <sub>2</sub> O) est à proposer. L'initiation et la surveillance des 24 premières heures requièrent un lieu adapté et un personnel formé et suffisant(ex : unité de soins continus/intensifs USCI, réanimation).
A	L'utilisation des LHD ou de la CPAP ne diminuent pas la durée d'hospitalisation.
A	L'utilisation des LHD est supérieure à l'oxygénothérapie standard pour améliorer l'hématose dans les formes modérées et graves.
AE	Il est recommandé de surveiller les formes s'aggravant sous support ventilatoire en mesurant la PCO <sub>2</sub> , le pH et le retentissement hémodynamique (FC) ; la durée d'évaluation pour définir une non réponse est variable selon les études, et 24h apparaît raisonnable en l'absence d'aggravation.

# Traitement (s) ?

## Traitements thérapeutiques médicamenteux et supports non respiratoires

### Bronchodilatateurs

- C** Il n'est pas recommandé d'administrer des bêta-2mimétiques (salbutamol, terbutaline) dans la prise en charge de BA en raison de l'absence de données suffisantes sur les profils répondeurs. L'administration peut être mal tolérée chez le nourrisson de moins de 2 mois.
- C** Il n'est pas recommandé d'administrer une association de sérum salé hypertonique et salbutamol dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë en l'absence de données suffisantes.

### Adrénaline

- A** Il n'est pas recommandé d'administrer de l'adrénaline en nébulisation dans la prise en charge de la BA.
- C** Il n'est pas recommandé d'administrer une association d'adrénaline et de sérum hypertonique dans la prise en charge de la BA du nourrisson en l'absence de données suffisantes.

### Corticoïdes

- C** Il n'est pas recommandé d'administrer des corticoïdes systémiques dans la prise en charge du nourrisson avec une BA.
- B** Il n'est pas recommandé d'administrer des corticoïdes inhalés dans la prise en charge du nourrisson avec une BA, ni en prévention d'un asthme ou atopie, ni en prévention de rechute de dyspnée sifflante.

### Thérapeutique à visée anti inflammatoires

- C** Il n'est pas recommandé d'administrer des anti-leucotriènes dans la prise en charge du nourrisson avec une BA
- A** Il n'est pas recommandé d'administrer des anti-leucotriènes pour prévenir la récurrence des épisodes de bronchiolites.
- A** Il n'est pas recommandé d'administrer, de l'azitromycine à visée anti inflammatoire en discontinu ou en une prise unique ni à visée curative, ni à visée préventive dans la prise en charge du nourrisson avec une BA

### Antibiotiques

- A à AE** Il n'est pas recommandé de prescrire des antibiotiques dans la prise en charge du nourrisson avec une BA qui est une pathologie virale (grade A), même fébrile et/ou avec un foyer radiologique (grade AE)
- A** Une antibiothérapie doit être justifiée par une infection bactérienne concomitante, documentée ou fortement suspectée

### Caféine

- C** Il n'est pas recommandé d'administrer de traitement par caféine dans la prise en charge du nourrisson avec une BA compliquée d'apnées.

### Fluidifiants bronchiques, médicaments antitussifs, N acétylcystéine

- B** il est contre indiqué de prescrire des médicaments antitussifs et fluidifiants en accord avec les données et les dernières recommandations\*, Il n'est pas recommandé d'administrer d'autres antitussifs.
- C** Il n'est pas recommandé d'administrer des fluidifiants bronchiques de type rDNase dans la prise en charge de la BA

# NON !

# Traitement (s) ?

## Traitements thérapeutiques médicamenteux et supports non respiratoires (suite)

### Positionnement du nourrisson

- A** Il est recommandé de coucher le nourrisson sur le dos à plat selon les recommandations actuelles dans la prévention de la mort inattendue du nourrisson (MIN). Aucune étude ne permet de recommander la position proclive.

### Support nutritionnel

- A** Il est recommandé de fractionner l'alimentation dans la prise en charge initiale de la BA.
- AE** Il est recommandé de ne pas interrompre les apports caloriques nécessaires au nourrisson.
- AE** Devant un apport inférieur à 50% persistant, il est recommandé de commencer en 1<sup>ère</sup> intention une alimentation entérale permettant l'apport calorique suffisant, celle-ci étant plus physiologique
- AE** Il n'y a pas d'étude permettant de proposer en 1<sup>ère</sup> intention une alimentation entérale continue ou discontinue.
- AE** Un recours à une hydratation par voie veineuse est justifié en 1<sup>ère</sup> intention si une prise en charge vitale est nécessaire, et envisageable en 2<sup>nd</sup>e intention en cas d'échec de l'alimentation entérale.
- AE** Aucune étude ne permet de conclure sur la nécessité de changer son alimentation habituelle, dont l'allaitement maternel qui doit être poursuivi.
- AE** En cas de difficultés alimentaires chez le nourrisson allaité, il est recommandé de tirer le lait maternel.

OUI !

## Fiche pratique

### 1<sup>er</sup> épisode de Bronchiolite aiguë (< 12 mois)

Forme	Légère	Modérée	Grave
<b>Check List</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Critères de vulnérabilité               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age corrigé &lt; 2 mois, prématurité &lt;38 SA</li> <li>▪ Comorbidités</li> </ul> </li> <li>cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie pulmonaire chronique dont dysplasie broncho-pulmonaire, pathologie neuromusculaire, déficit immunitaire, polyhandicap               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critères d'environnement</li> <li>▪ Contexte socio-économique</li> </ul> </li> <li>✓ Etat général/comportement/hypotonie</li> <li>✓ Fréquence respiratoire sur 1 minute (FR), fréquence cardiaque</li> <li>✓ Pauses respiratoires</li> <li>✓ Signes de lutte respiratoires</li> <li>✓ SpO2 ou cyanose</li> <li>✓ Alimentation &lt; ou &gt; 50% des ingesta</li> </ul>		
<b>État général altéré (dont comportement)</b>	Non	Non	Oui
<b>Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)</b>	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (<30/min) ou apnée
<b>Fréquence cardiaque (&gt;180/min ou &lt;80/min)</b>	Non	Non	Oui
<b>Utilisation des muscles accessoires</b>	Absente ou légère	Modérée	Intense
<b>SpO2% à l'éveil en air ambiant</b>	> 92%	90% < SpO2% ≤ 92%	≤ 90% ou cyanose
<b>Alimentation*</b>	>50%	< 50% sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
*(à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)			
<b>Interprétation</b>	Les formes légères sont définies par la présence de tous les critères	Les formes modérées sont définies par la présence d'au moins un des critères (non retrouvées dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la présence d'au moins un des critères graves
<b>Prise en charge initiale</b>			
<b>Examens complémentaires</b>	Aucun de manière systématique	Aucun de manière systématique	Peuvent se discuter : Radiographies de thorax, mesure de la capnie, ionogramme sang, NFS
<b>Orientation (domicile, hospitalisation, USI réanimation)</b>	Retour au domicile avec conseils de surveillance	Hospitalisation si : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SpO2 &lt;92% (indication oxygène)</li> <li>▪ Support nutritionnel nécessaire</li> <li>▪ Age &lt; 2 mois</li> <li>▪ Conditions ne permettant pas le retour à domicile</li> </ul> Hospitalisation à discuter si critères de vulnérabilité ou d'environnement	Hospitalisation systématique Hospitalisation USI / réanimation si : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apnée(s)</li> <li>▪ Épuisement respiratoire, capnie (&gt;46-50 mmHg), pH (&lt; 7,34)</li> <li>▪ Augmentation rapide des besoins en oxygène</li> </ul>
<b>Oxygène</b>	Non indiqué	Si SpO2 <92% Objectif SpO2 > 90% sommeil et 92% à l'éveil	Si SpO2 <94% à l'éveil Objectif SpO2 > 90% sommeil et >94% à l'éveil
<b>Nutrition</b>	Fractionnement	Fractionnement Si difficultés alimentaires : alimentation entérale en 1 <sup>ère</sup> intention puis si échec hydratation iv	Fractionnement Si difficultés alimentaires : alimentation entérale en 1 <sup>ère</sup> intention puis si échec hydratation iv

# Pourquoi prévenir ?

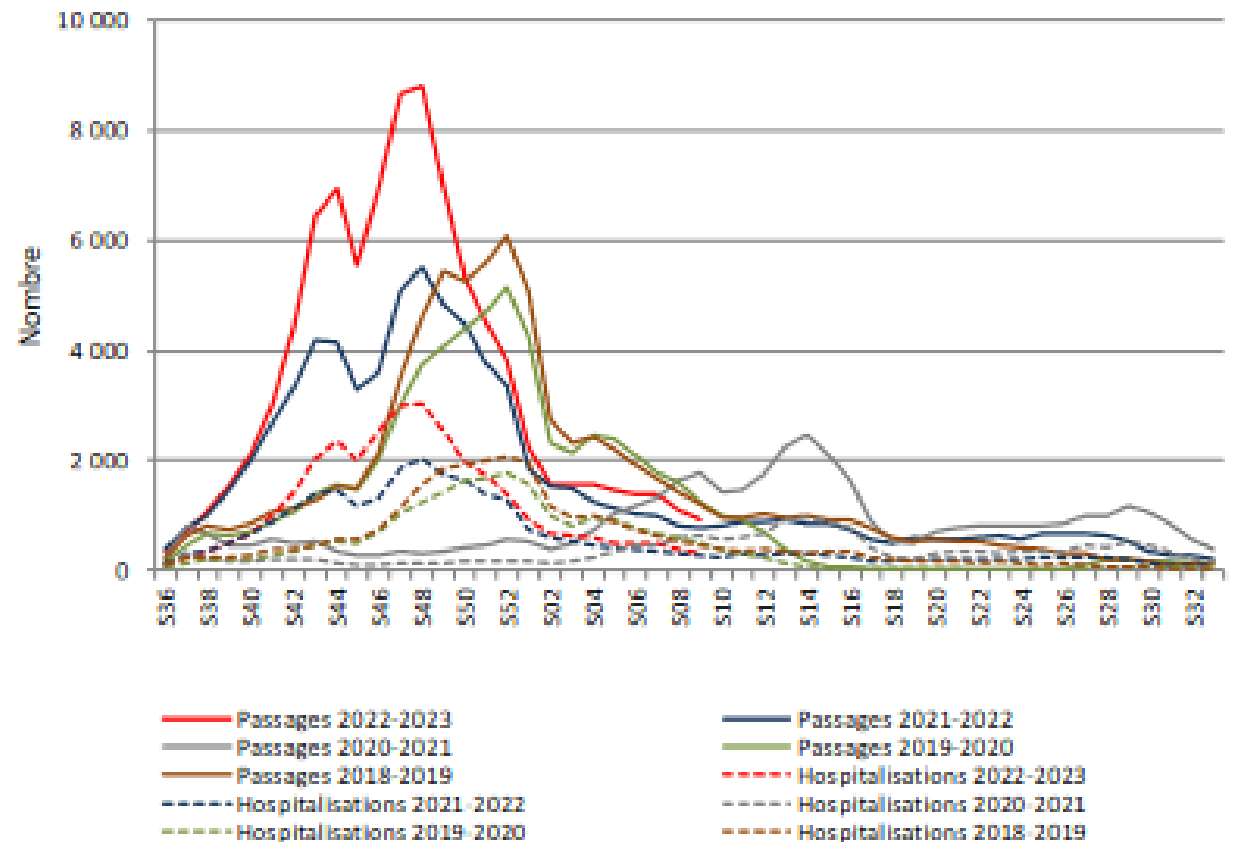
## Dans le monde..

