

# Bronchiolite chez le grand prématuré quelles précautions ?

Dr Marwan ALZIANAT  
Pédiatre  
service de pédiatrie CHM

# Bronchiolite

- Bronchiolite aiguë =
- « bronchopathie obstructive virale saisonnière »
- Chez un nourrisson de 1 à 24 mois
  - Maximum entre 2 et 6 mois

# Un peu d'épidémiologie

- Maladie ubiquitaire
  - épidémique en hiver / à la saison des pluies
  - Augmentation des cas tous les ans
- Virologie
  - Virus Respiratoire syncytial (60 à 90 %)
- Virus parainfluenzae (5 à 20%), influenzae, adénovirus, rhinovirus.
- 460 000 nourrissons par an en France
  - 30 % de la population des nourrissons

# Critères d'hospitalisation

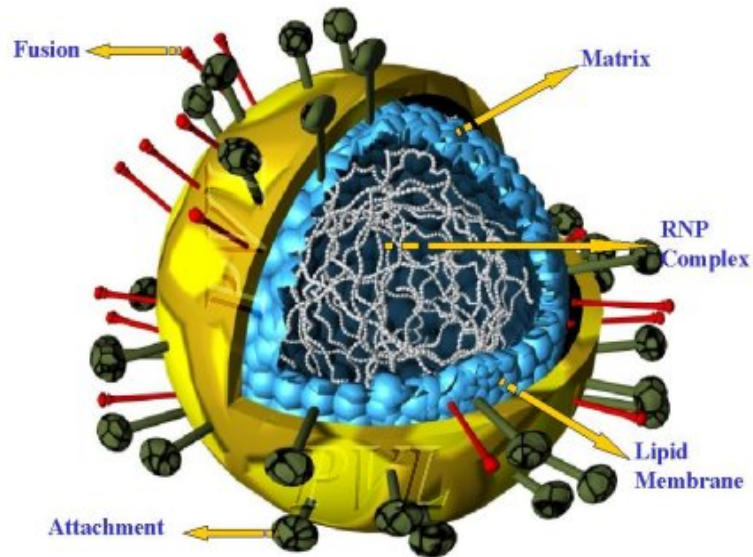
- Age inférieur à 6 semaines
- Prématurité < 34 semaines, âge corrigé < 3 mois
- Cardiopathie sous-jacente
- Pathologie pulmonaire chronique
- Difficultés psychosociales
- Apnées
- Fréquence respiratoire supérieure à 60/minute
- Saturation < 94 %
- Aspect toxique
- Troubles digestifs
- Troubles de ventilation sur la Rx Pulm

# Virus respiratoire syncytial

## VRS

- Cause la + fréquente des infections respiratoires chez les jeunes enfants
- Infection par le VRS => bronchiolite
  - +++ évolution favorable chez les enfants sains
  - Pneumonies = Formes graves dans groupe à risque
- 50% des enfants infectés au cours de la 1ère année de vie
  - Pic d'incidence entre 2- 6 mois
  - 100% des enfants de 3 ans ont été infectés
  - pas de protection immunitaire => reinfection
- Mortalité chez les enfants hospitalisés:
  - ~1% au total
  - ~3% si maladies pulmonaire ou cardiaque pre-existantes

# . Le virus respiratoire syncytial (VRS)

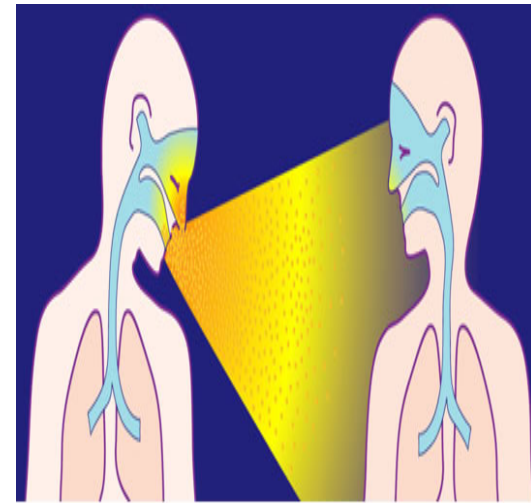
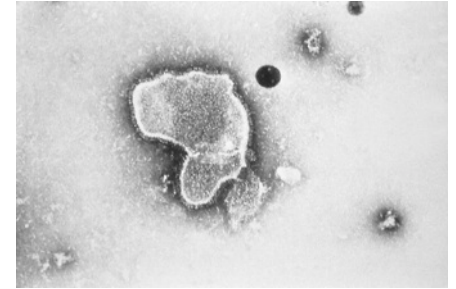


