



Vendredi 1^{er} Juillet 2022

VRS : comment réduire le fardeau pédiatrique ?



Didier Pinquier
Pédiatrie Néonatale et Réanimation

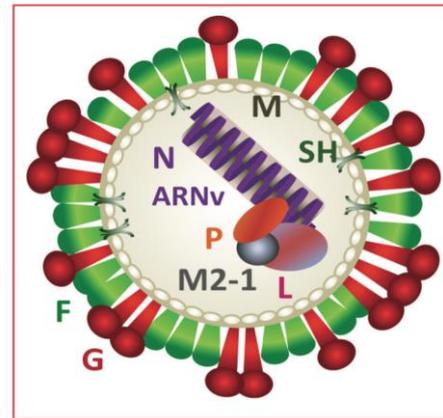
Liens d'intérêts

- **Astra-Zeneca, Biotest, GSK, MSD, Pfiser, Sanofi**
- **Invitation à congrès**
- **Orateur**
- **Participation à des groupes d'experts**
- **Investigateur**

VRS : un vieux virus mais toujours pas de vaccin...



LA RECHERCHE EN LABO PHARMACEUTIQUE



1956

Question à choix simple



"Le poids des infections à VRS est un problème de santé publique qui concerne principalement:

- 1. Les nourrissons avec des comorbidités (cardiopathie congénitale, pathologie pulmonaire chronique, ...)**
- 2. Les nourrissons prématurés**
- 3. Tous les nourrissons**
- 4. Ce n'est pas un problème de santé publique**

Saisonnalité des virus respiratoires

Month	June	July	Aug.	Sep.	Oct.	Nov.	Dec.	Jan.	Feb.	Mar.	Apr.	May
Winter virus						Influenza virus						
						HCoV						
						RSV						
All-year virus	Adenovirus/HBoV											
Type-specific	PIV3		PIV1									
Spring	hMPV											
Spring/Fall	Rhinovirus											
Summer virus	Non-rhinovirus enteroviruses											

Moriyama. Annual Review of Virology.2020

<https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445>

VRS : un virus très contagieux

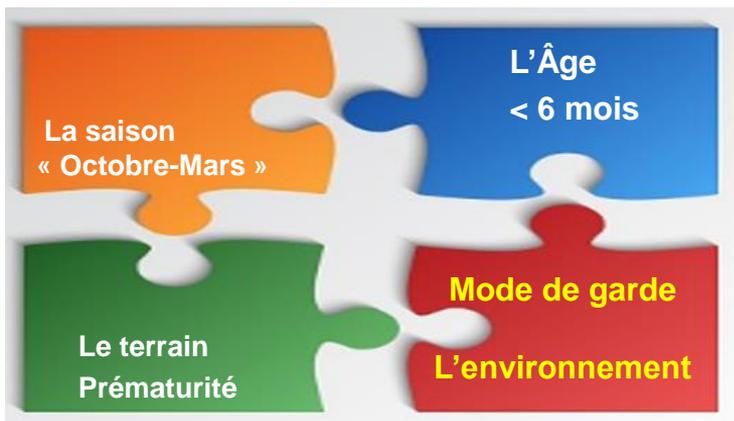


- **Transmission directe et indirecte**
 - Aérienne et Manuportée
- **Contagiosité**
 - Ro moyen autour de 4,5 (1,7 à 8,2)
 - Durée moyenne de la maladie : 7,3 jours (5-10)
 - phase asymptomatique précède l'apparition des symptômes d'environ 1 semaine
- **Presque tous les enfants seront infectés par le VRS avant l'âge de 24 mois, mais les adultes aussi...**



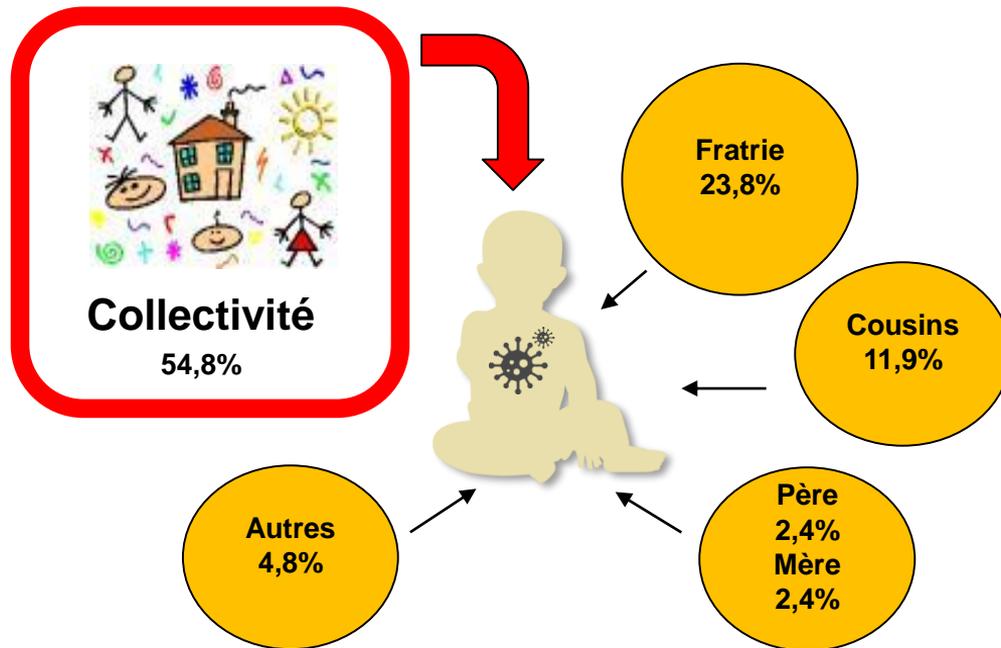
Krilow LR. PIDJ.1993;12:582-84
Hall CB J Inf Disease.1980;141:98-102
Hall CB J Pediatr.1981;99:100-3
Freymuth F. EMC, Pédiatrie 4-285-A-05 4-285-A-30
Meissner H. PIDJ.1999;18:223-31
Glezen WP. Am J Dis Child 1986;140:543-6
Reis J. Infectious disease Modelling. 2018;3:23-34

