



Vendredi 1<sup>er</sup> Juillet 2022

# VRS : comment réduire le fardeau pédiatrique ?



**Didier Pinquier**  
**Pédiatrie Néonatale et Réanimation**

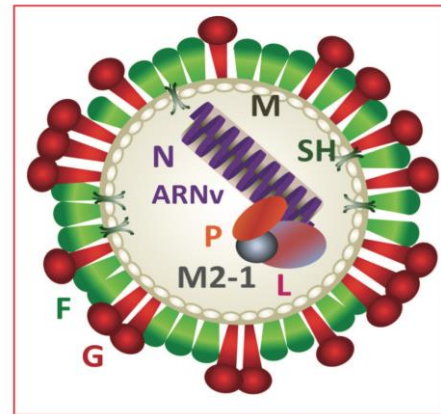
# Liens d'intérêts

- **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**

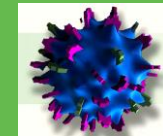
# Saisonnalité des virus respiratoires

| 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

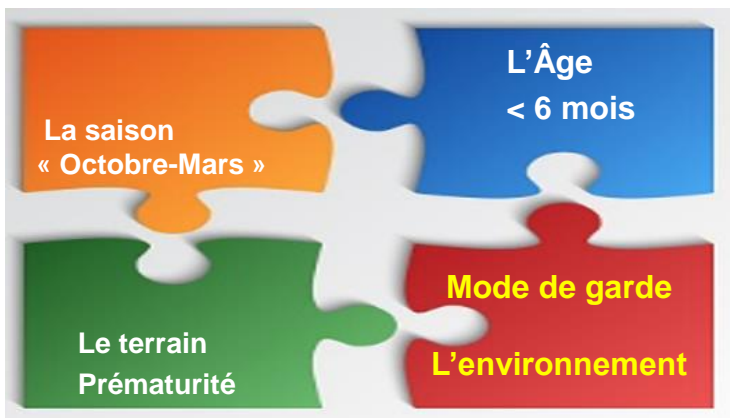


- **Transmission directe et indirecte**
  - Aérienne et Manuportée
- **Contagiosité**
  - Ro moyen autour de 4,5 ( 1,7 à 8,2)
  - Durée moyenne de la maladie : 7,3 jours (5-10)
    - phase asymptomatique précède l'apparition des symptômes d'environ 1 semaine
- **Presque tous les enfants seront infectés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



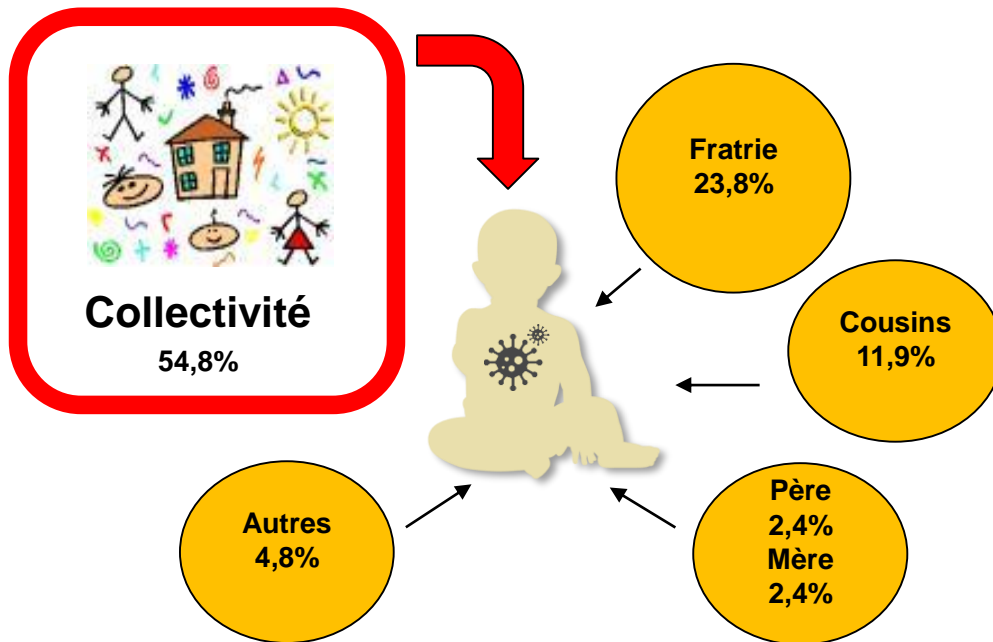
Krilow LR. PIDJ.1993;12:582-84  
Hall CB J Inf Disease.1980;141:98-102  
Hall CB J Pediatr.1981;99:100-3  
Freymuth F. EMC, Pédiatrie 4-285-A-05 4-285-A-30  
Meissner H.PIDJ.1999;18:223-31  
Glezen WP. Am J Dis Child 1986;140:543-6  
Reis J. Infectious disease Modelling. 2018;3:23-34