- Enfants de moins de 5 ans
  - 33,1 (21,6-50,3) millions d'épisodes d'IVAI (1/3 premières année)
  - 3,2 (2,7-3,8) millions d'hospitalisations (20 % hypoxémie)
  - 59600 (47000-74500) décès hospitaliers dus au VRS
  - 118200 (94600-149400) décès liés au VRS
  
- Enfants < 6 mois
  - 1,4 (1,2-1,7) millions d'hospitalisations liées au VRS
  - 27300 (20700-36200) décès hospitaliers attribués au VRS

source RESVINET

Morbidité +++

- Epidémie,
- Saturation urgences et services pédiatrie



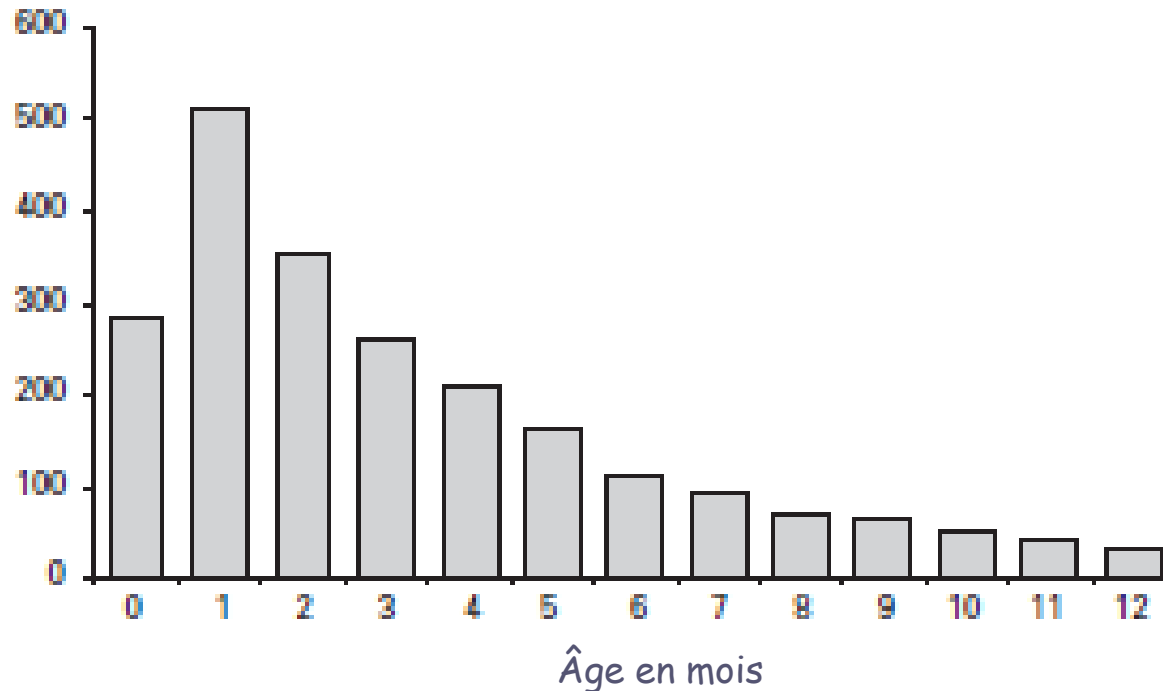
\* Analyses réalisées à hôpitaux constants (N : 662)

# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS

Des patients très jeunes, exemple de Tours..

Répartition par âge chez les <1 an, bronchiolite, Tours, janvier 1997 à Avril 2005

Nombre de séjours



# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS

- Infection respiratoire aigue
  - Modérée : otite, rhinopharyngite
  - Sévère : mortalité
- Conséquences à long terme
  - Conséquence d'une infection sévère
  - Conséquence d'infections répétées



# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS



Bronchiolite



Asthme  
nourrisson



Asthme



BPCO



4 phénotypes « siffleurs »

# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS

- Conséquences à long terme
- Conséquences d'une infection sévère
- Conséquences d'infections répétées



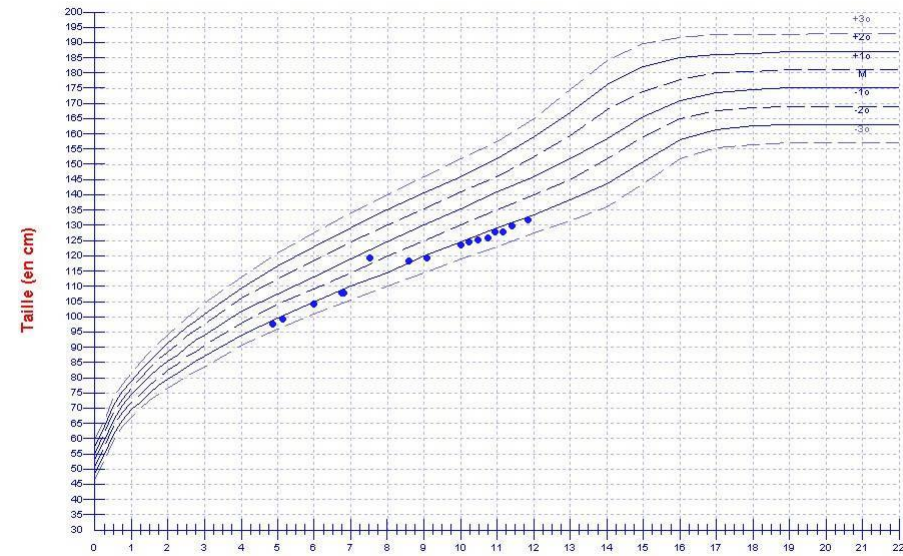
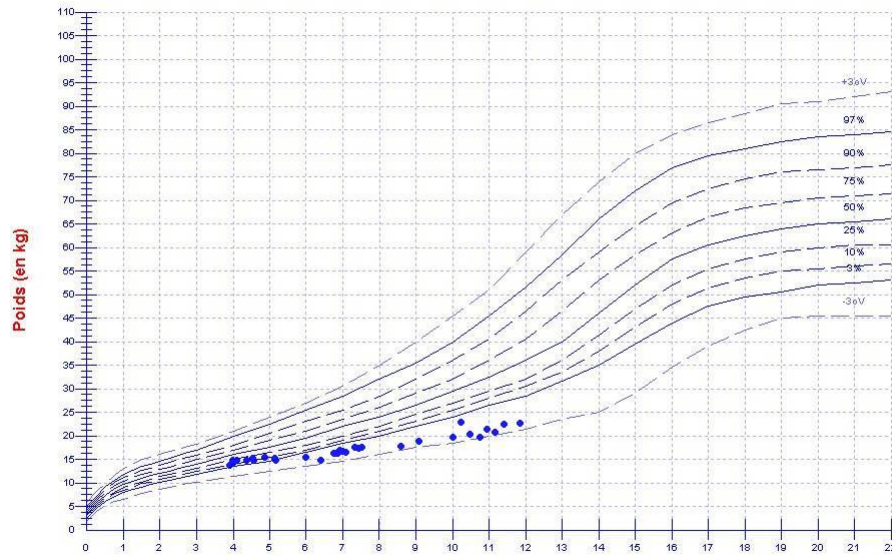
# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS

## Noor

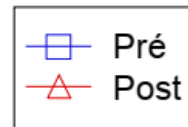
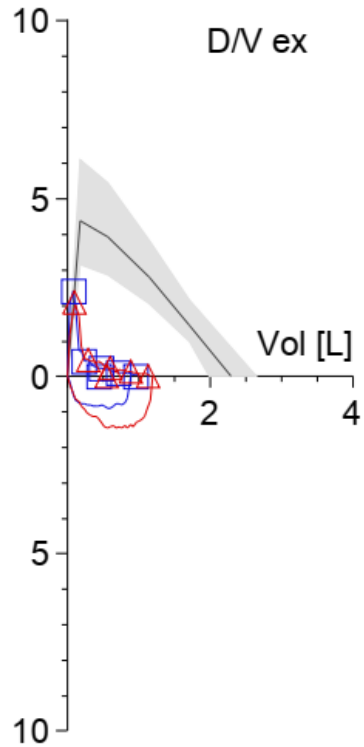
- Naissance à 34 SA PN = 2.18 kg TN 45 cm (75e p)  
PC 32.5 cm, grossesse gémellaire bichoriale bi-amniotique.
- Période néonatale simple.
- Bronchiolite avec hypoxémie réfractaire à VRS à 3 semaines de vie.
- Ventilation prolongée avec AREC, VHF etc...
- Trachéotomie jusqu'à l'âge de 4 ans.
- Multiples hospitalisations pour décompensations respiratoires.
- Bolus mensuels de Solumédrol de septembre 2012 à juin 2013.
- NEDC par gastrostomie jusqu'à 6 ans.

# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS

Noor



# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS



	Théo	Pré	%Pré/Th	Post	%Post/Th	D%Pré/Post	Z-Sc. N
Date test		28.05.19		28.05.19			
Heure test		14:32		14:52			
Substance				Salbutamol			
CVI	2.35	0.96	41				
CV EX	2.35	0.98	41				
CV	2.35	0.98	41				
CI	1.61	0.54	34				
VRE	0.75	0.44	58				
VT	0.39	0.36	91				
CRFpl	1.53	3.87	253				
VR	0.77	3.43	447				
CPT	3.14	4.41	140				
VR%CPT	25.37	77.89	307				
CVF	2.29	0.97	43	1.14	50	17	
VEMS	1.92	0.46	24	0.55	29	20	
VEMS%CV	84.94	47.11	55	46.22	54	-2	
VEMS%CF	84.94	47.11	55	48.25	57	2	
DPE	4.36	2.40	55	2.07	47	-14	
DEM75	3.92	0.40	10	0.45	12	14	
DEM50	2.77	0.20	7	0.20	7	0	
DEM 25	1.42	«0.08	6	0.10	7	27	
DEMM 25/75	2.41	0.18	7	0.22	9	22	
VEM 6		0.92		1.07		16	
VIMS		0.83		1.15		39	
SR AW	0.53	4.73	887				
RAW	0.35	1.17	335				
SG AW		0.21					

# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS

- Conséquences à long terme
  - Conséquences d'une infection sévère
  - Conséquences d'infections répétées



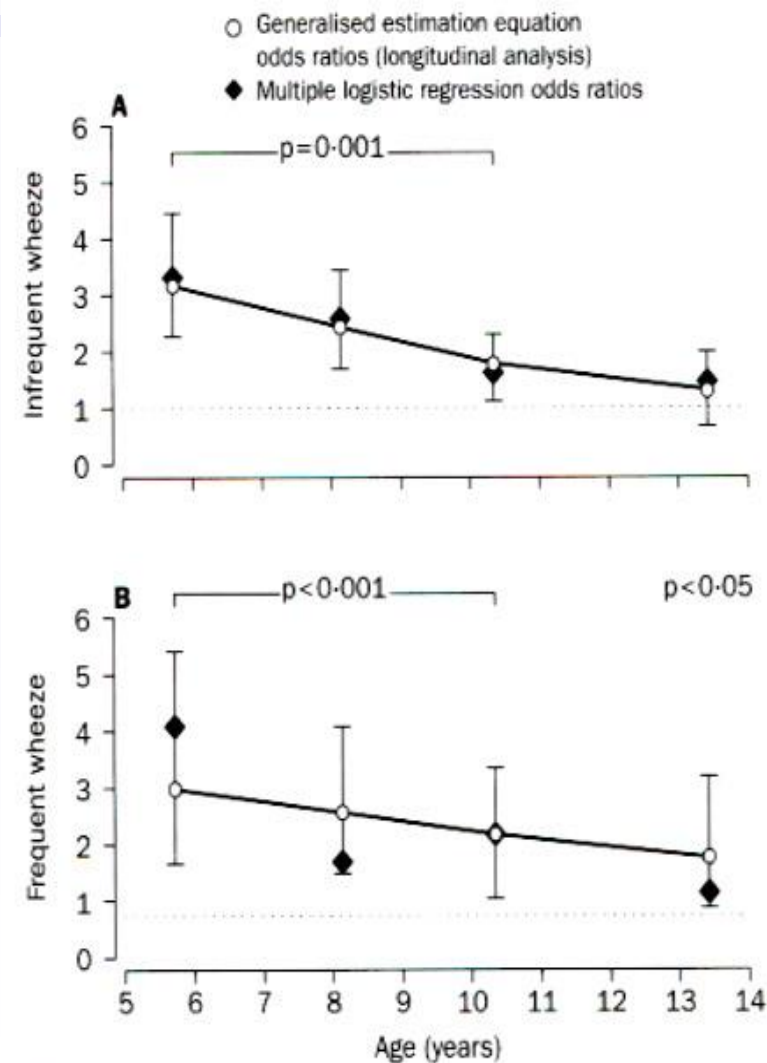
# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS

## Asthme du nourrisson : the Tucson study

- Cohorte de 888 enfants.
- 207 enfants avec atteinte modérée des VAI à VRS <3 ans (non hospitalisés).
- Groupe témoin enfants sans atteinte VAI jusqu'à l'âge de 3 ans (41,5 % cohorte).
- Risque relatif de sifflements fréquents significativement augmenté jusqu'à l'âge de 11 ans ( $p < 0,01$ ).
- Fréquence d'asthme du NRS de 21 à 43 % 1 à 2 ans après une hospitalisation.

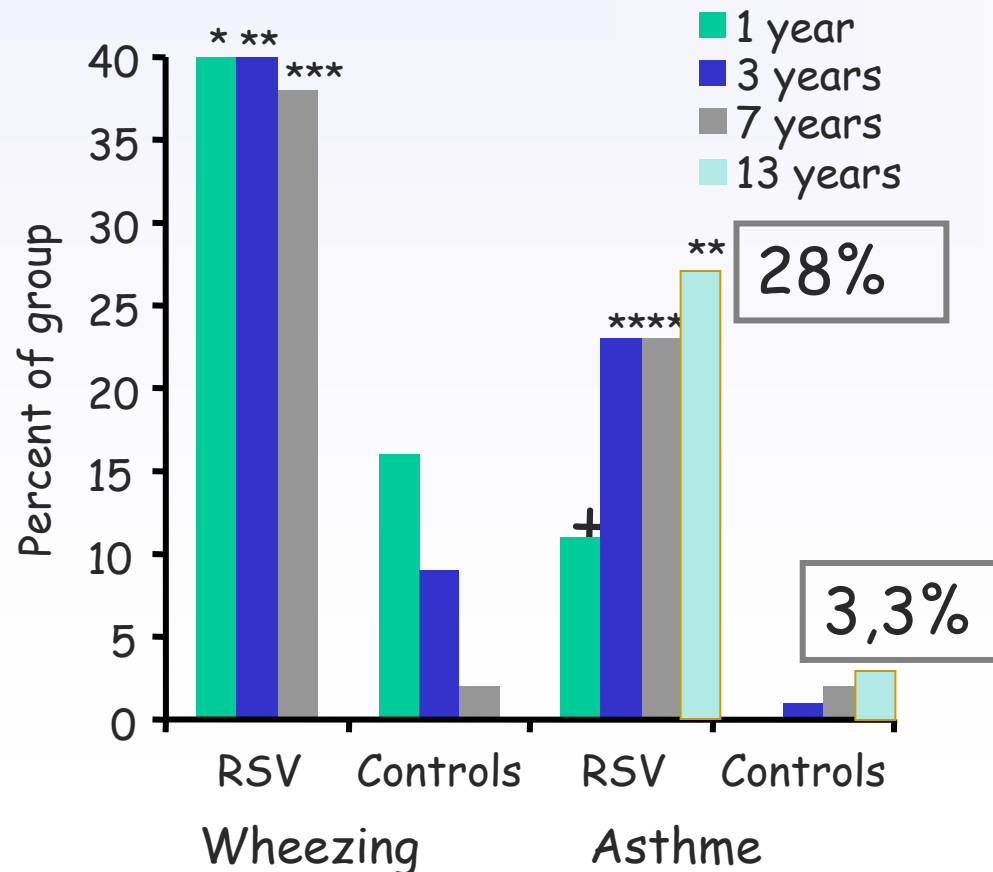
Stein, Lancet, 1999

Mauskopf, *Pediatr Infect Dis J* 2016 Adjusted odds ratios (95% CI) for infrequent and frequent



# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS

- 47 nourrissons hospitalisés pour bronchiolite à VRS avant 1 an
- 2 témoins par inclus, même âge, même sexe (n = 93)
- Suivis jusqu'à 13 ans



## Asthme : The Swedish study

A 7,5 ans en multivarié :  
 Asthme OR 12,7

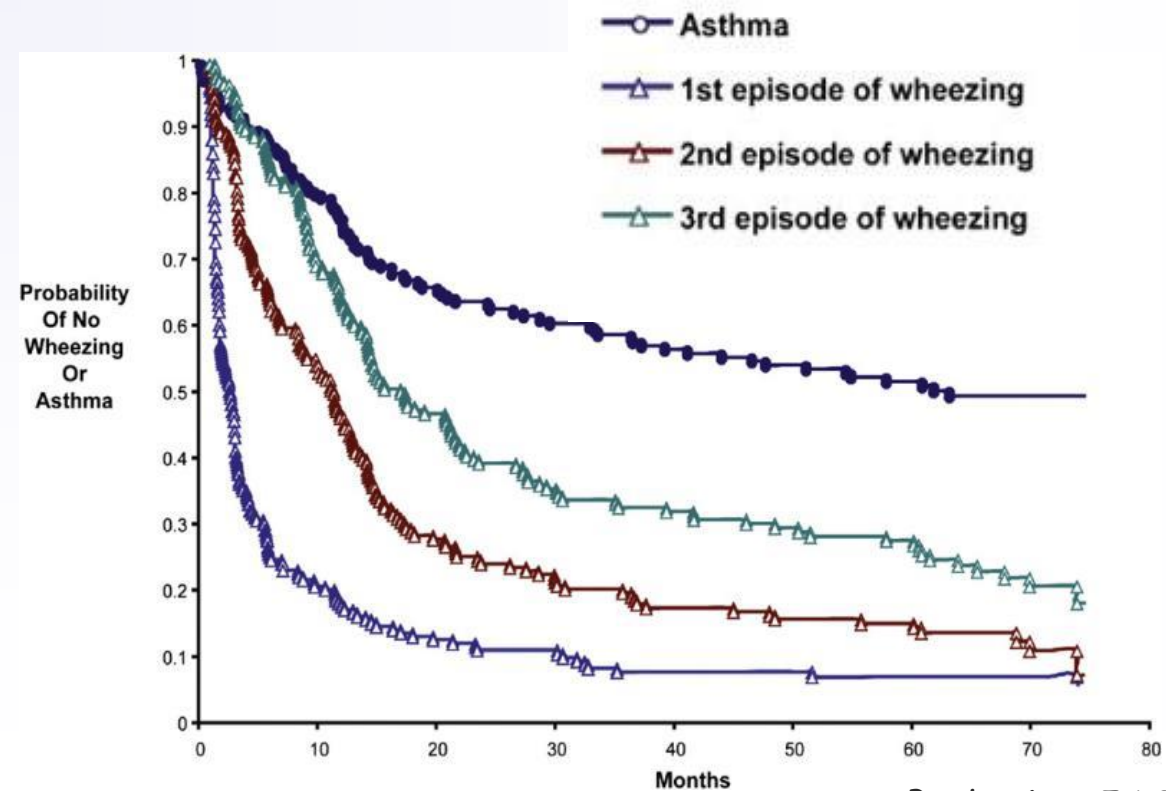
\*p=0.003; \*\*p<0.001  
 \*\*\*p<0.0001; †p=0.004

Sigurs AJRCCM 2000

# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS

- Cohorte de 1122 enfants VRS +.
- 206 enfants avec atteinte modérée des VAI à VRS < 13 mois.
- 159 enfants à l'âge de 6 ans.