Facteurs de risque / Mode de transmission



Date de retour à domicile / Période d'épidémie
Garde en collectivité
Fratrie
Absence d'allaitement maternel (< 3 mois)
Tabagisme passif
Précarité sociale-économique

Faible niveau socio-économique, condition de logement
Niveau scolaire des parents, Jeune Age des parents
Foyer monoparental

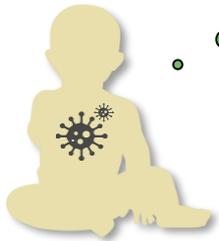


- Kombe : <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81078-x>
- Floret. D. 1993.Med.Mal.Inf : 839-43
- ANAES 2000
- Grimaldi M. et al. Arch. Pédiatr. 2002;9:572-80
- Aujard Y – Respir Med 2002;96:S9
- Lacaze-Masmonteil T. et al. Archives of Disease in Childhood 2004;562-7
- Simoes EA. J Pediatr. 2003 Nov;143(5 Suppl):S118-26.

Bronchiolite virale chez l'enfant

« Le VRS est responsable de 50 à 80 % de l'ensemble **des hospitalisations** pour bronchiolite lors d'épidémies saisonnières en Amérique du Nord »

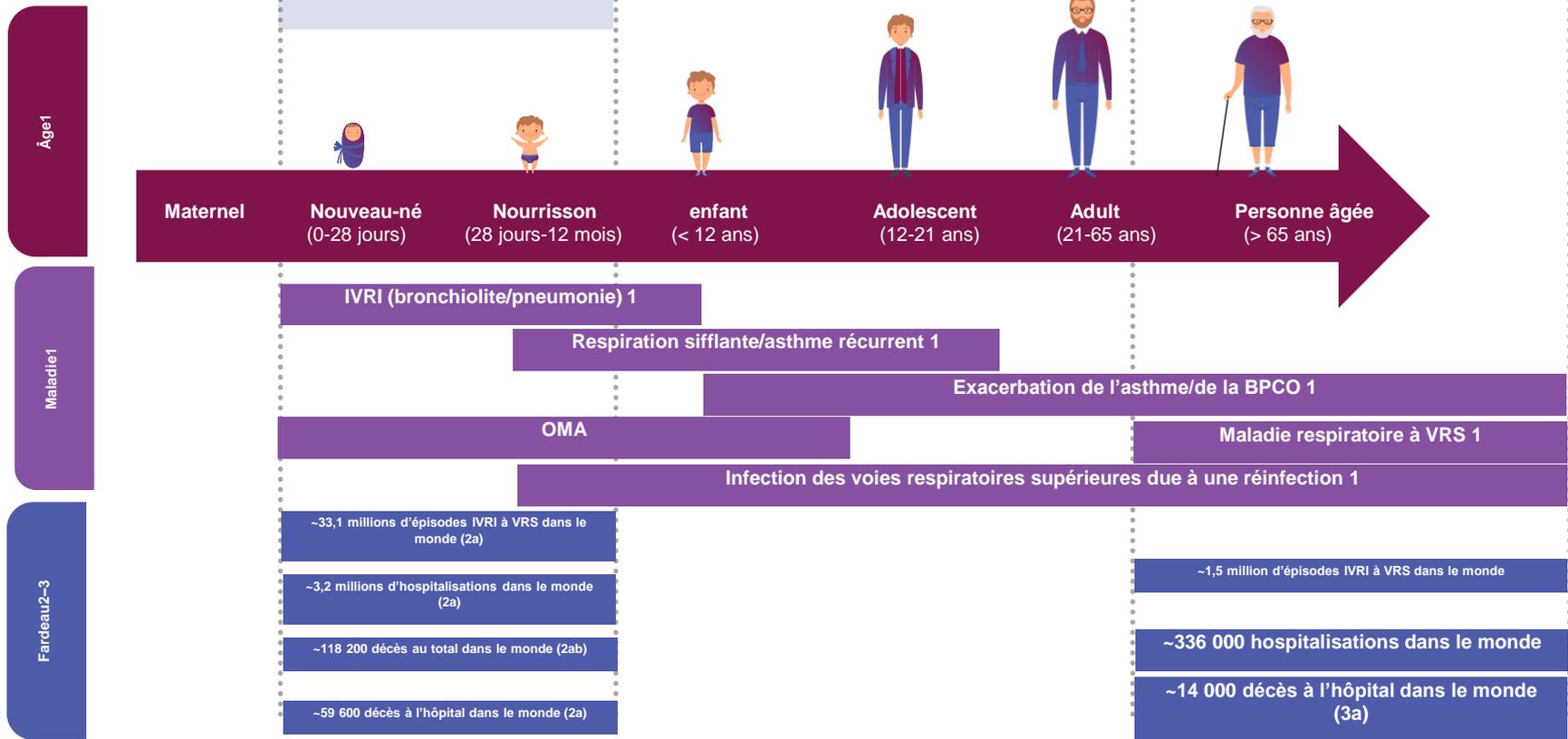
Bronchiolite = VRS ?