# 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

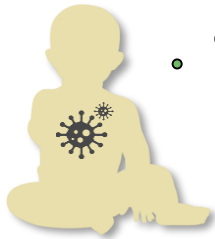



- Kombe : <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81078-x>
- Floret. D. 1993.Med.Mal.Inf : 839-43
- ANAES 2000
- Grimaldi M. et al. Arch. Pédiatr. 2002;9:572-80
- Aujard Y – Respir Med 2002;96:S9
- Lacaze-Masmonteil T. et al. Archives of Disease in Childhood 2004;562-7
- Simoes EA. J Pediatr. 2003 Nov;143(5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

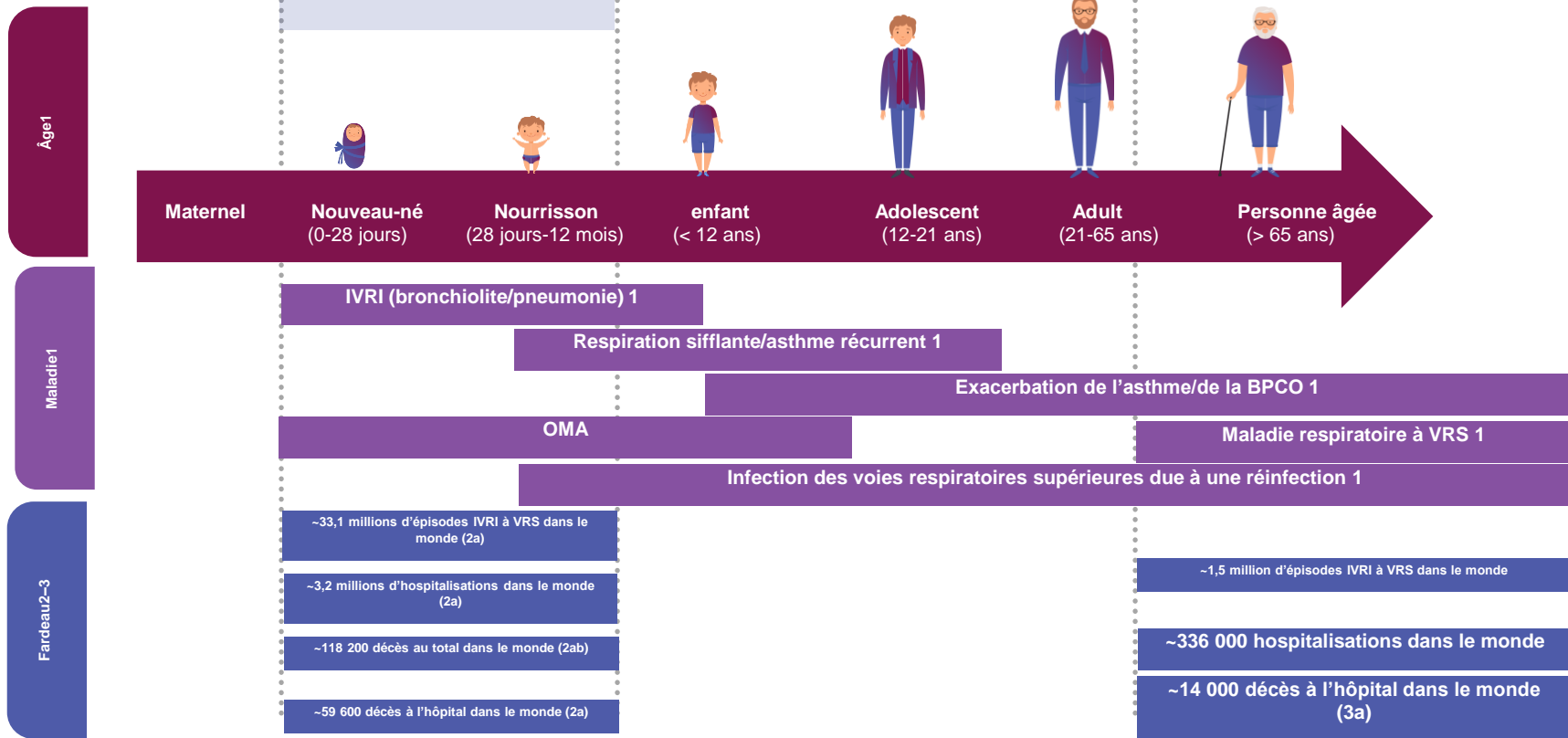


| Virus  | % approximatif de virus chez les enfants hospitalisés atteints de bronchiolite |
|---|--|
| <b>VRS</b>  | <b>50-80</b>   |
| Rhinovirus humain   | 5-25   |
| Virus parainfluenza   | 5-25   |
