

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1542

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Estelle Beaumont

le 15 avril 2021

**Description d'une population de patients hospitalisés en réanimation
pédiatrique pour bronchiolite sévère à VRS
Impact de la prévention par Palivizumab**

Directeur de thèse : Dr Mélinda BENARD

JURY

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| Monsieur le Professeur Jacques SIZUN | Président |
| Monsieur le Professeur Philippe ACAR | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Jacques IZOPET | Assesseur |
| Madame le Docteur Mélinda BENARD | Assesseur |
| Madame le Docteur Géraldine LABOURET | Suppléant |
| Madame le Docteur Sophie BREINIG | Invité |



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Doyen Honoraire | M. CHAP Hugues | Professeur Honoraire | M. FREXINOS Jacques |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTHES Yves | Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles |
| Doyen Honoraire | M. PUEL Pierre | Professeur Honoraire | M. GHISOLFI Jacques |
| Doyen Honoraire | M. ROUGE Daniel | Professeur Honoraire | M. GOUZI Jean-Louis |
| Doyen Honoraire | M. VINEL Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard |
| Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel | Professeur Honoraire | M. HOFF Jean |
| Professeur Honoraire | M. ADER Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. JOFFRE Francis |
| Professeur Honoraire | M. ALBAREDE Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. LACOMME Yves |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS Louis | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Jacques | Professeur Honoraire | Mme LARENG Marie-Blanche |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Philippe | Professeur Honoraire | M. LARENG Louis |
| Professeur Honoraire | M. ARLET-SUAU Elisabeth | Professeur Honoraire | M. LAURENT Guy |
| Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Franck |
| Professeur Honoraire | M. BARRET André | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Yves |
| Professeur Honoraire | M. BARTHE Philippe | Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE Paul |
| Professeur Honoraire | M. BAYARD Francis | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire | M. BOCCALON Henri | Professeur Honoraire | M. MANELFE Claude |
| Professeur Honoraire | M. BONAFÉ Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel |
| Professeur Honoraire | M. BONEU Bernard | Professeur Honoraire | M. MASSIP Patrice |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHOURE Jean-Paul | Professeur Honoraire | Mme MARTY Nicole |
| Professeur Honoraire | M. BOUTAULT Franck | Professeur Honoraire | M. MAZIERES Bernard |
| Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland | Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier |
| Professeur Honoraire | M. CAHUZAC Jean-Philippe | Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CARATERO Claude | Professeur Honoraire | M. MURAT |
| Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre | Professeur Honoraire | M. OLIVES Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. PASCAL Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARTON Michel | Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CATHALA Bernard | Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CHABANON Gérard | Professeur Honoraire | M. PONTONNIER Georges |
| Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard | Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CHAVOIN Jean-Pierre | Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. CLANET Michel | Professeur Honoraire | M. PRIS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. CONTE Jean | Professeur Honoraire | Mme PUEL Jacqueline |
| Professeur Honoraire | M. COSTAGLIOLA Michel | Professeur Honoraire | M. PUEL Pierre |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT Jean | Professeur Honoraire | M. PUJOL Michel |
| Professeur Honoraire | M. DABERNAT Henri | Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS Antoine | Professeur Honoraire | M. RAILHAC Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. DALY-SCHVEITZER Nicolas | Professeur Honoraire | M. REGIS Henri |
| Professeur Honoraire | M. DAVID Jean-Frédéric | Professeur Honoraire | M. REGNIER Claude |
| Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges | Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | Mme DELISLE Marie-Bernadette | Professeur Honoraire | M. ROCHE Henri |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER Jacqueline | Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI Pierre |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS Jean | Professeur Honoraire | M. ROLLAND Michel |
| Professeur Honoraire | M. DUFFAUT Michel | Professeur Honoraire | M. ROQUE-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE M. | Professeur Honoraire | M. RUMEAU Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique | Professeur Honoraire | M. SALVADOR Michel |
| Professeur Honoraire associé | M. DUTAU Guy | Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert |
| Professeur Honoraire | M. ESCANDE Michel | Professeur Honoraire | M. SARRAMON Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE Henri | Professeur Honoraire | M. SIMON Jacques |
| Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean | Professeur Honoraire | M. SUC Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. ESQUERRE J.P. | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. FABIE Michel | Professeur Honoraire | M. TKACZUK Jean |
| Professeur Honoraire | M. FABRE Jean | Professeur Honoraire | M. TREMOULET Michel |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard | Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. FOURNIE Bernard | Professeur Honoraire | M. VAYSSE Philippe |
| Professeur Honoraire | M. FOURTANIER Gilles | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE Christian |
| Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard | Professeur Honoraire | M. VOIGT Jean-Jacques |