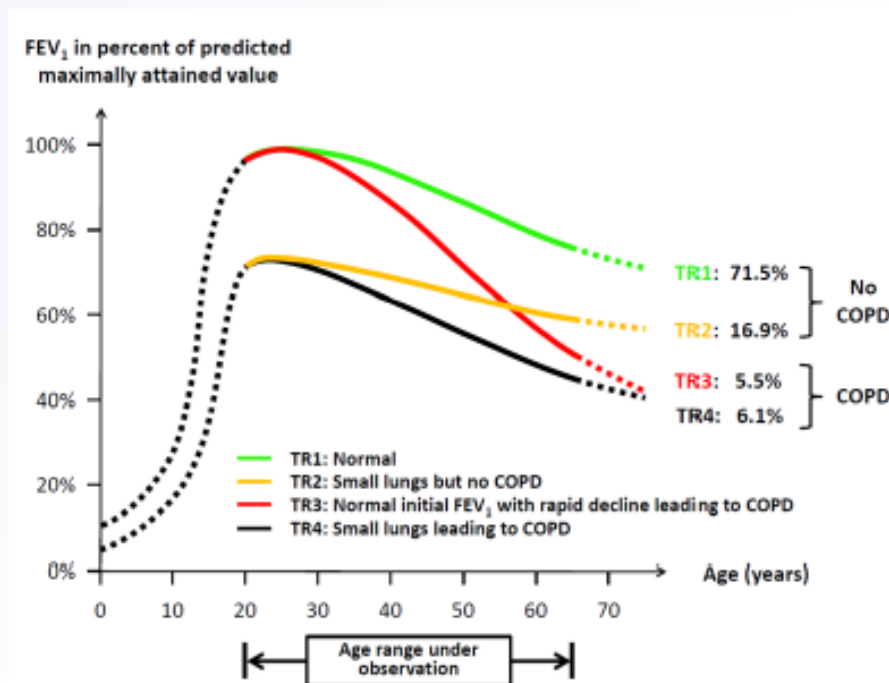
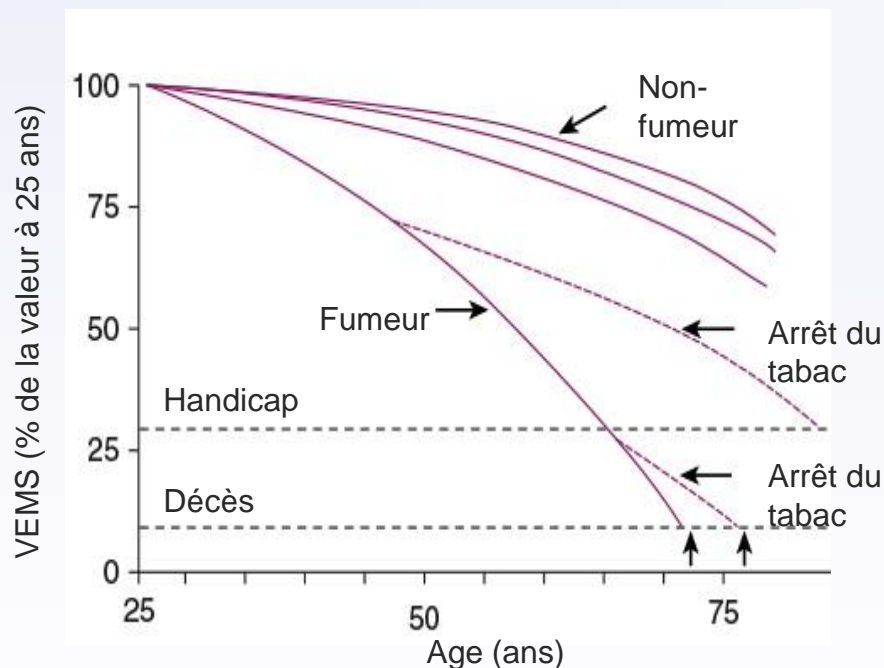
- Asthme chez 48 % avant 7 ans
- Actif dans 35 %



Bacharier, JACI, 2013

# Pourquoi prévenir ? Conséquences respiratoires d'une infection à VRS

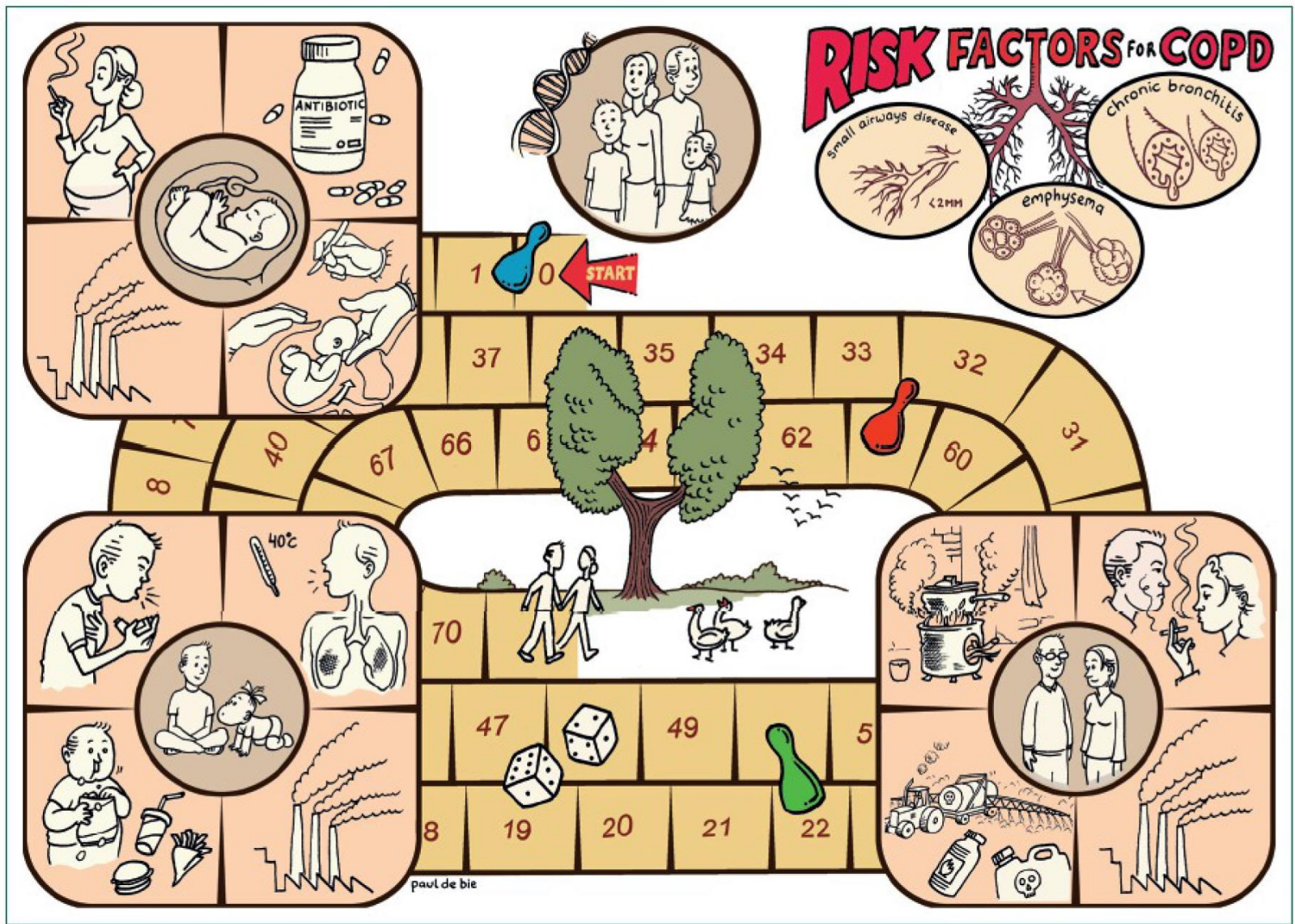
## Déterminants précoces de la BPCO, « nouveaux » concepts



La constante décroissance du VEMS à partir de l'âge de 25 ans avec un déclin accéléré induit par l'exposition régulière au tabac