Virus 	% approximatif de virus chez les enfants hospitalisés atteints de bronchiolite
VRS	50-80
Rhinovirus humain	5-25
Virus parainfluenza	5-25
Métapneumovirus humain	5-10
Coronavirus*	5-10
Adénovirus	5-10

*OC43, 229E, NL63, HKU1

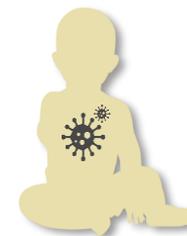
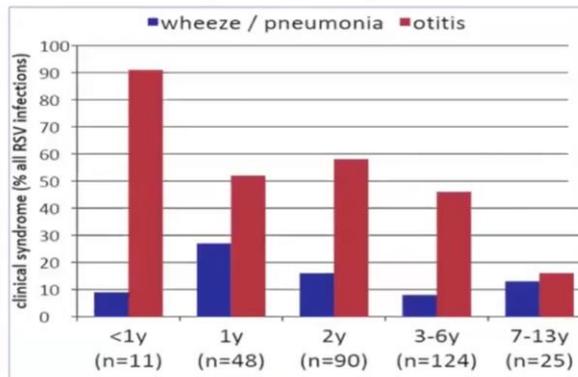
Le VRS : bronchiolite du nourrisson, mais pas que..... les infections les plus graves surviennent au début et à la fin de vie



a D'après les données mondiales de 2015 ;
 b Comprend les décès dans la communauté et à l'hôpital. IVRI : infection des voies respiratoires inférieures ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ;
 1. Adapté de : Openshaw PJM, et al. *Annu. Rev. Immunol.* 2017;35:501-32; 2. Shi T, et al. *Lancet.* 2017;390:346-58; 3. Shi T, et al. *J Infect Dis.* 2020;222(S7):S577-83. 4. <https://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/positivrep parenting/index.html> . 5. Heikkinen T. *J Infect Dis.* 2017;215:17-263

Le VRS : bronchiolite du nourrisson, mais pas que..... les infections les plus graves surviennent au début et à la fin de vie

Variable	Age Group, No. (%)					
	<1 y (n = 11)	1 y (n = 48)	2 y (n = 90)	3-6 y (n = 124)	7-13 y (n = 25)	All Children (n = 298)
Acute otitis media	10 (91)	25 (52)	52 (58)	57 (46)	4 (16)	148 (50)
Pneumonia	0	4 (8)	3 (3)	2 (2)	0	9 (3)
Sinusitis	0	0	1 (1)	7 (6)	1 (4)	9 (3)
Asthma/expiratory wheezing	1 (9)	9 (19)	12 (13)	8 (6)	1 (4)	31 (10)
Antibiotic treatment	10 (91)	30 (63)	58 (64)	59 (48)	5 (20)	162 (54)
Referral to emergency department	0	6 (13)	1 (1)	2 (2)	0	9 (3)
Hospitalization	0	3 (6)	0	0	0	3 (1)



Heikkinen T. J Infect Dis 2017; 215: 17-23
doi: 10.1093/infdis/jiw475. Epub 2016 Oct 12.

Question



Quelle est la proportion d'enfants nés à terme et en bonne santé parmi les enfants de moins de 5 ans hospitalisés pour une infection liée au VRS?

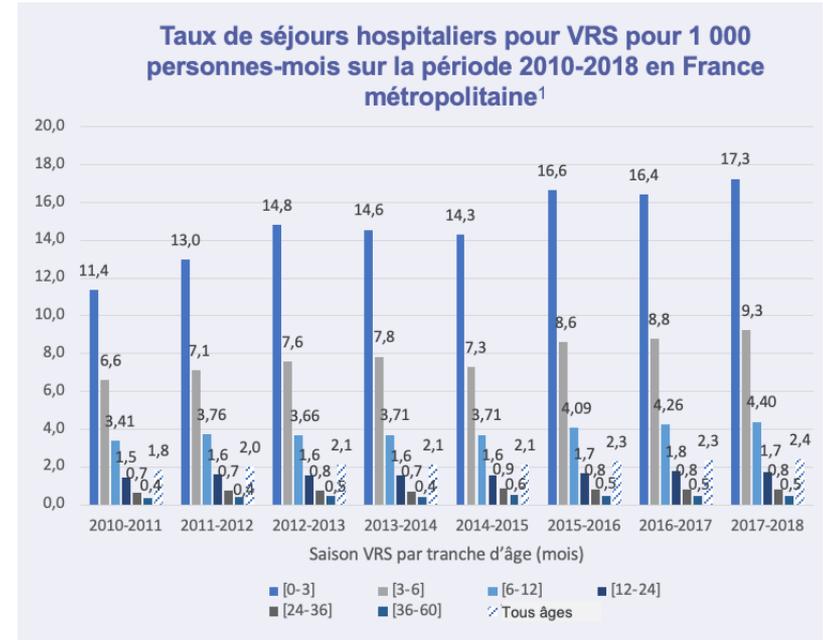
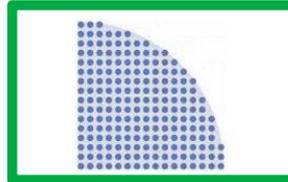
1. Moins de 20%
2. De 20 à 40%
3. De 40 à 70%
4. Plus de 70%

Taux d'hospitalisation due au VRS : France

Données hospitalières chez les enfants < 5 ans (2010-2018)



- Le taux d'hospitalisation associée au VRS varie de 37 à 53/1 000 personnes-année chez les nourrissons < 1 an
- Nombre moyen d'hospitalisations associées au VRS par an : **50 878**
 - 69 % chez les enfants < 1 an**
 - 33 % chez les enfants < 3 mois
- Les maladies associées au VRS sont responsables de **22 % à 28 %** de toutes les hospitalisations pendant la saison du VRS chez les moins de 1 an



Étude bronchiopic : [Demont et al. BMC Infect Dis. \(2021\) 21:730](#)

RESEARCH

Open Access

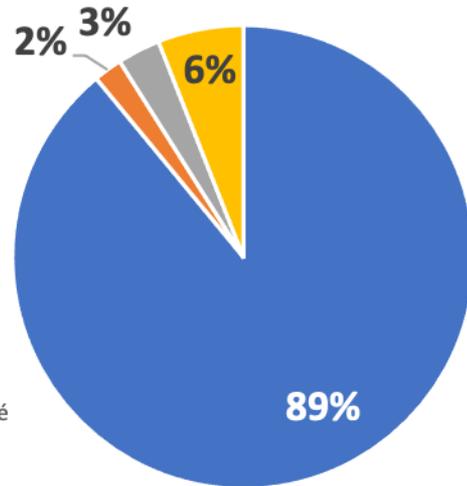
Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018