# prématurité

- Naissance avant le terme de 37 semaine d'aménorrhée
- En 2012 plus d'un bébé sur 6 nait prématurément dans le monde
- 9-10 % des naissances en France 11-13% aux USA
- Très grand prématuré 24 -27 SA +6j
- Grand prématuré 28 -31 SA+6j
- Prématuré 32 -36 SA+6j

# Le VRS

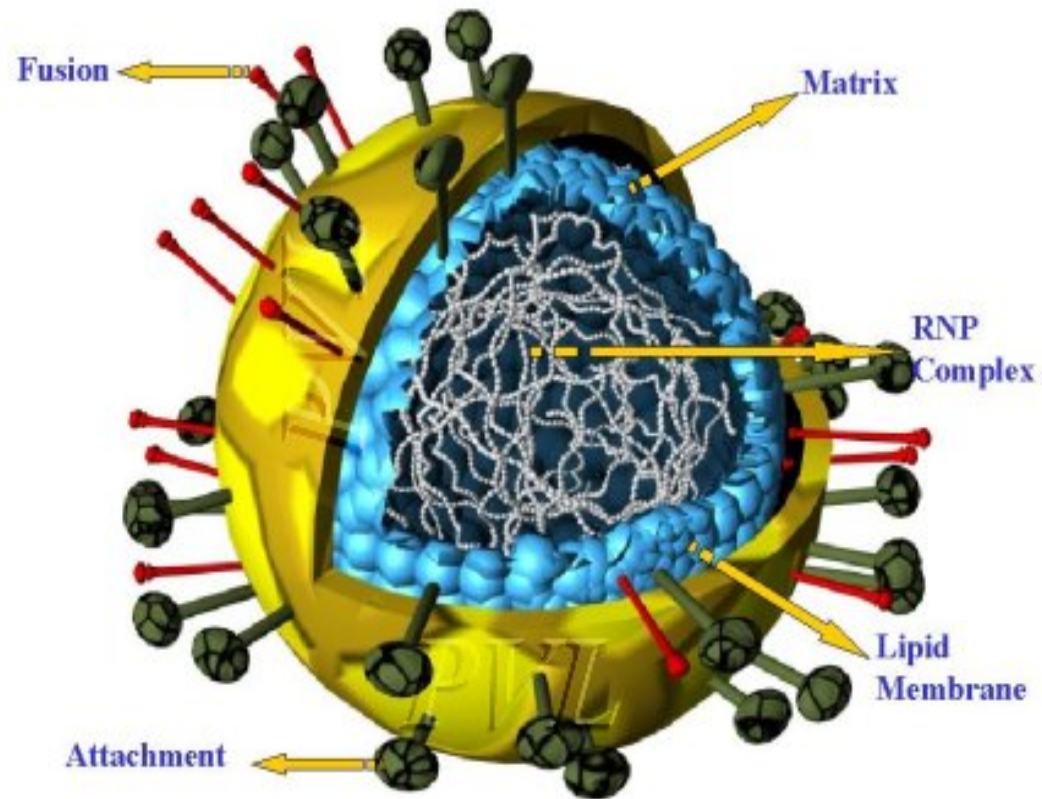
- Pneumovirus de la famille des *Paramyxoviridae*
- Virus ubiquitaire, très forte contagiosité
  - Incubation : 2 à 8 jours
  - Élimination du virus : 3 à 7 jours
- Transmission facile
  - directe par les sécrétions respiratoires contaminées
  - indirecte possible par les mains, les poussières, les vêtements



# Viabilité et résistance

- Résiste 30 minutes sur la peau et 6-7 heures sur le linge et les objets (stéthoscope, jouets...). Sensible à de nombreux désinfectants (hypochlorite de sodium, éthanol à 70°, glutaraldéhyde à 2 %) et aux détergents. Sensible au chauffage > 55 °C.