| Métapneumovirus humain  | 5-10   |
| Coronavirus*  | 5-10   |
| Adénovirus  | 5-10   |

\*OC43, 229E, NL63, HKU1



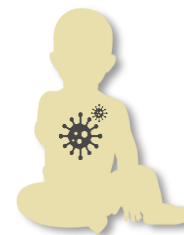
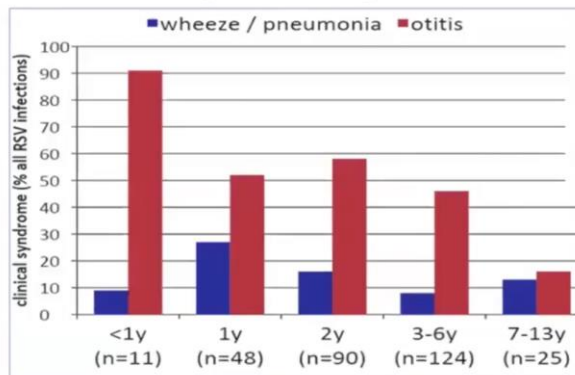
# Le VRS : bronchiolite du nourrisson, mais pas que..... les infections les plus graves surviennent au début et à la fin de vie



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/positivparenting/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?

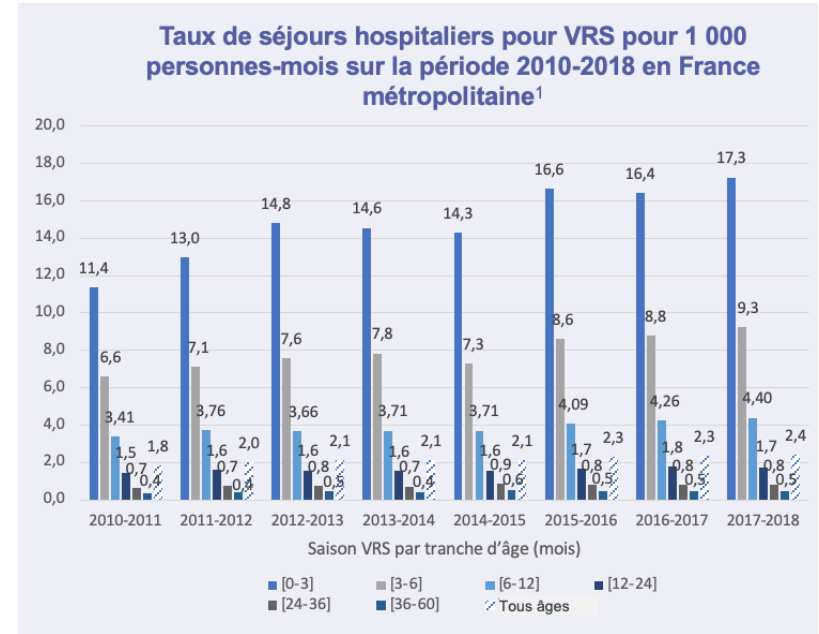
1. Moins de 20%
2. De 20 à 40%
3. De 40 à 70%
4. Plus de 70%

# 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

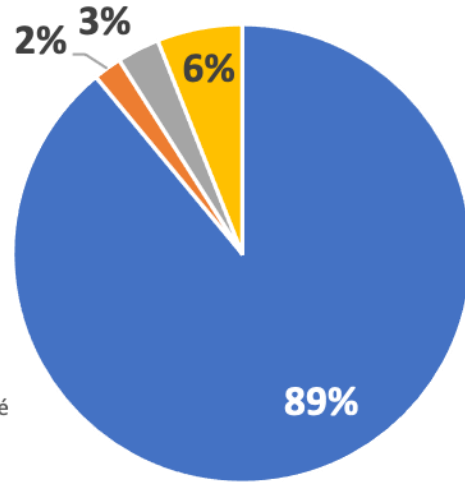
Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018