La plupart des hospitalisations pour VRS surviennent chez des nourrissons par ailleurs en bonne santé nés à terme en France

Données hospitalières chez les enfants < 5 ans (2010-2018)¹

Description des hospitalisations associées au VRS, par âge gestationnel



- nés à terme (> 36 SA)
- très grande prématurité (< 29 sAG)
- Grande prématurité (29-32 sAG)
- Prématurité moyenne (33-35 sAG)

• Parmi les enfants hospitalisés associés au VRS :

- **89 % étaient des bébés nés à terme**
- **87 % étaient des bébés par ailleurs en bonne santé nés à terme**

- 3 % présentaient une malformation cardiaque congénitale,
- 1,2 % avaient une dysplasie bronchopulmonaire,
- 0,4 % souffraient du syndrome de Down
- < 0,1 % souffraient de fibrose kystique avec des manifestations pulmonaires

RESEARCH

Open Access

Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018

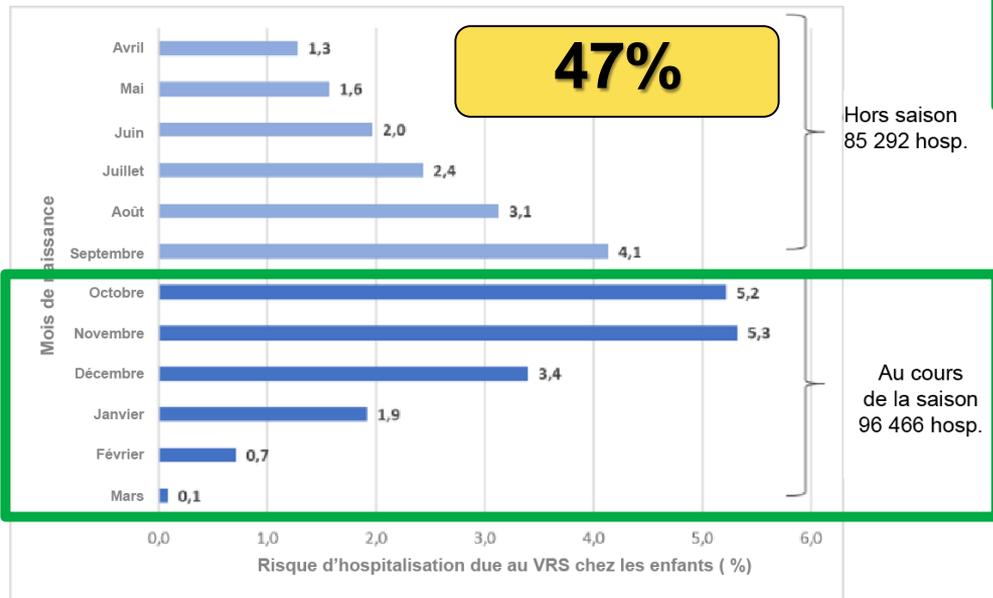


1. Étude bronchiopic: Demont et al. *BMC Infect Dis.* (2021) 21:730

Impact du mois de naissance : France

Données hospitalières chez les enfants < 5 ans (2010-2018)

Risque d'hospitalisation en lien avec VRS lors de la première saison suivant la naissance



- **53 % des hospitalisations associées au VRS chez les nourrissons nés pendant la saison du VRS.**

- Les enfants nés entre **août-septembre et décembre** sont les plus à risque d'hospitalisation liée au VRS.

- Les nourrissons nés en juin présentaient un risque d'hospitalisation associée au VRS comparable à ceux nés en janvier (2 % contre 1,9 %).