# Mécanisme d'action du VRS



# Mécanisme d'action du VRS

**Glycoprotéine G**



attachement du virus à la cellule hôte

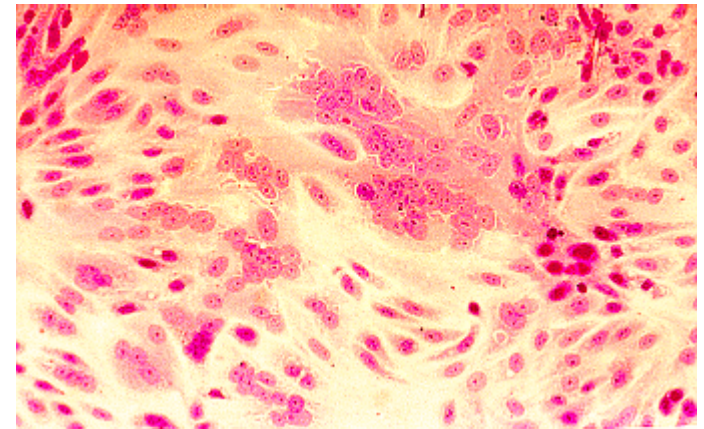
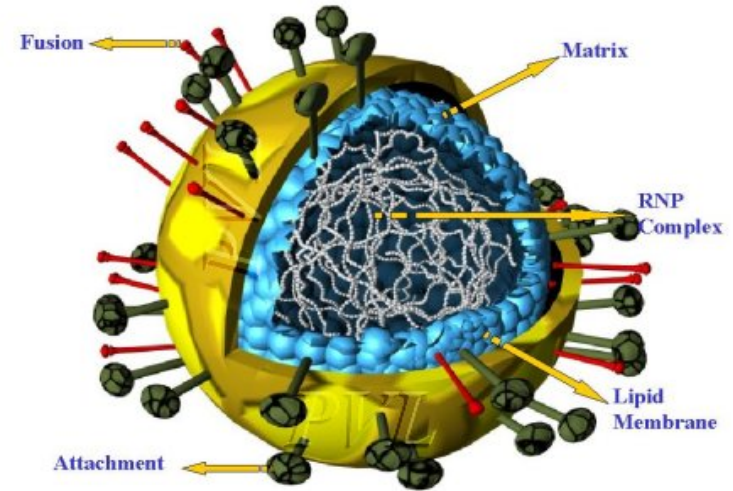


pénétration du virus

**Glycoprotein F**



Dispersion du virus de cellule en cellule par la formation d'un syncytium



# La bronchiolite à VRS du nourrisson

- Grande majorité des cas: bénigne
- Formes sévères dans populations à risque
  - desquamation aiguë et massive de l'épithélium respiratoire des VAS
  - syndrome broncho-obstruction
  - stimulation des sécrétions au niveau des glandes bronchiques