# 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)<sup>1</sup>

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

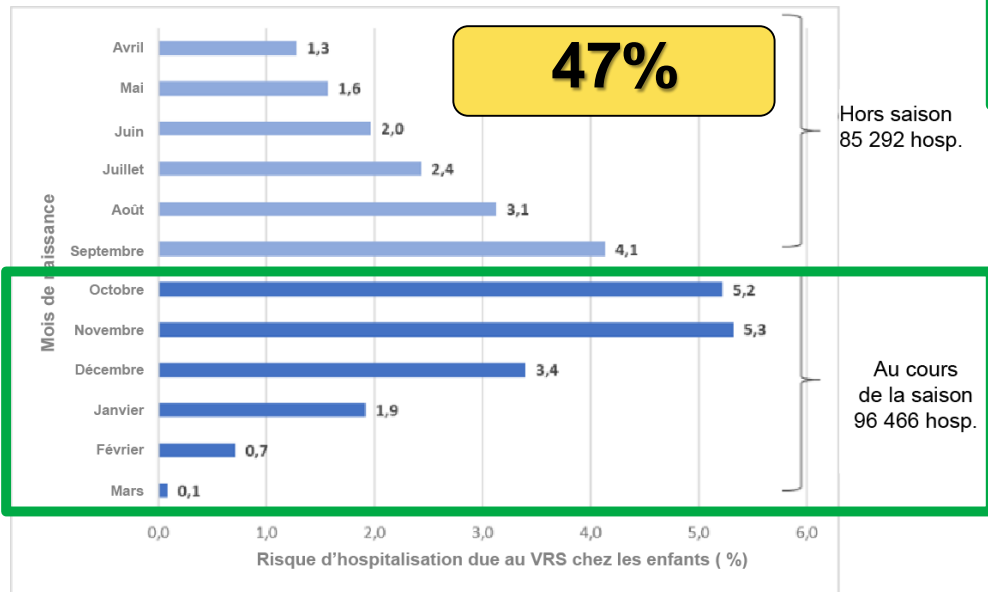


1. Étude bronchiopic: Demont et al. *BMC Infect Dis.* (2021) 21:730

# 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

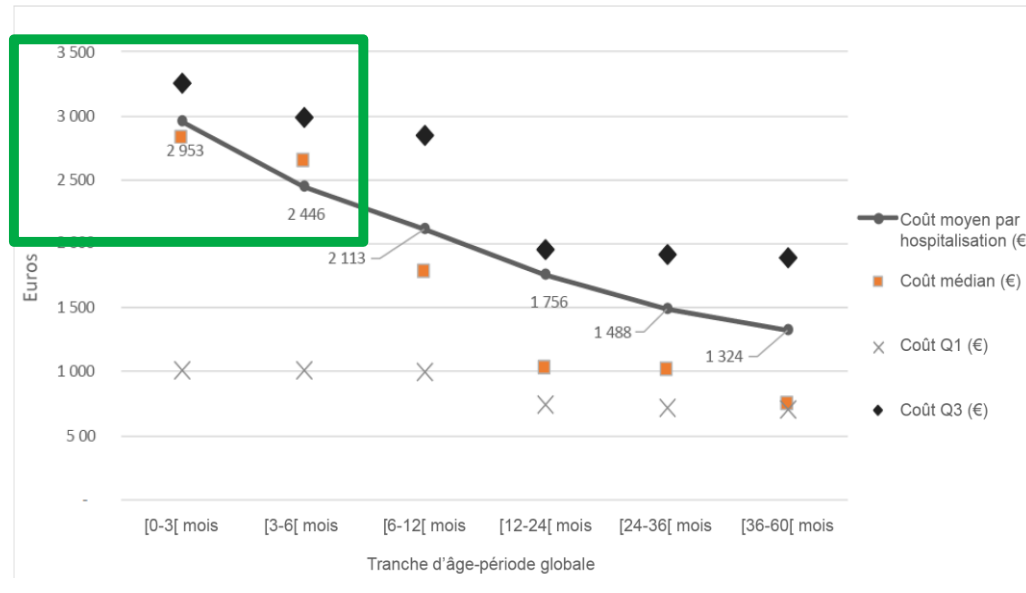
RESEARCH

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

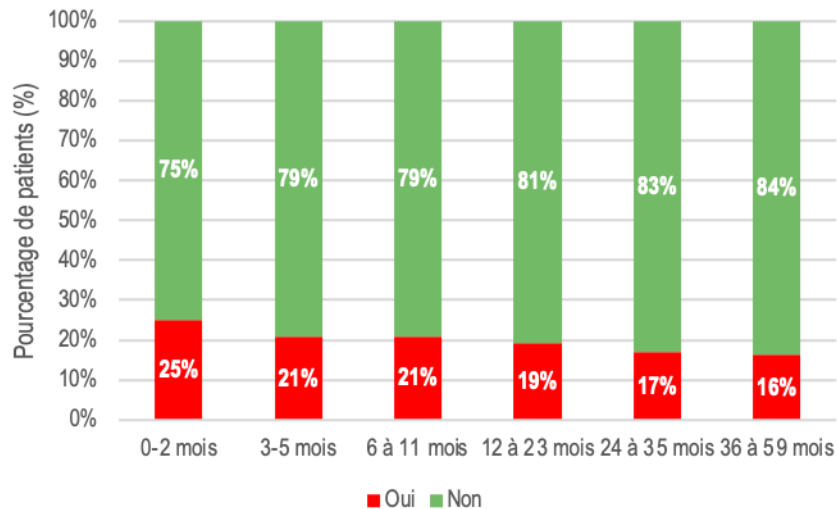


Coût annuel de 116 millions d'€