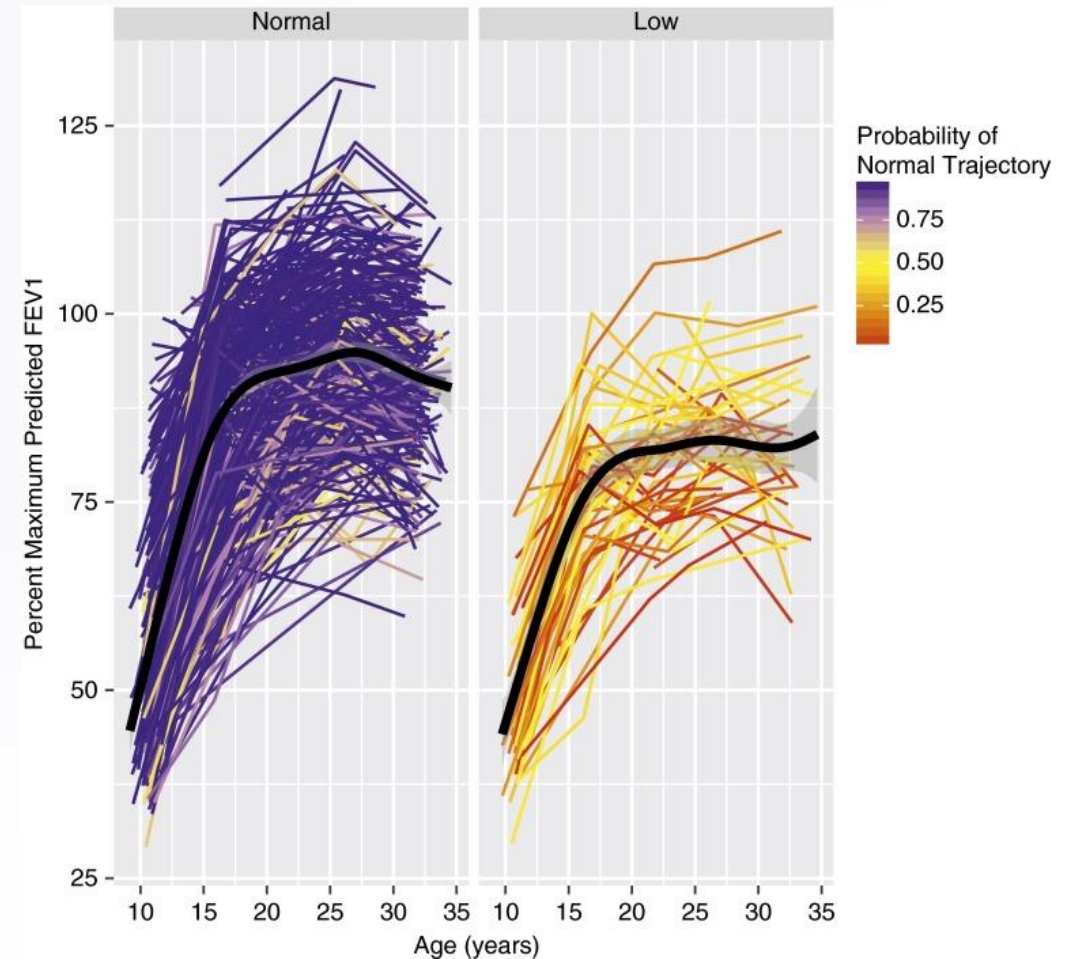
Identification de trajectoires différentes avec une interaction entre l'environnement/ génétique débutant précocement



# Pourquoi prévenir ?

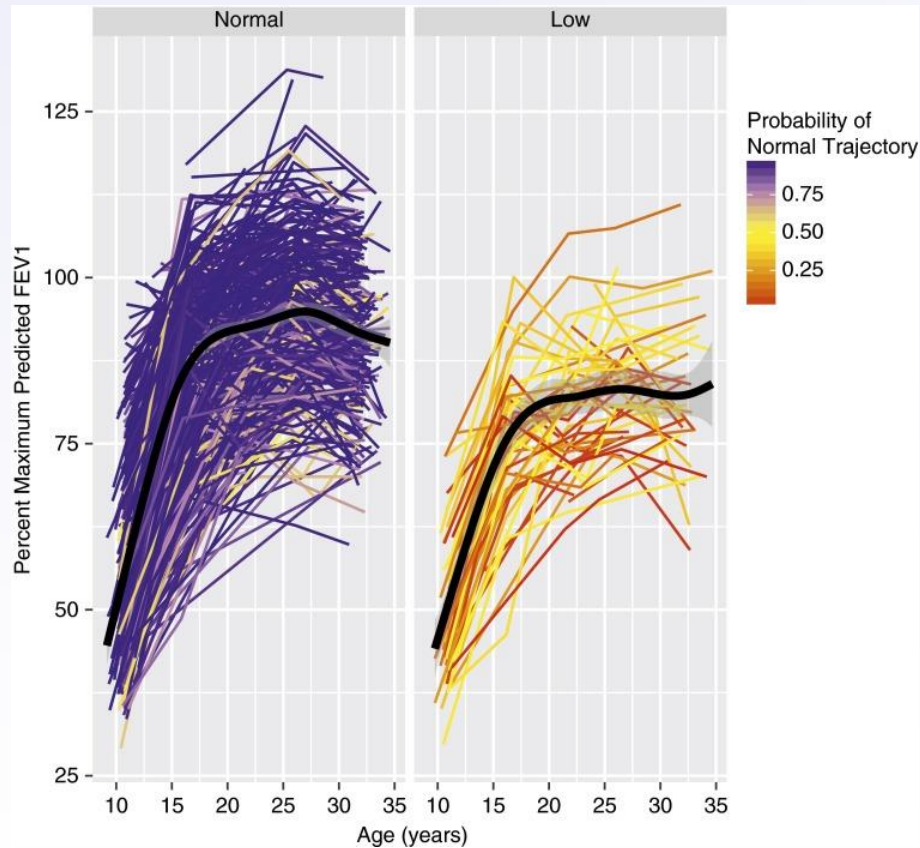
## The Tucson study (suite)

- 599 participants avec  $\geq 2$  EFR entre 11 et 32 ans (2142 EFR).
- Deux groupes :
  - 56 (9,3 %) avec une trajectoire « fonction respiratoire diminuée ».
  - 543 (90,7 %) avec une trajectoire « fonction respiratoire normale ».

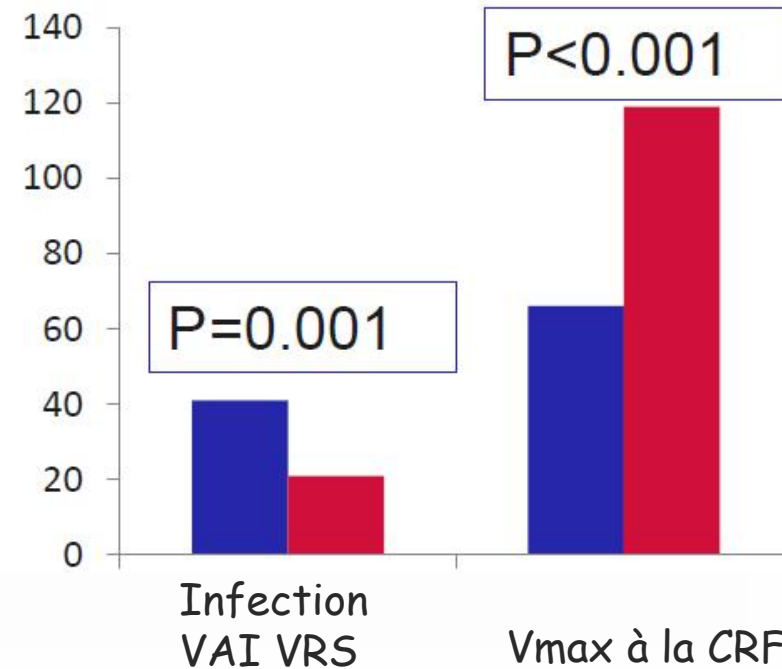


Berry, AJRCCM, 2016

# Pourquoi prévenir ?



- Trajectoire respiratoire basse (TRB)
- Trajectoire respiratoire normale (TRN)



■ IVAI à VRS ( $\leq 3$  ans) : 41,2 % (TRB) vs. 21,4% (TRN) ; P = 0,001

A 6 ans, VEMS à 95 % (TRN) vs. 86 % (TRB)

Berry, AJRCCM, 2016

# Pourquoi prévenir ?

Table 2. Meta-analysis of hospitalization and mortality rate between RSV and influenza.

Outcome	N of Studies (Participants)	Cumulative Incidence					Incidence Rate (Per 100,000 Persons-Year)					
		RR	95% CI	p-Value	I <sup>2</sup>	Egger's Test (p-Value)	N of Studies	MD	95% CI	p-Value	I <sup>2</sup>	Egger's Test (p-Value)
Hospitalization	5	0.93	0.53–1.62	0.80	0	−0.73 (p = 0.08)	10	−262	−755; 229	0.30	99	−6.57 (p = 0.20)
Mortality	4	1.19	0.98–1.45	0.08	0	0.57 (p = 0.10)	2	15	−133; 162	0.85	0	Not possible

Legend: RR: risk ratio; CI: confidence intervals; MD: mean difference.

Maggi, Vaccines 2022



Adultes :

- Le nombre d'hospitalisation et mortalité similaire en VRS et influenzae

# Comment prévenir ?

- Pour les adultes, la vaccination comme pour la grippe
- Pour les nouveaux-nés, prématurés (+++), trop tôt pour une immunisation par un vaccin.

Plusieurs approches dans ce contexte :

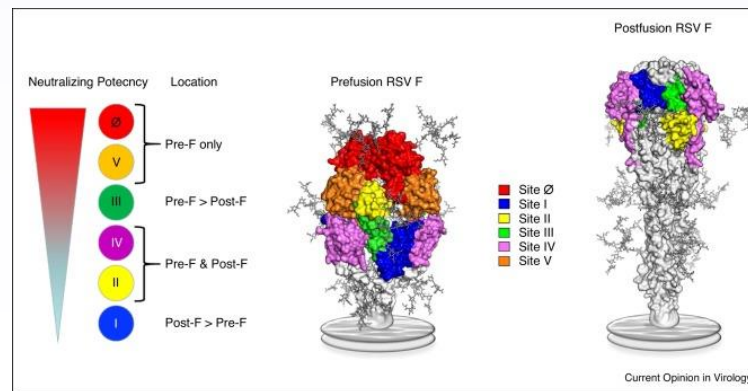
- La vaccination pendant la grossesse des femmes enceintes
- L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-VRS.