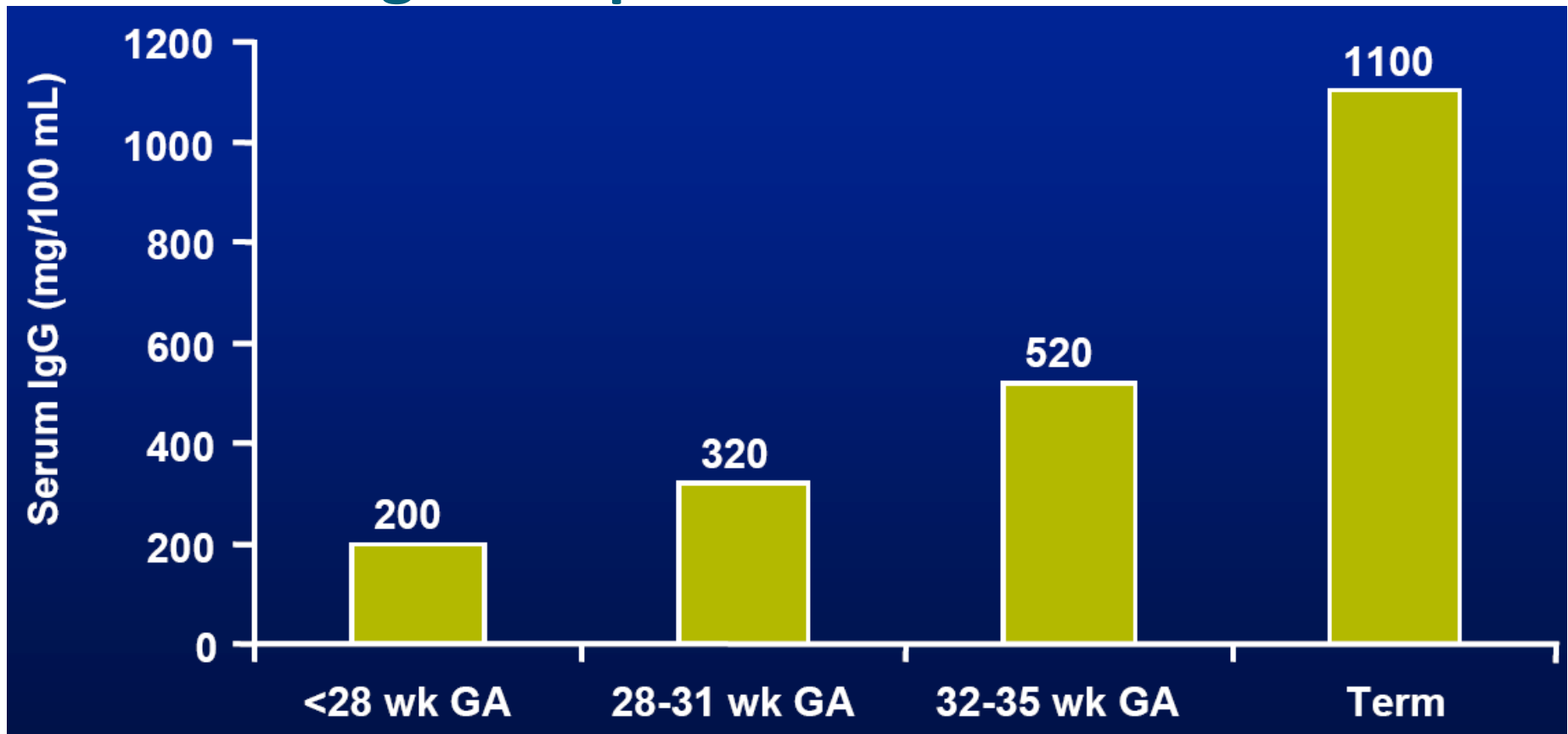


# Populations a risque

- Prématurité < 35 SA :
  - Diminution du transfert des IgG maternelles
  - Immaturité du système immunitaire
  - Immaturité de l'anatomie pulmonaire
- Maladie pulmonaire chronique (DBP)
- Cardiopathie congénitale
- Maladie neuromusculaire
- Déficit immunitaire