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



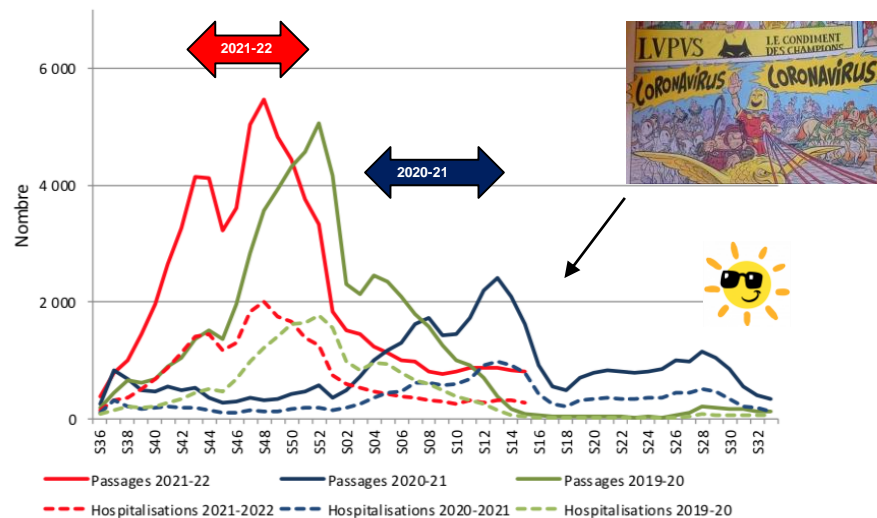
# Epidémie saisonnière en général prévisible .....



## ➤ 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

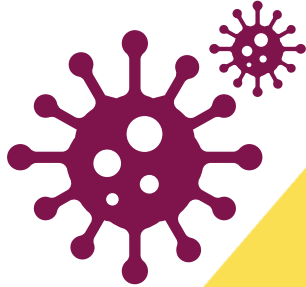
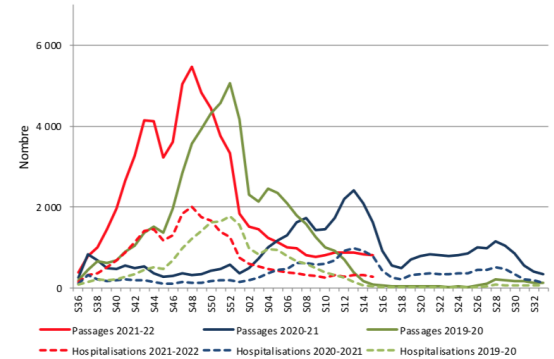


Fig.1-Passages et hospitalisations suite aux passages aux urgences\* pour bronchiolite en France métropolitaine, enfants de moins de 2 ans, 2019-2022