# Le pipeline des "vaccins" contre le VRS

	Paediatric	Maternal	Older adults
Phase 3	Nirsevimab <sup>IM</sup> Clerovimab <sup>IM</sup>	RSVPreF <sup>IM</sup> RSVPreF3 <sup>IM</sup>	RSVPreF <sup>IM</sup> RSVPreF3 <sup>IM</sup> Ad26.RSV.PreF <sup>IM</sup> MVA-BN-RSV <sup>IM</sup> mRNA-1345 <sup>IM</sup>
Phase 2	Ad26.RSV.PreF <sup>IM</sup> MV-012-968 <sup>IN</sup> VAD00001 <sup>IN</sup> ΔNS2Δ131311314L <sup>IN</sup> BARS13 <sup>IM</sup> Narsyn <sup>IN</sup>		BARS13 <sup>IM</sup>
Phase 1	rBCG-N-hRSV <sup>ID</sup> SeV/RSV <sup>IN</sup> 6120/ΔNS1 <sup>IN</sup> 6120/ΔNS2/1030s <sup>IN</sup> 6120/F1/G2/ΔNS1 <sup>IN</sup> RSV-MinL4.0 <sup>IN</sup> IT-RSV-ΔG <sup>IN</sup> LIDΔM2-2 1030s <sup>IN</sup> RSM01 <sup>IM</sup> mRNA-1345 <sup>IM</sup>	V306 VLP <sup>IM</sup> DS-Cav1 <sup>IM</sup>	IVX-121 <sup>IM</sup> DS-Cav1 <sup>IM</sup> DPX-RSV <sup>IM</sup> VN-0200 <sup>IM</sup> RSV-MinL4.0 <sup>IN</sup>

mAb   
 Vector   
 Live-attenuated vaccine   
 Chimeric   
 Nucleic acid  
 Subunit   
 Particle   
 Route of administration

Paediatric	Maternal	Older adults
Nirsevimab <sup>IM</sup> Clerovimab <sup>IM</sup>	RSVPreF <sup>IM</sup> RSVPreF3 <sup>IM</sup>	RSVPreF <sup>IM</sup> RSVPreF3 <sup>IM</sup> Ad26.RSV.PreF <sup>IM</sup> MVA-BN-RSV <sup>IM</sup> mRNA-1345 <sup>IM</sup>

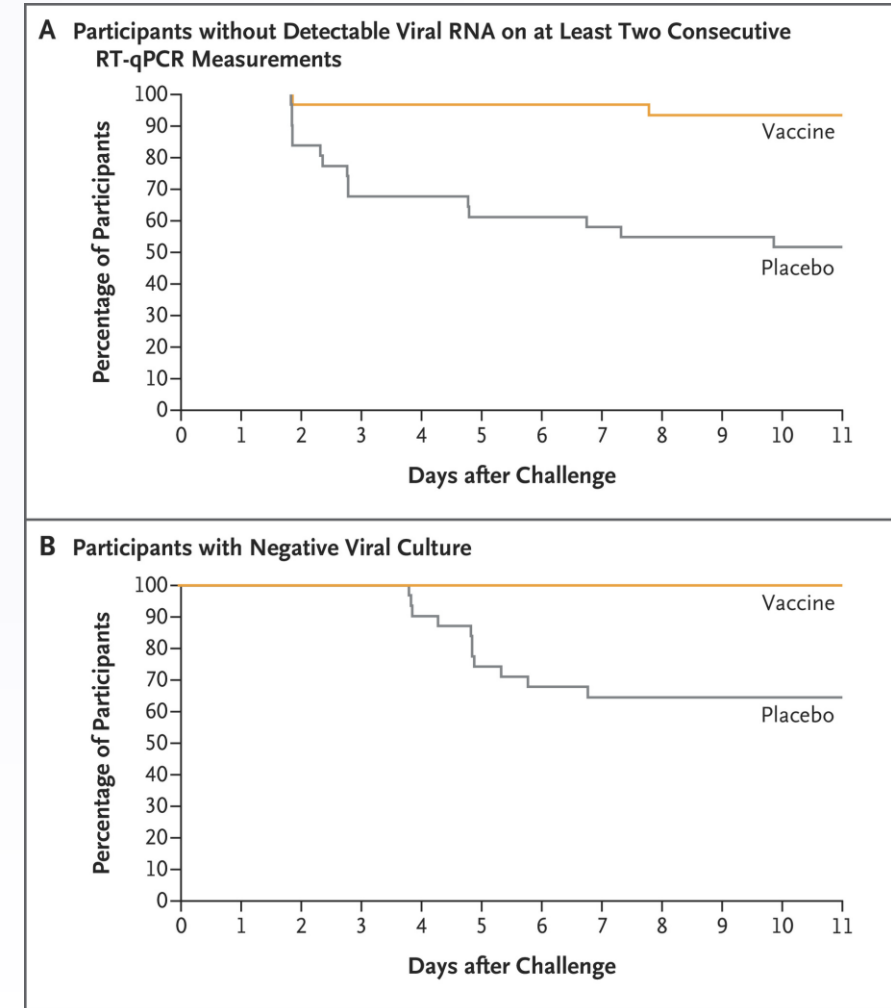


Cible : protéine de fusion F

# Vaccin chez l'adulte

## 5 candidats Vaccins en phase 3

- 2 vaccins dirigé contre la protéine de fusion F
- 2 vaccins recombinants (Ad26.RSV.PreF, MVA-BN-VRS)
- Essai ConquerRSV évaluant le mRNA-1345 contre le VRS chez les + 60 ans
  - 37 000 participants
  - Analyse intermédiaire (14 J post inj) : 64 cas infection VRI (55 placebo et 9 vaccins)
  - Effets indésirables (4 % vaccin, 2,8 % placebo)
- Le vaccin RSVPreF3 (Arexvy®) de GSK, EMA en avril 2023, > 60 ans



# Nnés: Vaccin sous unité PreF chez la femme enceinte

- RSVPreF (Abrysvo<sup>®</sup>, Pfizer)
- Efficacité du vaccin de 82 % contre infections sévères dans les 90 1<sup>ers</sup> jours de vie (69 % pendant les 6 1<sup>ers</sup> mois de vie)
- Efficacité de 57 % infections VRI dans les 90 1<sup>ers</sup> jours de vie (51 % pendant les 6 1<sup>ers</sup> mois de vie).
- Bien toléré
- EMA : 21 juillet 2023

Efficacy End Point	RSVpreF Vaccine (N=405)	Placebo (N=103)	Estimated Vaccine Efficacy (95% CI)
	<i>number of infants with event</i>		<i>percent</i>
Any medically attended RSV-associated lower respiratory tract illness*	3	5	84.7 (21.6 to 97.6)
Medically attended severe RSV-associated lower respiratory tract illness†	1	3‡	91.5 (-5.6 to 99.8)

# Nnés: Anticorps monoclonaux anti-VRS = Nirsevimab

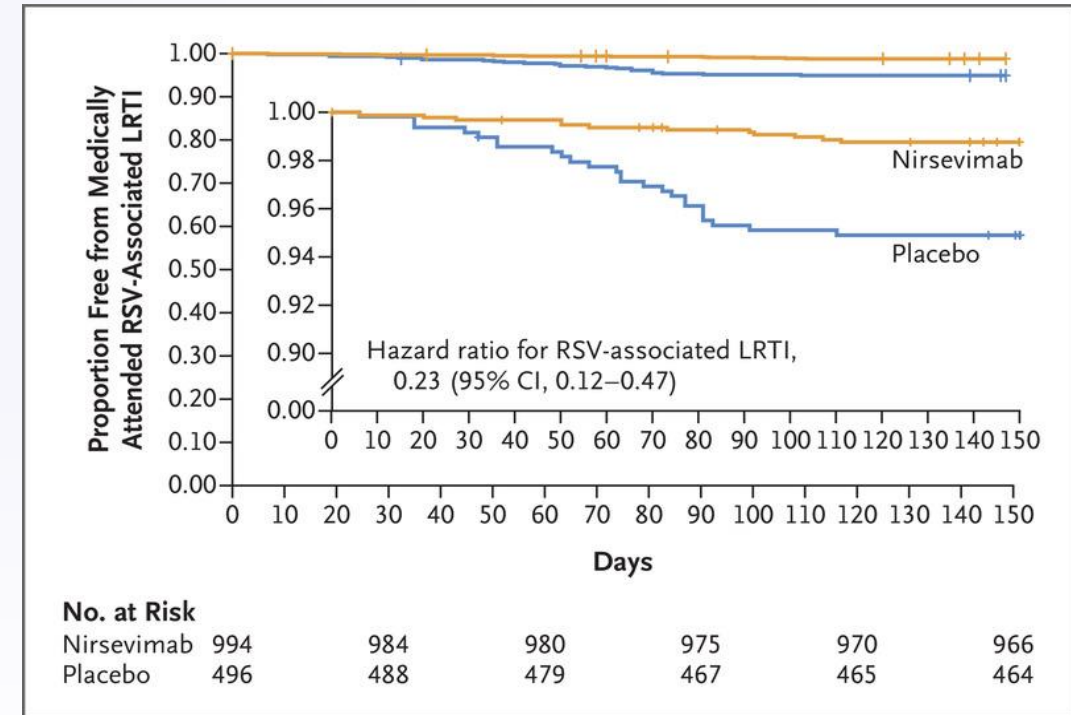
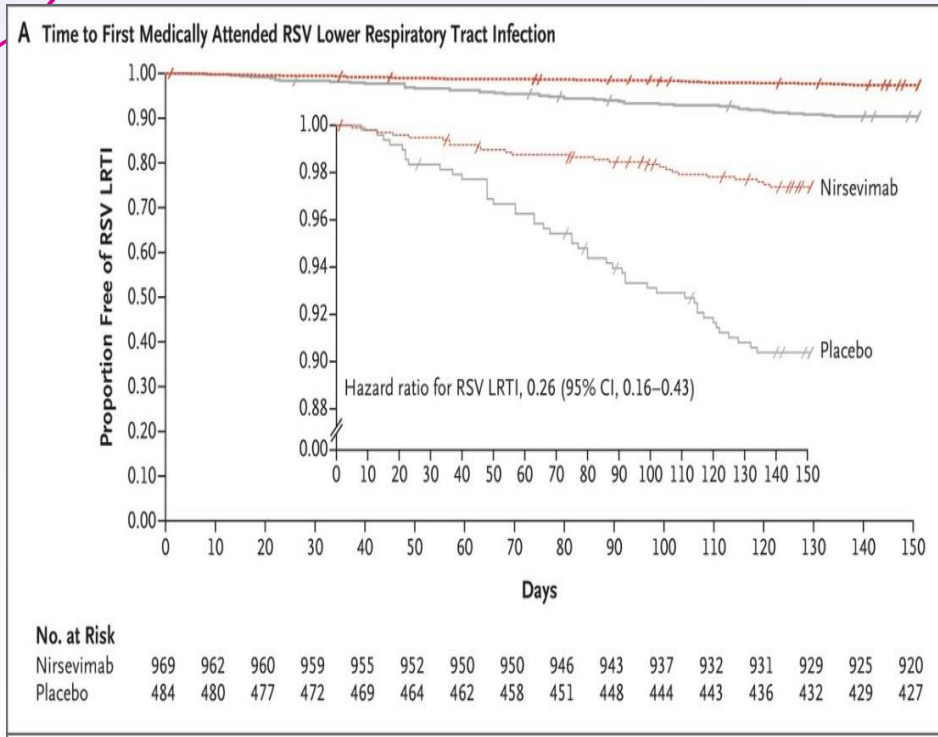
- Anticorps monoclonal anti-VRS.
- Nirsevimab fixe un épitope très conservé de la protéine de fusion.
- Activité neutralisante vis-à-vis des types A et B du VRS avec une activité > 50 fois plus importante que le Palivizumab.
- L'administration de Nirsevimab est 9 fois plus effective que le palivizumab chez des rats infectés par le VRS A et B.
- Anticorps monoclonaux avec une durée de vie augmentée :
  - Une seule injection pour toute la saison.
  - Volumes plus faibles (50 mg si < 5 kg et 100 mg si > 5 kg).
  - Coût/bénéfice moins élevé permettant une utilisation plus large.