Coût hospitalisation et consultations sur la période

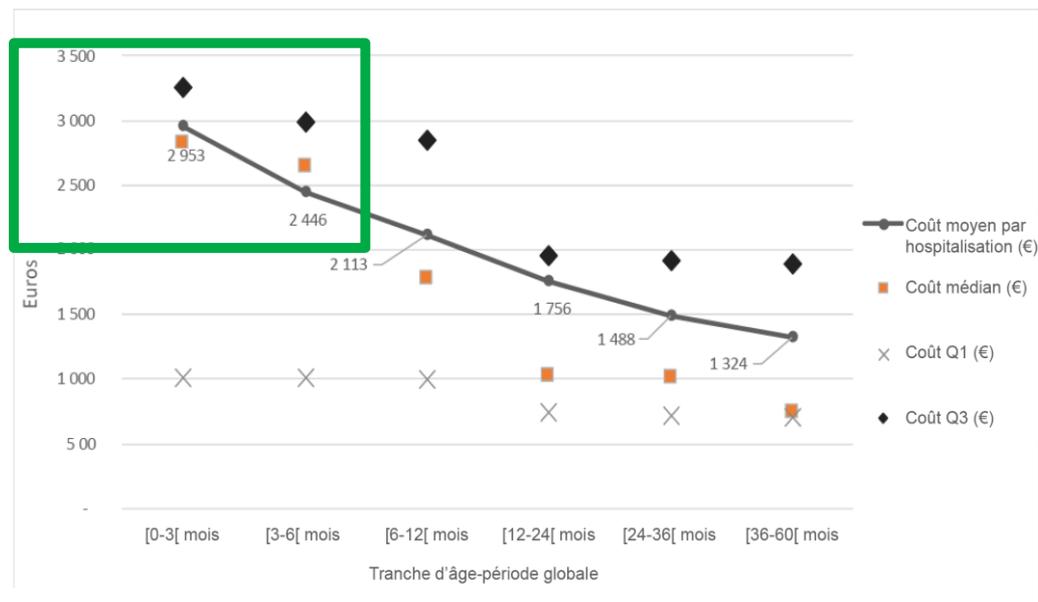
RESEARCH

Open Access

Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018



Augmentation des consultations et des hospitalisations sur la période

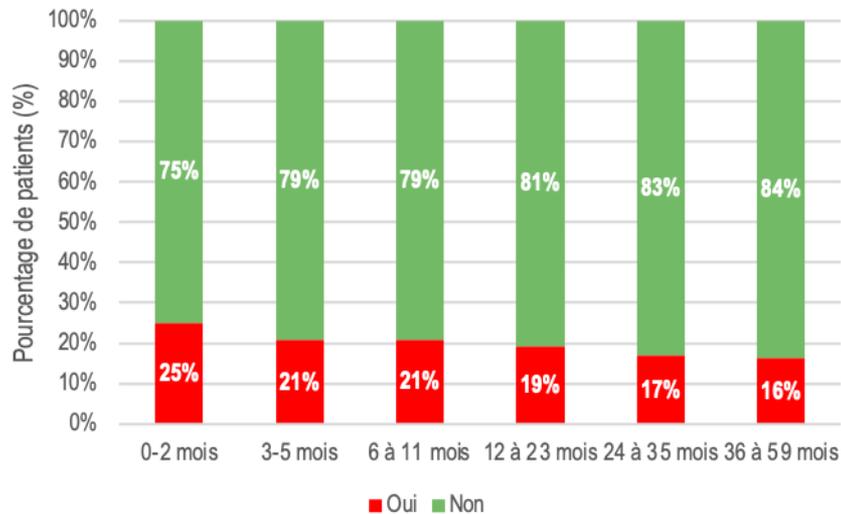


Coût annuel de 116 millions d'€

Coût d'une hospitalisation d'un enfant de moins de 3 mois environ 3000€

Ré-hospitalisation dans les 3 mois

Répartition des patients ayant au moins une ré-hospitalisation toutes causes dans les 3 mois suivant le premier séjour VRS identifié par tranche d'âge



➤ Un petit nombre de décès (moins de 13 par saison) a été enregistré pendant les séjours hospitaliers associés au VRS

➤ **21 % des nourrissons sont réhospitalisés dans les 3 mois (toutes causes confondues), dont plus de la moitié (12 %) pour des maladies associées au VRS**

RESEARCH

Open Access

Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018



1. Étude bronchiopneumonique : Demont et al. *BMC Infect Dis.* (2021) 21:730

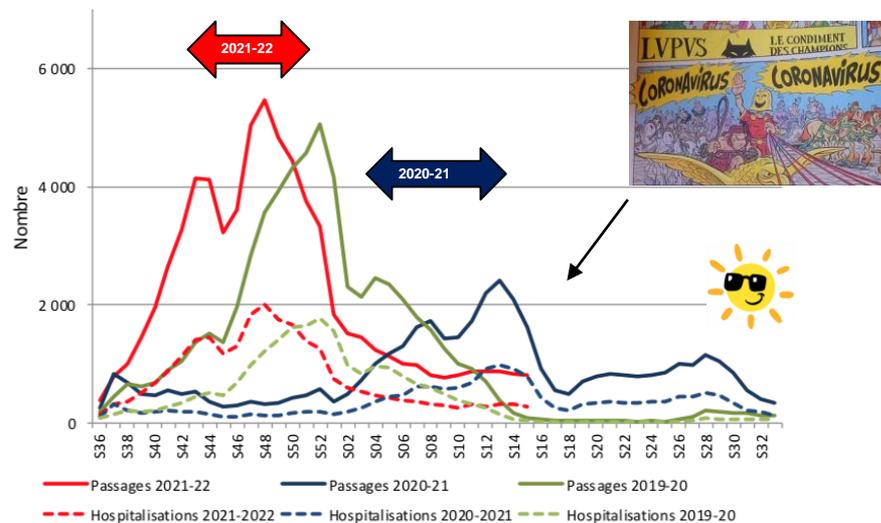
Epidémie saisonnière en général prévisible



➤ Organisation des soins

- Ressources ambulatoires
- Réorganisation, flexibilité du Capacitaire
- Déprogrammation, réorientation des ressources, repertoire opérationnel des ressources

Fig.1-Passages et hospitalisations suite aux passages aux urgences* pour bronchiolite en France métropolitaine, enfants de moins de 2 ans, 2019-2022



* Analyses réalisées à hôpitaux constants (N : 640)

Fardeau



USI

Hospitalisations

Passages aux urgences

Consultations

Formes asymptomatiques

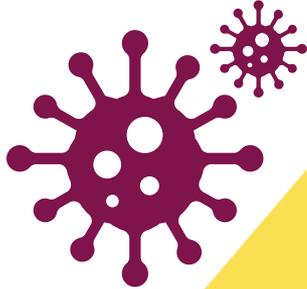
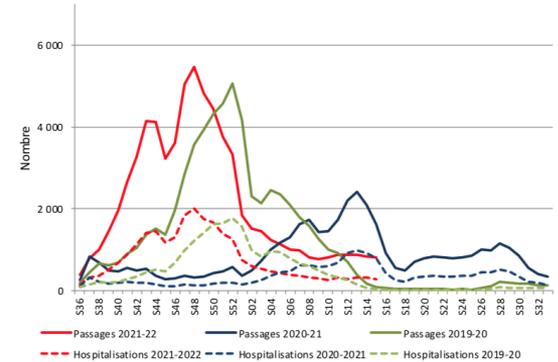


Fig.1-Passages et hospitalisations suite aux passages aux urgences* pour bronchiolite en France métropolitaine, enfants de moins de 2 ans, 2019-2022



* Analyses réalisées à hôpitaux constants (N : 640)

Epidémies saisonnières de bronchiolite en Europe

Surveillance de la réponse des systèmes de soins dans 20 pays européens



Surveillance de la réponse des systèmes de soins dans 20 pays européens entre aout 2021 et Janvier 2022