\* 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

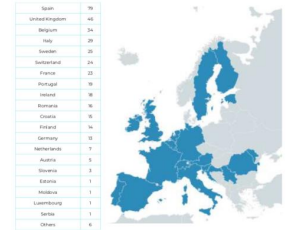


## PERTURBATION PERÇUE DES SYSTÈMES DE SANTÉ



**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

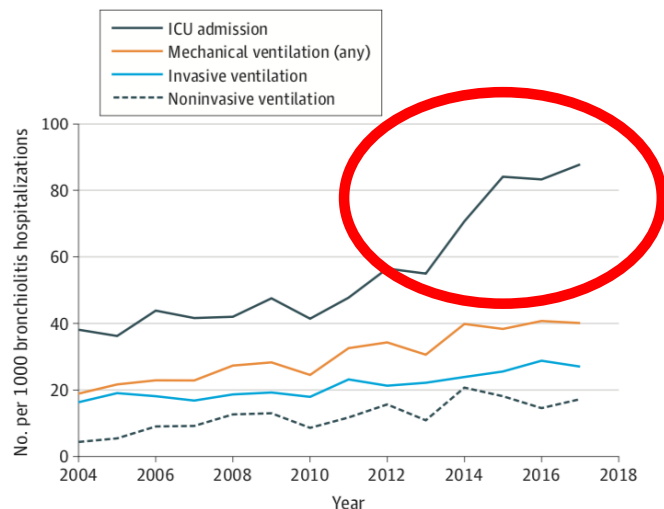
## Why Are So Many Children With Bronchiolitis Going to the Intensive Care Unit?

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.**



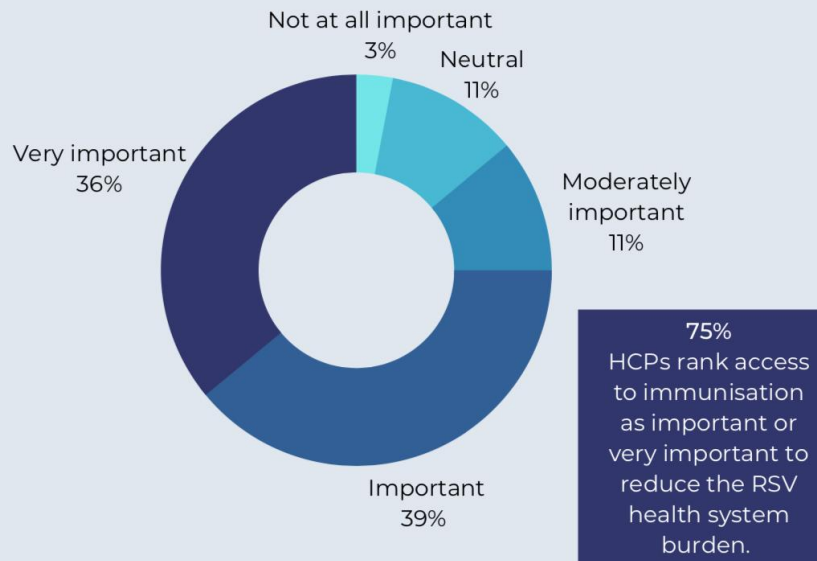
# Surveillance de la réponse des systèmes de soins dans 20 pays européens entre aout 2021 et Janvier 2022

|                |    |
|----------------|----|
| 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)