Zhu, *Sci Transl, Med* 2017  
Griffin, *Antimicrobs Agents Chemother*, 2017

# Anticorps monoclonaux anti-VRS : Nirsevimab

## 1. Prématurés : MEDLEY

## 2. Nouveaux-nés bien portants: MELODY



Infection VRI : 4 (0,6 %)/616 prématurés nirsevimab vs. 3 (1 %)/309 palivizumab

Infection VRI : 12 (1,2 %)/994 enfants nirsevimab and 25 (5 %)/496 placebo

AME: 4 novembre , 2022  
AMM: 19 juillet 2023

Effacité : 74,5%

Griffin N Engl J Med 2020

Hammitt N Engl J Med 2022

# Conclusions

Avancé considérable dans la prévention des infections à VRS chez l'enfant et l'adulte

## 1. La vaccination

- Chez l'adulte (immunodéprimé, gériatrie)

- 5 candidats vaccin en phase 3

- mARN-1345

- Pendant la grossesse:

- 2 candidats vaccin en phase 3

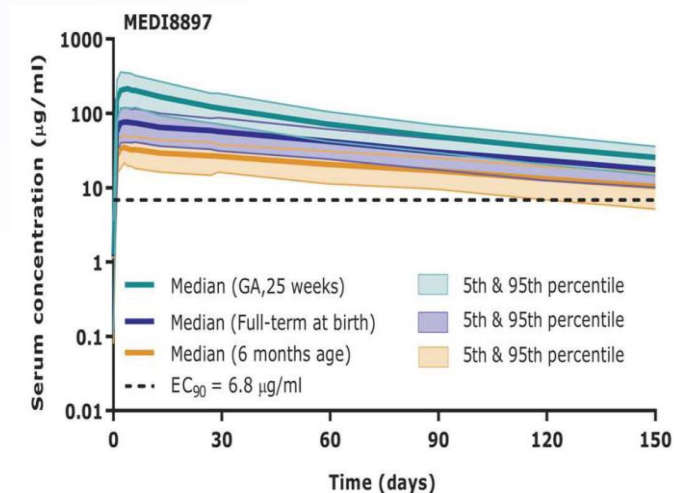
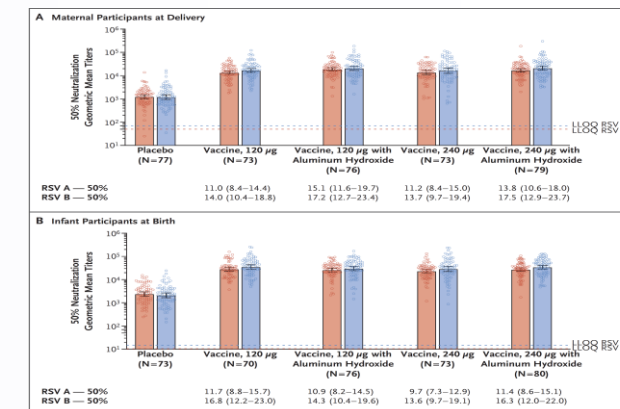
- Durée de la protection ?



## 2. Les anticorps humanisés anti-PreF

- un candidat (Nirzevimab) AME, un en phase 3

- Résistance ?



Un garçon de 8 mois, premier enfant du couple, né à terme (3600 g) vous est amené pour des difficultés respiratoires. Dans ses antécédents, eczéma des plis, reflux gastro-œsophagien non traité, intolérance aux protéines de lait de vache. L'alimentation est au sein complétée par un hydrolysate de protéine. L'enfant et les parents vivent dans un appartement non humide. Le papa est fumeur (dehors ou sur le balcon mais jamais en présence de l'enfant.) La mère a un asthme allergique sans traitement de fond et le père n'a pas d'antécédent respiratoire mais tousse le matin. Un chien à la maison. Parquet au sol, matelas et couette du garçon synthétiques. Sa croissance staturo-pondérale est régulière. Il est gardé en par une assistante maternelle avec d'autres enfants. L'enfant, qui n'a jamais de problème respiratoire, est amené par ses parents pour une gêne respiratoire ayant débuté la veille au soir, avec rhinite claire depuis 24 heures et fébricule à 38°5. L'épisode actuel a commencé par une toux et une rhinite, rapidement suivis d'une gêne respiratoire sifflante. Un premier médecin consulté la veille au soir a prescrit un antihistaminique, un antitussif, des antibiotiques, une corticothérapie orale, des séances de kinésithérapie respiratoire et du salbutamol inhalé. Malgré ces mesures, la gêne s'est accentuée. Mais l'enfant prend normalement ses biberons aux dires des parents. A l'examen, le garçon est tonique, apyrétique ( $T^{\circ} = 37^{\circ}3.$ ), légèrement dyspnéique, FR = 50/min. FC = 110/min. SaO<sub>2</sub> = 96% sous air. L'auscultation cardiaque retrouve un petit souffle systolique 2/6° et l'auscultation pulmonaire des sibilants et quelques ronchi diffus.

**QUESTION N°1 (QRM) :** quel(s)est(sont) les ou la cause la plus vraisemblable du retard de croissance

- A. C'est le premier enfant du couple
- B. La maman a continué de fumer pendant la grossesse
- C. La maman est asthmatique
- D. L'enfant est prématuré
- E. Aucune, cet enfant a un poids de naissance normal

Réponse(s) exacte(s) : B

Réponse(s) indispensable(s) :

**Commentaire :** B : le tabagisme pendant la grossesse est une cause classique de retard de croissance

**QUESTION N°2 (QRM) : Quel(s) sont l'(les) élément(s) physique(s) à rechercher devant un souffle cardiaque de l'enfant à 6 mois de vie ?**

- A/ cyanose
- B/ hyperthermie
- C/ hépatomégalie
- D/ dysmorphie
- E/ hypertension artérielle

Réponses exactes : A, B, C, D

*Commentaire : A et C : à la recherche d'une cardiopathie congénitale ; B : endocardite ou souffle fonctionnel ; C : signe d'insuffisance cardiaque ; E : se voit aux membres supérieurs en cas de coarctation de l'aorte, mais cette pathologie se révèle bien avant 6 mois (2 ou 3 semaines de vie)*

**QUESTION N°3 (QRM) :** Quel(s) est/sont le(s) critère(s) qui permet(tent) de diagnostiquer un asthme chez cet enfant ?

- A) Il a présenté de l'eczéma
- B) Les deux parents fument
- C) L'appartement est humide
- D) Il est gardé en crèche
- E) Aucun, cet enfant à une bronchiolite modérée

Réponse exacte : E

*Commentaire : A, B, C, D : Facteurs favorisant l'asthme du nourrisson mais c'est un premier épisode donc*

*E*

**QUESTION N°4 (QRM) :** Quel(s) est/sont le(s) critère(s) à évaluer pour déterminer le niveau de gravité de cet épisode ?

- A) l'altération de l'état général (dont le comportement anormal, hypotonie, geignement),
- B) la fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute),
- C) l'utilisation des muscles accessoires (signes de lutte),
- D) la prise alimentaire (à évaluer par rapport aux apports habituels),
- E) la saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) mesurée par oxymètre de pouls en air ambiant

Réponse exacte : A, B, C, D, E

**Commentaire :**

**QUESTION N°5 (QRM) :** Une bronchiolite aiguë du nourrisson non sévère comporte typiquement :

- A. une fièvre peu élevée à 38-39°C dans les 48 premières heures
- B. un épisode aigu de gêne respiratoire
- C. une détresse respiratoire sévère
- D. toux, sibilants et/ou crépitants
- E. une altération nette de l'état général

Réponse : ABD

**QUESTION N°6 (QRM) :** Parmi les traitements prescrits, le(s)quel(s) étai(en)t recommandé(s) chez ce nourrisson ?

- A. Corticothérapie
- B. Antibiothérapie
- C. Kinésithérapie
- D. Antihistaminique
- E. Aucun sauf le paracétamol

Réponse(s) exacte(s) : E

*Commentaire : A, B, C, D : aucun de ces traitements n'est recommandé ; E : paracétamol utile en cas de fièvre.*

**QUESTION N°7 (QRM) :** Quel(s) examen(s) complémentaire(s) réalisez-vous chez cet enfant ?

- A. NFS, CRP
- B. Radiographie de thorax
- C. Aspiration nasopharyngée à la recherche de virus respiratoires
- D. Sérologie COVID
- E. Aucun

Réponse(s) exacte(s) : E

Réponse(s) indispensable(s) :

Commentaire : Bronchiolite non compliquée, aucun examen nécessaire

**QUESTION N°8 (QRM) :** Que recommandez-vous aux parents pour cet enfant ?

- A. Arrêter de fumer
- B. Poursuivre les antibiotiques débutés
- C. Désobstructions rhinopharyngées
- D. Fractionnement de l'alimentation
- E. Bien aérer la chambre dont la température doit être de 19°C

Réponse(s) exacte(s) : A, C D, E

Réponse(s) indispensable(s) :

*Commentaire : A : oui favorise la survenue d'infection et d'asthme ; B : faux car cause virale, antibiothérapie inutile ; E : importante pour diminuer l'humidité et les moisissures.*

Le garçon qui était rentré chez lui est ramené le lendemain soir par ses parents car la gêne respiratoire s'est accentuée et ils ont pu noter une diminution nette de l'alimentation (moins de 50 % de ses apports habituels) et des vomissements lors d'efforts de toux.