Consultations pour BRL

79% déclare une augmentation des plages de rendez vous
67% déclare une augmentation du recours aux urgences



Consultations pour suivi des complications



Passages aux urgences

81% ↘ attente

75% ↘ risque nosocomial

Epidémies saisonnières de bronchiolite en Europe



PERTURBATION PERÇUE DES SYSTÈMES DE SANTÉ



84 à 90% : Augmentation de la charge de travail
75 à 88 % : Epuisement
Burn out : 58 à 63 %

modérée à sévère



Les patients hospitalisés pour infections à VRS occupent entre :
28 et 54% des lits pédiatriques et
8 à 54% des ressources ICU au pic de la saison épidémique

Dans 86% des cas est rapporté une réduction des lits disponibles de Réanimation ou Soins continus

Surchauffe des structures de soins

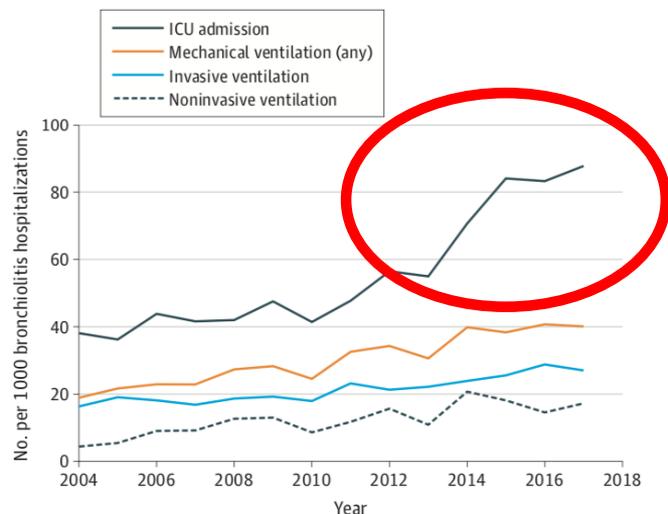
Why Are So Many Children With Bronchiolitis Going to the Intensive Care Unit?

Eric R. Coon, MD, MS; Gabrielle Hester, MD, MS; Shawn L. Ralston, MD

JAMA Pediatrics | Original Investigation

Rates in Bronchiolitis Hospitalization, Intensive Care Unit Use, Mortality, and Costs From 2004 to 2018

A ICU admission and mechanical ventilation



- De 2004 à 2018
 - le nombre d'hospitalisations, le taux de mortalité sont restés stable.
 - Le recours à PICU a augmenté de 130%
 - Le recours à la VNI a doublé mais n'explique pas à lui seul cette augmentation
 - Les coûts de prise en charge pour une maladie bénigne aussi courante a augmenté de + 18%

JAMA Pediatrics March 2022 Volume 176, Number 3

Rates in Bronchiolitis Hospitalization, Intensive Care Unit Use, Mortality, and Costs From 2004 to 2018

Retentissement familial d'une hospitalisation pour bronchiolite

- **Stress parental après l'hospitalisation en PICU qui persistent après le retour à domicile sans être corrélé à la sévérité de la maladie**
 - **Stress au retour à domicile : 32%**
 - **A 2 mois : 21%**
- **La période de convalescence de l'enfant est marquée par :**
 - Difficultés alimentaires, de troubles du sommeil
 - Recours au soins plus fréquents
 - un absentéisme professionnel de plus de 5 jours pour 20% des parents
- **Retentissement physique et organisationnel au quotidien sur les parents mais aussi chez les frères et sœurs qui persiste 3 mois après la sortie de l'hôpital.**



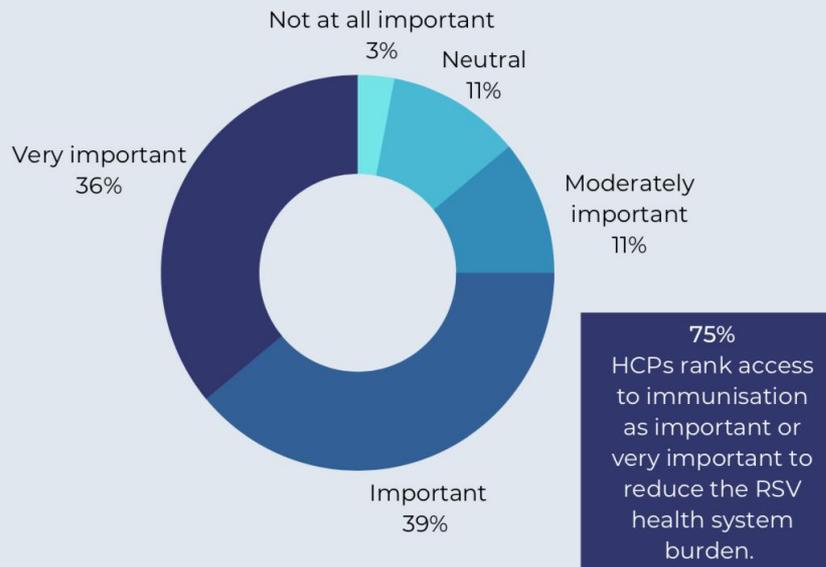
Surveillance de la réponse des systèmes de soins dans 20 pays européens entre aout 2021 et Janvier 2022

Spain	79
United Kingdom	46
Belgium	34
Italy	29
Sweden	25
Switzerland	24
France	23
Portugal	19
Ireland	18
Romania	16
Croatia	15
Finland	14
Germany	13
Netherlands	7
Austria	5
Slovenia	3
Estonia	1
Moldova	1
Luembourq	1
Serbia	1
Others	6



Graph 8. Importance of immunisation (n=380)

Importance of access to immunisation to reduce the RSV health system burden (percentage of respondents)



Quelles approches préventives potentielles pour les nourrissons et les jeunes enfants?