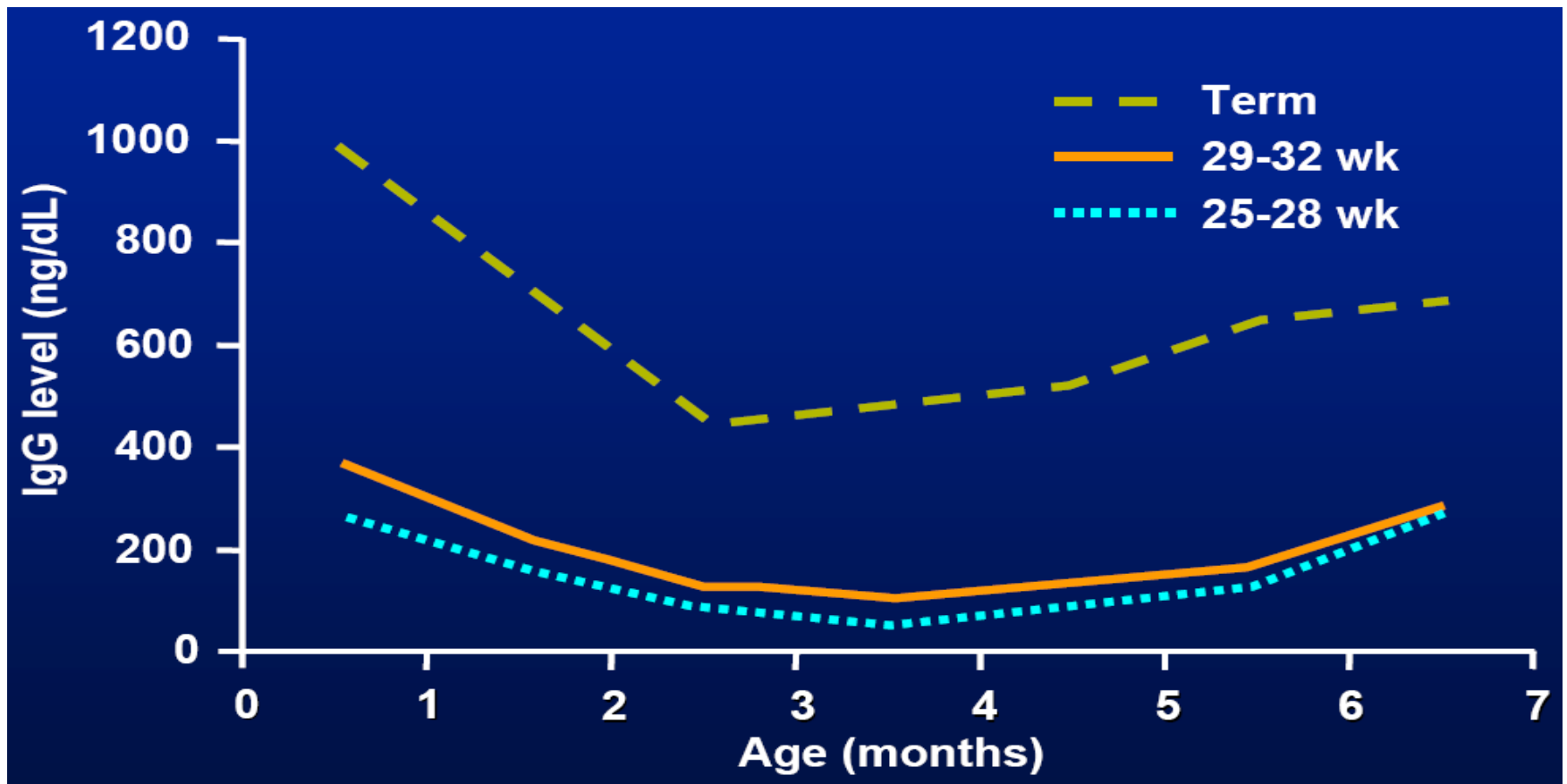
# Prématurité => risque d'infection sévère à VRS, pourquoi?

- Niveau IgG sérique à la naissance :