A l'examen, vous notez un poids de 5.4 kg (- 200 g), une saturation pulsée à 89 % en air ambiant, sa fréquence respiratoire à 70/minutes, sa température : 37.5°C. Il présente un tirage intercostal et un balancement thoraco-abdominal et à l'auscultation vous entendez des sibilants et des ronchis diffus.

**QUESTION N°9 (QRM) :** Quel(s) est (sont) votre (vos) diagnostic(s) ?

- A. Une crise d'asthme aigue grave
- B. Une coqueluche
- C. Une bronchiolite modérée
- D. Une bronchiolite sévère
- E. Une myocardite

Réponse exacte : D

**Commentaire :** A : faux car premier épisode ; B : non car signe respiratoire; D : oui car signe de gravité ; D : tableau typique ; E : diagnostic différentiel à toujours évoquer, mais pas de tachycardie, ni hépatomégalie, ni mauvaise tolérance.

**QUESTION N°10 (QRM) :** Parmi les tableaux suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui définit (ssent) une forme grave de bronchiolite à cet âge ?

- A. les formes graves sont définies par la présence d'au moins un des critères de gravité
- B. Une fréquence respiratoire  $\geq 70/\text{min}$  ou  $< 30/\text{min}$  ou respiration superficielle ou apnée
- C. une fréquence cardiaque  $>180/\text{min}$  ou  $<80/\text{min}$
- D. une utilisation absente ou légère des muscles accessoires
- E. une réduction importante ou un refus de l'alimentation

Réponse : A, B, C ,E

Commentaire : D : faux, utilisation intense des muscles accessoires

**QUESTION N°11 (QRM) :** Parmi les paramètres suivants, quel est (sont) celui (ceux) qui va (vont) conduire à hospitaliser cet enfant ?

- A. SaO<sub>2</sub> = 89 %
- B. Fréquence respiratoire = 70/min
- C. Vomissement lors d'effort de toux
- D. Âge du garçon
- E. Prise alimentaire réduite de 50 %

Réponse : A,B,E

*Commentaire : les vomissements lors d'efforts de toux chez le nourrisson sont fréquents et ne sont pas un motif d'hospitalisation. L'âge n'impose l'hospitalisation que si < 28 jours.*

**QUESTION N°12 (QRM) :** Quelle est votre prise en charge thérapeutique initiale ?

- A. Hospitalisation
- B. Oxygénothérapie
- C. Corticothérapie orale
- D. Kinésithérapie respiratoire
- E.  $\beta$ 2 mimétiques inhalés

Réponse(s) exacte(s) : A, B

Réponse(s) indispensable(s) :

*Commentaire : A : oui, car critère de gravité ; B : oui car hypoxie ; C,D,E : pas d'efficacité démontrée dans la bronchiolite.*

## QUESTION N°14(QRM) : Concernant l'oxygénothérapie chez ce nourrisson

- A. Elle est indispensable car la saturation pulsée est inférieure à 90%
- B. Oxygène sur sonde nasale, 2 L/min
- C. Oxygène sur lunettes nasales, 2 L/min
- D. Elle pourra être interrompu si la saturation pulsée est à 92 % avec un examen normal
- E. Oxygène sur lunettes nasales, débit adapté pour SaO<sub>2</sub> > 94%

Réponses exactes : A, D, E

Réponse(s) indispensable(s) :

Commentaire : L'O<sub>2</sub> se donne par lunettes en première intention. On ne prescrit pas un débit fixe d'O<sub>2</sub>, mais un objectif de SpO<sub>2</sub> avec seuil de débit devant faire prévenir le médecin (ici : > 2l/min).

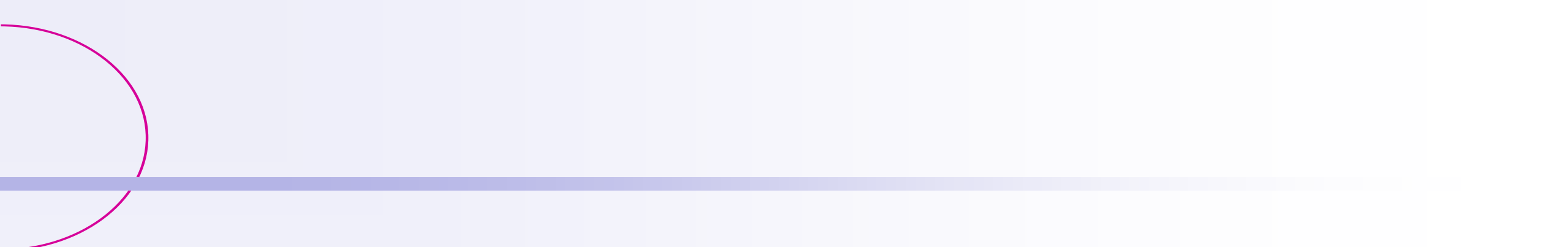
**QUESTION N°15 (QRM) :** Ces courageux parents ayant à cœur de repeupler la France ont remis cela et leur nouvelle œuvre est prévu pour janvier. Qu'aller vous leur conseiller ?

- A. Vous leur conseillez de faire un tour au planning familial
- B. Vaccination coqueluche pour la maman si non fait lors de la grossesse précédente
- C. Vaccination de la maman contre le VRS.
- D. Vous adressez le père chez votre collègue Etiopathe
- E. Vous conseillez l'administration d'un anticorps anti-VRS au moment de la sortie de la maternité

Réponse(s) exacte(s) : B, E

Réponse(s) possible(s) : A, D

**Commentaire :** D : L'étiopathe s'intéresse aux symptômes uniquement pour déterminer l'origine du problème, responsable à distance du symptôme. L'étiopathie est une thérapie proche de l'ostéopathie qui vise à supprimer les symptômes en agissant sur leurs causes par manipulation (l'étiopathe traite uniquement avec ses mains).



Vous voyez en consultation un garçon de 12 ans, 40 kg, pour une crise d'asthme. Il a déjà fait plusieurs crises d'asthme mais ne prend actuellement aucun traitement de fond. Les crises surviennent de façon mensuelle, les deux dernières ayant nécessité une corticothérapie orale. Un traitement inhalé par dipropionate de beclométhasone est pris pendant les 5 à 10 jours qui suivent la crise, à la dose de 1000 microgrammes par jour. Il a déjà consulté un allergologue il y a 18 mois et une polysensibilisation aux acariens, moisissures et pollens de bouleau avait été mise en évidence. Une désensibilisation aux acariens avait été préconisée mais les parents ont préféré ne pas suivre cet avis.

La crise actuelle a commencé depuis la veille au soir, après un goûter d'anniversaire. La gêne s'est calmée après deux bouffées de salbutamol délivrée par aérosol doseur. Durant la nuit, toux, sifflements et gêne respiratoire sont réapparues. Deux séries de 2 bouffées de salbutamol ont été données, à 4 heures et 8 heures, sans effet. Les parents conduisent alors leur enfant aux urgences hospitalières ou vous le voyez à 10 heures. La gêne est importante, avec une polypnée à 45/min, une tachycardie à 130/min, une élocution gênée par la dyspnée et un thorax distendu. L'auscultation montre un murmure vésiculaire globalement diminué avec quelques sibilants.

## 1. Deux éléments importants de l'appréciation de la sévérité de la crise manquent : quels sont-ils ?

Question 1
Débit expiratoire de pointe
SaO2

## 2. Parmi les éléments dont vous disposez, quels sont ceux susceptibles de faire considérer cette crise comme sévère ?

Question 2
Difficultés d'élocution
Polypnée
Tachycardie
Non réponse aux bronchodilatateurs
<b>Silence auscultatoire</b>

3. La prise en charge au long cours de cet enfant vous semble-t-elle correcte ? Justifiez brièvement.

Question 3

Non

Méthode de délivrance (aérosol doseur seul) inadaptée à l'âge

doses insuffisantes.

4. En dehors du rythme des crises, quels symptômes devez-vous rechercher à l'interrogatoire pour juger de la stabilité ou de l'instabilité de l'asthme ?

Question 6

Toux ou sifflements à l'effort (course, rire, pleurs)

toux ou sifflements la nuit

5. Quels examens complémentaires vous paraissent manquant dans le cadre d'un bilan d'asthme ?

Question 5

Rx Thorax

EFR

6. Si l'ensemble des données finalement recueillies vous font classer l'asthme comme un asthme persistant modéré, quel traitement lui proposez-vous et avec quelle méthode d'inhalation ?

Question 6

Corticothérapie inhalée

faible dose

au mieux avec inhalateur de poudre ou aérosol-doseur auto-déclenché

**7. Malgré l'association d'un traitement par Fluticasone-Salméterol , 500 X 2 avec une chambre pris avec une bonne observance, l'adolescent continue à faire des exacerbations, une fois par mois nécessitant des cures courtes de corticoïdes oraux ? Quel est votre diagnostic ?**

Question 7

Asthme persistant sévère

**8. Vous l'adrezsez à votre pneumo-pédiatre préféré. Les parents vous demandent ce qu'il peuvent attendre de cette entretient vu le traitement déjà lourd de leur enfant**

Question 8

Elimination des diagnostics différentiels et Phénotypage  
Biothérapie (Anti-IgE, Anti IL-5, Anti TSLP)

Merci pour votre attention !  
ralph.epaud@chicreteil.fr