Immunité passive



Immunité maternelle

Vaccination de la femme enceinte
Transfert transplacentaire des anticorps au nourrisson

S'est révélé efficace et actuellement recommandé pour d'autres vaccins

- A montré de faibles taux de couverture aux États-Unis et dans d'autres pays
- Le calendrier optimal de l'immunité maternelle est toujours en cours d'évaluation
- Chez les nourrissons, les Ac diminuent quelques mois après la naissance et ne peuvent protéger que les enfants nés au cours de la saison épidémique



Anticorps monoclonaux chez le nourrisson dès la naissance

Sérothérapie anti-VRS chez le nourrisson dès la naissance ou lors de la période épidémique

- Indépendant de la fonction immunitaire du nourrisson
 - Le schéma peut permettre une efficacité sur toute la saison épidémique
 - Protection directe, quasi immédiate
-
- Echappement viral potentiel par perte d'épitope
 - Production d'anticorps anti-médicament (ADA)?

Immunité active



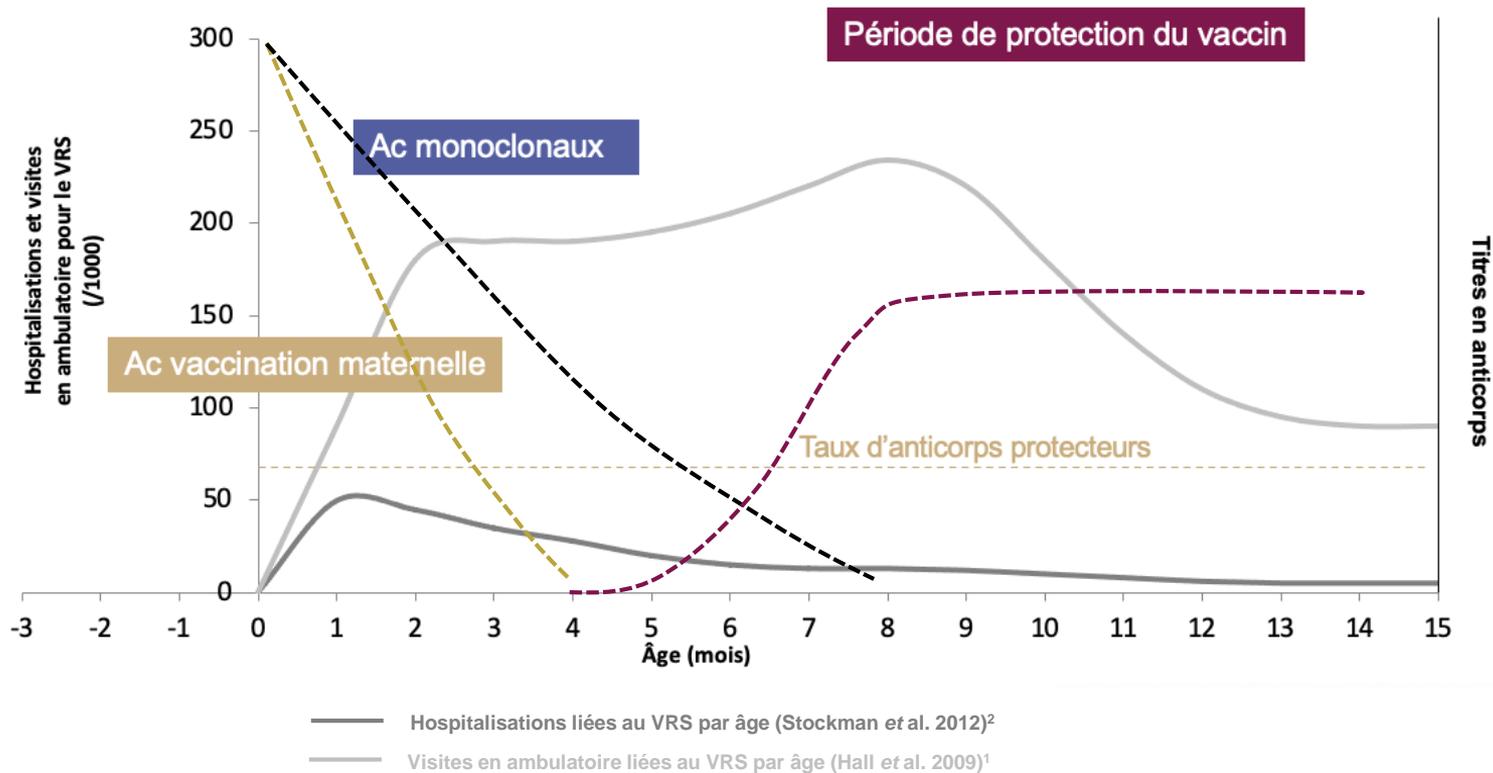
Immunité du nourrisson

Vaccination des nourrissons (vivants atténués ou vectorisés)