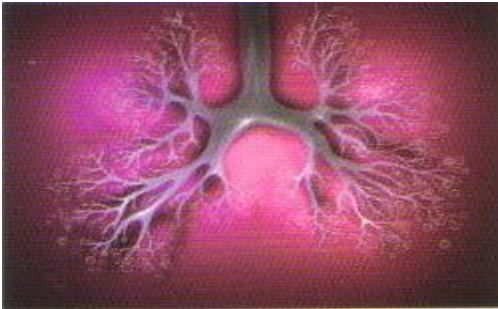


# Immaturité immunologique du prématuré

- Niveau IgG post natal



# Prématurité : statut pulmonaire immature



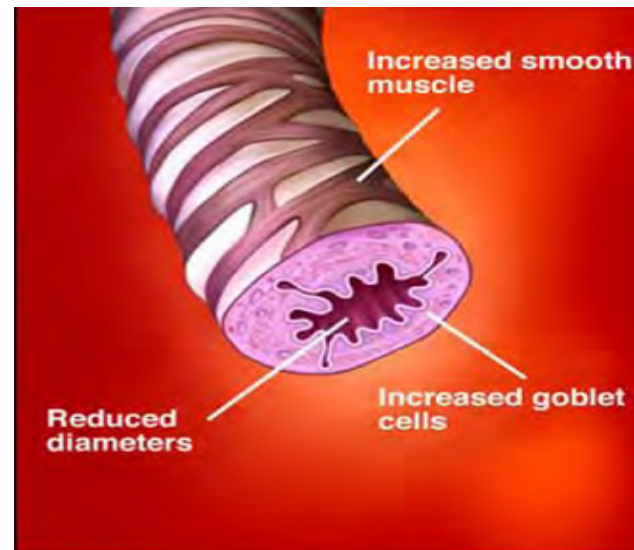
36 à 41 semaines



26 à 36 semaines

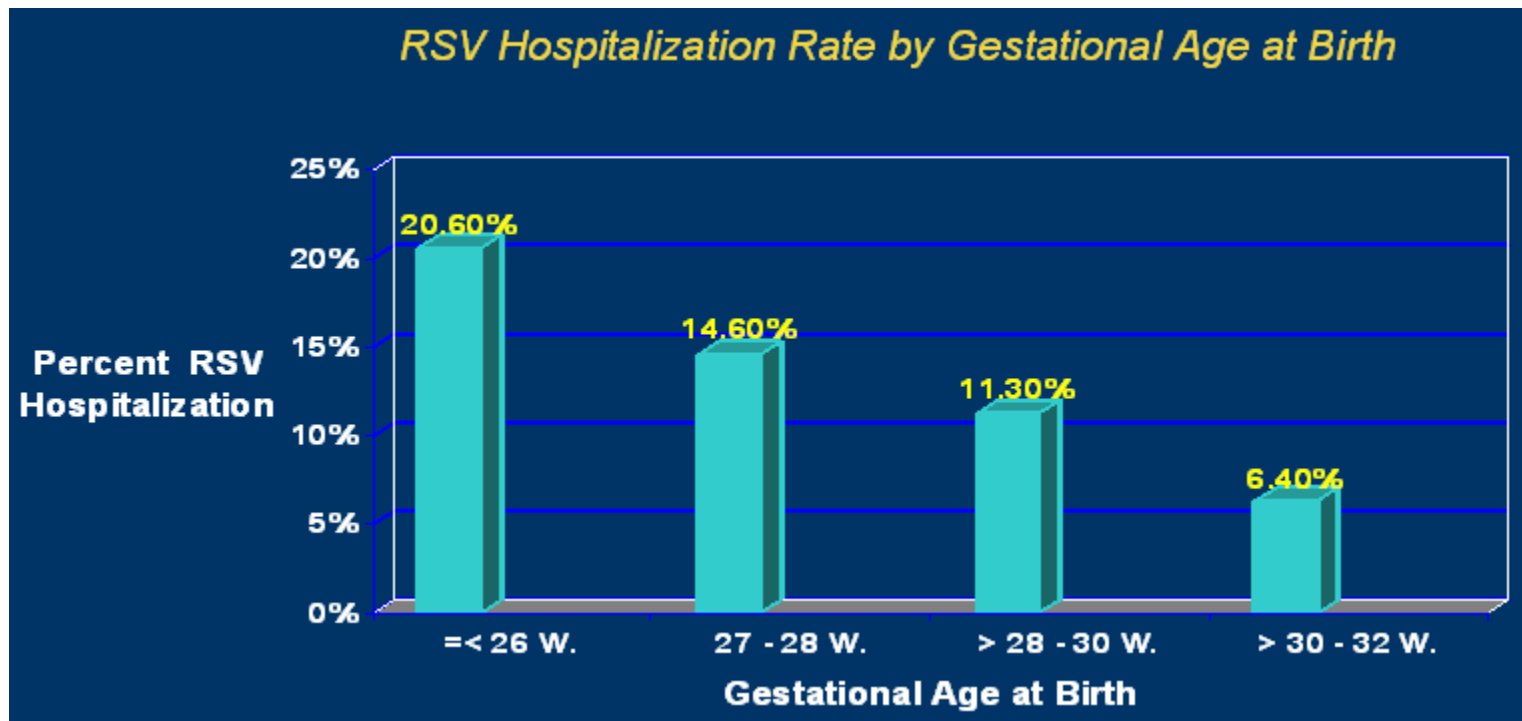


**Term Infant Lung**

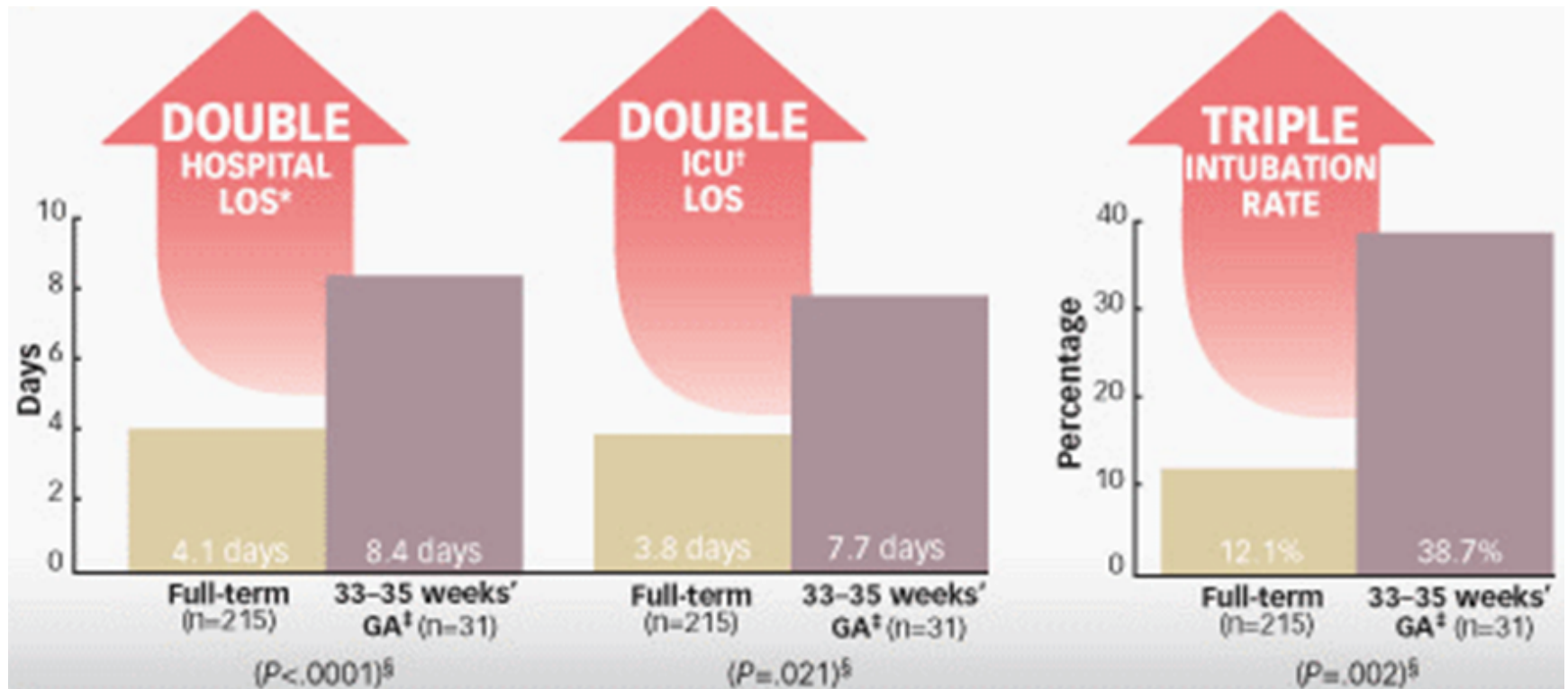


**Premature Infant Lung**

# Prématurité augmente le taux hospitalisation liée au VRS



# Prématurité et conséquences durant l'hospitalisation



<sup>†</sup>ICU = intensive care unit.

<sup>\*</sup>LOS = length of stay.

solutions? !!



# Les solutions thérapeutiques existantes

- Symptomatiques
- Bronchodilatateurs  $\beta_2$  adrénergiques (inhalation)
- Corticoïdes  
(Voie générale ou pulmonaire)

Efficacité clinique nulle ou variable  
et **HORS AMM**

# Les solutions thérapeutiques existantes

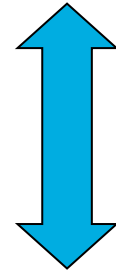
- Curatifs
- Ribavirine : Rebetol<sup>®</sup> (aérosol 18 à 20h/j)
- Essai interféron  $\alpha$ 2a (IM)
- Ig IV spécifiques du VRS
  
- Efficacité clinique nulle ou variable
- et **HORS AMM !**

?