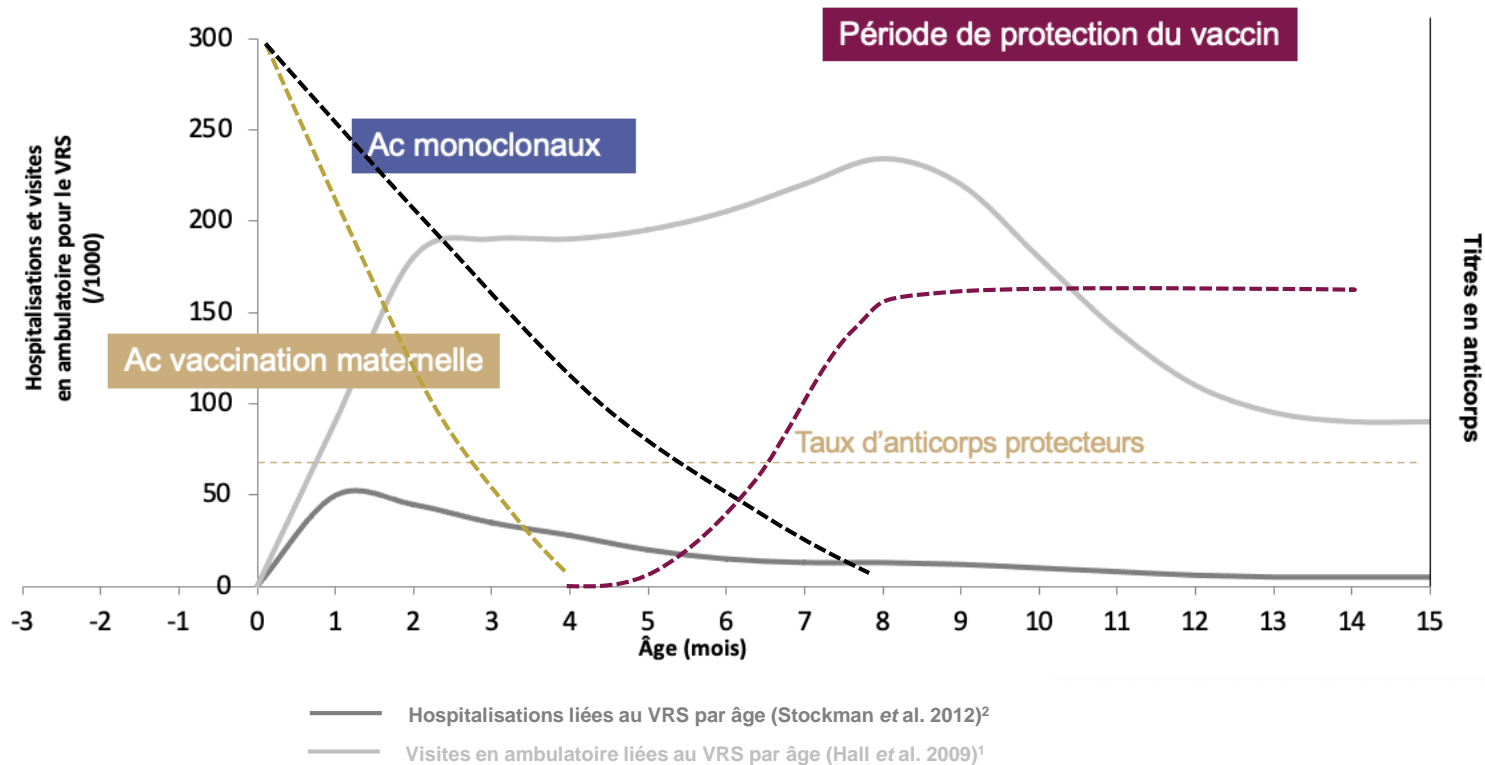


# Quelles approches préventives potentielles pour les nourrissons et les jeunes enfants?

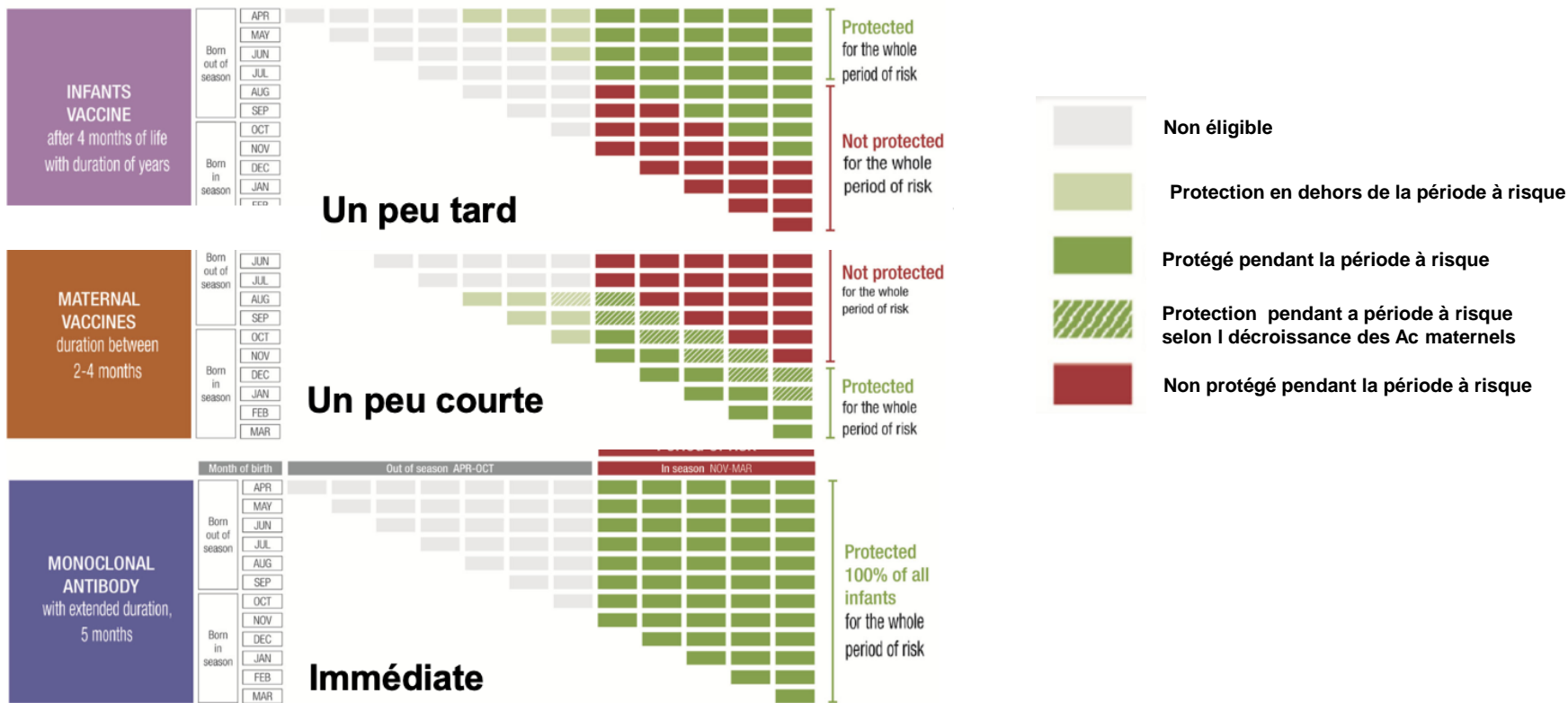
|          | Immunité passive  | Immunité active  |  |
|----------|---|--|--|
| <b>+</b> |  <p><b>Immunité maternelle</b></p> <p><b>Vaccination de la femme enceinte</b><br/>Transfert transplacentaire des anticorps au nourrisson</p> <p>S'est révélé efficace et actuellement recommandé pour d'autres vaccins</p>   |  <p><b>Anticorps monoclonaux chez le nourrisson dès la naissance</b></p> <p><b>Sérothérapie anti-VRS chez le nourrisson dès la naissance ou lors de la période épidémique</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Indépendant de la fonction immunitaire du nourrisson</li><li>• Le schéma peut permettre une efficacité sur toute la saison épidémique</li><li>• Protection directe, quasi immédiate</li></ul> |  <p><b>Immunité du nourrisson</b></p> <p><b>Vaccination des nourrissons (vivants atténués ou vectorisés)</b></p> <p>Possibilité d'immunité active relativement longue durée</p>   |