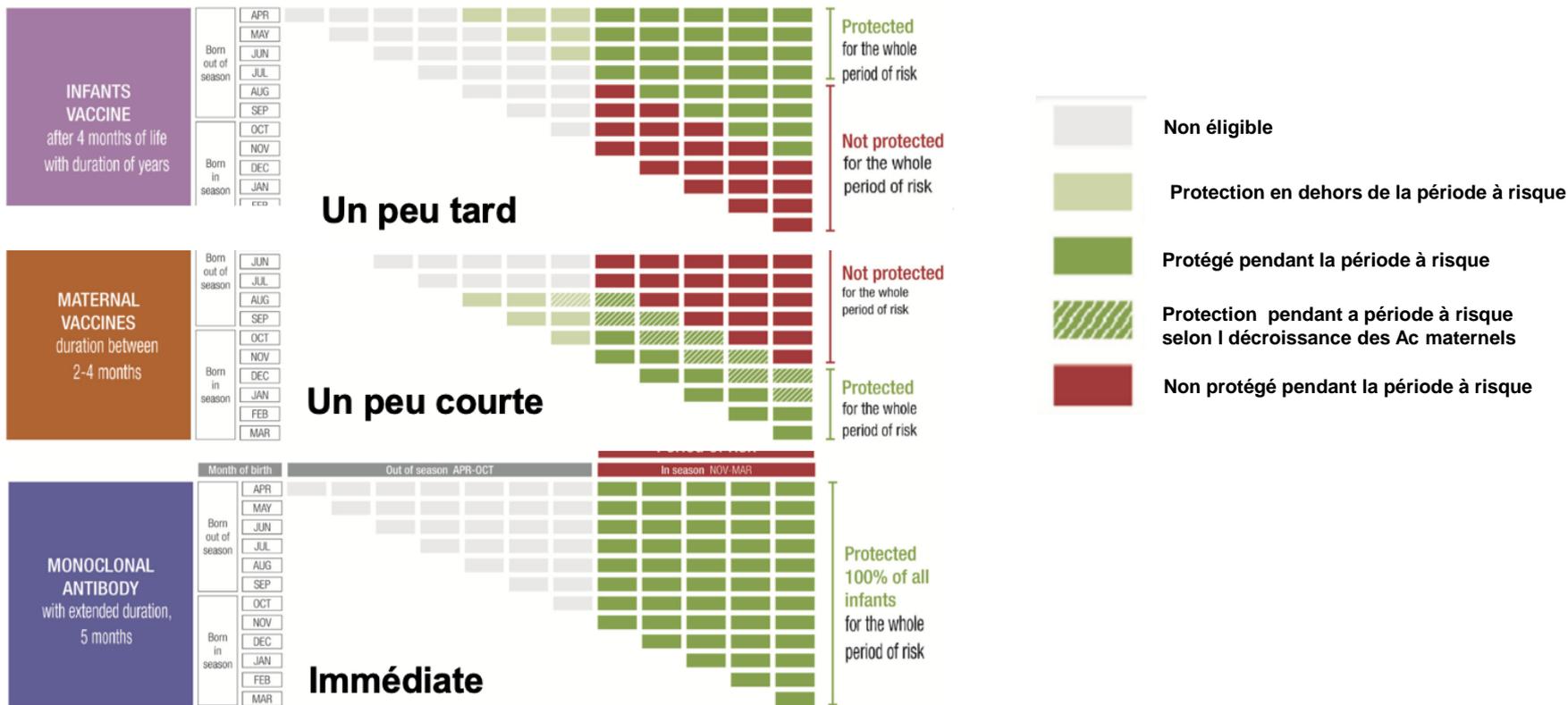
Possibilité d'immunité active relativement longue durée

- Les nouveau-nés peuvent être difficiles à immuniser. Les plus vulnérables (prématurés) sont les plus difficiles
- Le développement d'une réponse immunitaire immédiatement après la naissance s'est avéré difficile mais peut être une option pour les bébés plus âgés

Prévention de la maladie : modélisation des approches vaccinale et passive



Période de protection potentielle selon la stratégie



Prévention infection à VRS

Immunisation passive : administration d'Ac spécifiques

INFECTIOUS DISEASE
Preventing respiratory syncytial virus (RSV) disease in children
After many decades, promising strategies for RSV immunization are on the horizon

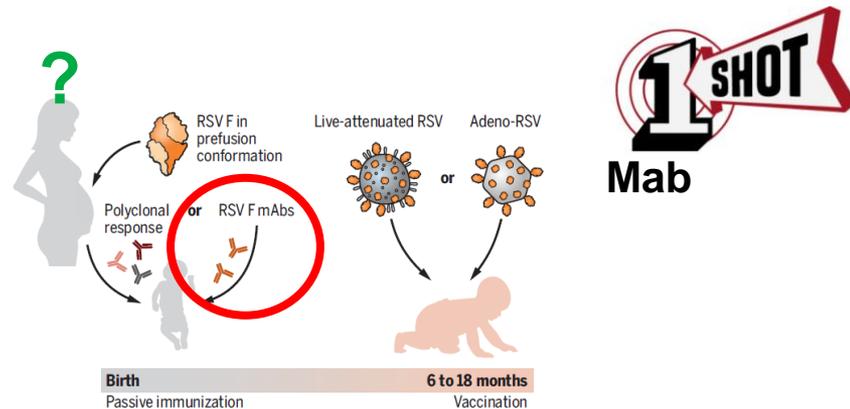
Situation actuelle

- Population très ciblée
- Complexe
 - Circuit du médicament
 - Multiples injections
- Coût



Situation future?

- Stratégie simple en population générale
 - En attendant la vaccination?
 - Immunisation passive de nouvelle génération
 - Coût non disponible



<https://www.science.org/journal/science>

Question à choix simple



"Le poids des infections à VRS est un problème de santé publique qui concerne principalement:

1. Les nourrissons avec des comorbidités (cardiopathie congénitale, pathologie pulmonaire chronique, ...)
2. Les nourrissons prématurés
3. **Tous les nourrissons**
4. Ce n'est pas un problème de santé publique

Question :



Quelle est la proportion d'enfants nés à terme et en bonne santé parmi les enfants de moins de 5 ans hospitalisés pour une infection liée au VRS?

1. Moins de 20%
2. De 20 à 40%
3. De 40 à 70%
4. Plus de 70%

Prévenir la bronchiolite

Le VRS est la principale cause de maladie respiratoire nécessitant une hospitalisation chez le nourrisson

La plupart des hospitalisations dues au VRS surviennent chez des nourrissons en bonne santé nés à terme

Maladie très contagieuse
Prévention
Education des parents

Actuellement, il existe une prophylaxie disponible contre le VRS pour les nourrissons à risque

Demain, une approche préventive accessible pour tous les nourrissons





VRS : comment réduire le fardeau pédiatrique ?

Toujours en mouvement est l'avenir