# Une 1ère tentative : L' Immunisation Active

Première expérience difficile ...  
Fin 60's: 4 essais réalisés chez les enfants  
Vaccin à base de VRS tués par inactivation  
dans le formol (IM)  
    accroissement fréquence (x5) et  
    sévérité maladie  
    2 enfants sont morts



?



# Une lueur d'espoir **Respigam**®

- **1996 RespiGam®** : 1er médicament anti-VRS (Ig polyclonale IV)
- **Efficace** : ↓ nombre et durée hospitalisations liées au VRS
- **Mais intérêt limité** :
  - Perf. mensuelle **IV** de **4H** => Surcharge volémique !
  - Interférences avec le programme vaccinal
  - Risque de contamination virale

?



# Une prévention médicamenteuse spécifique qui suscite beaucoup d'intérêts



# Palivizumab : Synagis<sup>®</sup>

## Structure et mode d'action

- Anticorps monoclonal humanisé
- fixation sur la protéine F du VRS
- Puissante activité neutralisante et d'inhibition de la **fusion** cellulaire
- beaucoup plus efficace in vitro que les immunoglobulines polyclonales IV anti-VRS (RespiGam<sup>®</sup>)
  - Activité **50 à 100 fois** >
  - **Volume d'administration** <

# Utilisation du Synagis®

- **Prévention** de la bronchiolite à VRS, chez les **enfants à haut risque d'infection**
- Pas d'alternative médicamenteuse à ce jour
- Hors AMM :
  - Mucoviscidose, personnes âgées, greffe de MO...
- Dose **mensuelle** : **15 mg/kg/injection**, en Voie **IM**
- 1<sup>er</sup> injection avant le début de la saison épidémique
- Les patients, y compris ceux développant une infection à VRS, doivent recevoir 1 dose/mois **durant toute la saison**

# Recommandations de la Commission de la Transparence

- Avis favorable au maintien de l'inscription de SYNAGIS sur la liste des produits agréés aux collectivités dans les populations:
  - des enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygéo-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale;
  - des enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, anciens prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygéo-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
  - des enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de Cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie.

# Conclusion « synagis »

- **Efficacité** dans la Prophylaxie des infections respiratoires basses graves dues au VRS chez les enfants :
  - Prématurés ( $\leq 35$  SAG)
  - Atteints de DBP
  - Atteints d'une cardiopathie congénitale
- **Sécurité démontrée**
  - Risque moindre de transmission d'agents infectieux :  $\neq$  RespiGam®!
  - Pas d'interférence avec le calendrier vaccinal (Acm spécifique au VRS)
- **MAIS !**
  - Pas  $\downarrow$  significative de la **mortalité**
  - Pas  $\downarrow$  significative du nombre enfants sous **ventilation mécanique**

# Efficace, bonne tolérance mais ... Prix élevé du Synagis® !

- flacons de **50 mg** ou **100 mg** en Palivizumab
- 1 injection 15 mg/Kg = **545 €** à **905 €**
- Coût total du traitement = **2725 €** à **4525 €**
- Processus de **R&D** et de **fabrication** complexes des Acm
  - Acm Humanisés => techniques de génie génétique
  - Coût de fabrication du Synagis > vaccins
- **Couteux, OUI, mais par rapport à QUOI ??**





# Solution moins chere ?



# Prévention

- Lavage des mains,
- Éviter contact avec enfants enrhumés
- En milieu hospitalier :
  - Formation du personnel
  - Isolement des cas
  - Gants et masque si immunodépression

# Viabilité et résistance

- Résiste 30 minutes sur la peau et 6-7 heures sur le linge et les objets (stéthoscope, jouets...). Sensible à de nombreux désinfectants (hypochlorite de sodium, éthanol à 70°, glutaraldéhyde à 2 %) et aux détergents. Sensible au chauffage > 55 °C.

!!