| <b>-</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• A montré de faibles taux de couverture aux États-Unis et dans d'autres pays</li><li>• Le calendrier optimal de l'immunité maternelle est toujours en cours d'évaluation</li><li>• 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</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Echappement viral potentiel par perte d'épitope</li><li>• Production d'anticorps anti-médicament (ADA)?</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Les nouveau-nés peuvent être difficiles à immuniser. Les plus vulnérables (prématurés) sont les plus difficiles</b></li><li>• <b>Le développement d'une réponse immunitaire immédiatement après la naissance s'est avéré difficile mais peut être une option pour les bébés plus âgés</b></li></ul> |



# 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

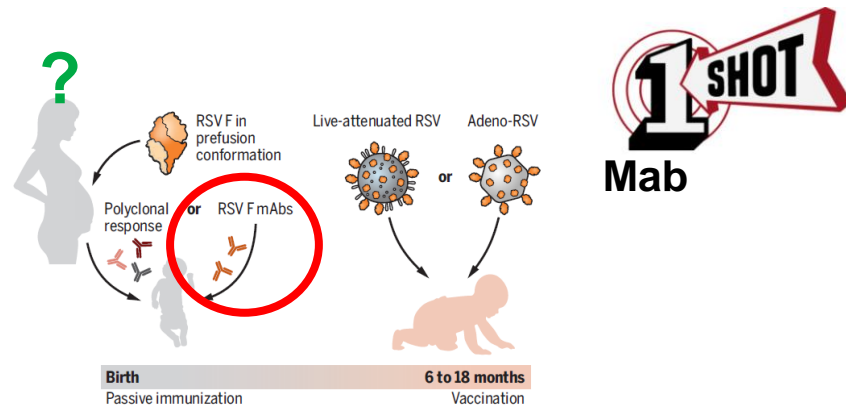
## Situation actuelle

- 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

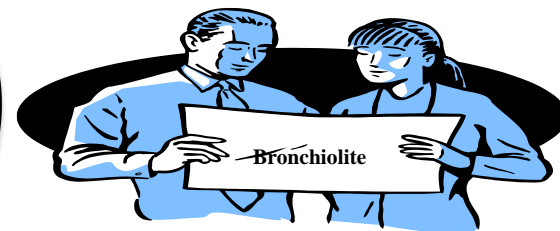
Le VRS est la principale cause de maladie respiratoire nécessitant une hospitalisation chez le nourrisson

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