Professeurs Émérites

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Professeur ADER Jean-Louis | Professeur JOFFRE Francis |
| Professeur ALBAREDE Jean-Louis | Professeur LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur ARBUS Louis | Professeur LARENG Louis |
| Professeur ARLET-SUAU Elisabeth | Professeur LAURENT Guy |
| Professeur BOCCALON Henri | Professeur LAZORTHES Yves |
| Professeur BONEU Bernard | Professeur MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur CARATERO Claude | Professeur MANELFE Claude |
| Professeur CHAMONTIN Bernard | Professeur MASSIP Patrice |
| Professeur CHAP Hugues | Professeur MAZIERES Bernard |
| Professeur CONTÉ Jean | Professeur MOSCOVICI Jacques |
| Professeur COSTAGLIOLA Michel | Professeur RISCHMANN Pascal |
| Professeur DABERNAT Henri | Professeur ROQUES-LATRILLE Christian |
| Professeur FRAYSSE Bernard | Professeur SALVAYRE Robert |
| Professeur DELISLE Marie-Bernadette | Professeur SARRAMON Jean-Pierre |
| Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur SIMON Jacques |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

| | |
|--------------------------------|---|
| M. ADOUE Daniel (C.E) | Médecine Interne, Gériatrie |
| M. AMAR Jacques (C.E) | Thérapeutique |
| M. ATTAL Michel (C.E) | Hématologie |
| M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.) | Hématologie, transfusion |
| Mme BEYNE-RAUZY Odile | Médecine Interne |
| M. BIRMES Philippe | Psychiatrie |
| M. BLANCHER Antoine | Immunologie (option Biologique) |
| M. BONNEVILLE Paul (C.E) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. |
| M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) | Chirurgie Vasculaire |
| M. BRASSAT David | Neurologie |
| M. BROUCHET Laurent | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| M. BROUSSET Pierre (C.E) | Anatomie pathologique |
| M. BUREAU Christophe | Hépto-Gastro-Entéro |
| M. CALVAS Patrick (C.E) | Génétique |
| M. CARRERE Nicolas | Chirurgie Générale |
| M. CARRIE Didier (C.E) | Cardiologie |
| M. CHAIX Yves | Pédiatrie |
| Mme CHARPENTIER Sandrine | Médecine d'urgence |
| M. CHAUVEAU Dominique | Néphrologie |
| M. CHOLLET François (C.E) | Neurologie |
| M. DAHAN Marcel (C.E) | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. DE BOISSEZON Xavier | Médecine Physique et Réadapt Fonct. |
| M. DEGUINE Olivier (C.E) | Oto-rhino-laryngologie |
| M. DUCOMMUN Bernard | Cancérologie |
| M. FERRIERES Jean (C.E) | Epidémiologie, Santé Publique |
| M. FOURCADE Olivier | Anesthésiologie |
| M. FOURNIÉ Pierre | Ophthalmologie |
| M. GAME Xavier | Urologie |
| M. GEERAERTS Thomas | Anesthésiologie et réanimation |
| M. IZOPET Jacques (C.E) | Bactériologie-Virologie |
| Mme LAMANT Laurence (C.E) | Anatomie Pathologique |
| M. LANG Thierry (C.E) | Biostatistiques et Informatique Médicale |
| M. LANGIN Dominique (C.E) | Nutrition |
| M. LAUWERS Frédéric | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M. LAUQUE Dominique (C.E) | Médecine d'urgence |
| M. LIBLAU Roland (C.E) | Immunologie |
| M. MALAUDA Bernard | Urologie |
| M. MANSAT Pierre | Chirurgie Orthopédique |
| M. MARCHOU Bruno (C.E) | Maladies Infectieuses |
| M. MAZIERES Julien | Pneumologie |
| M. MOLINIER Laurent | Epidémiologie, Santé Publique |
| M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) | Pharmacologie |
| Mme MOYAL Elisabeth | Cancérologie |
| Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) | Gériatrie |
| M. OSWALD Eric (C.E) | Bactériologie-Virologie |
| M. PARANT Olivier | Gynécologie Obstétrique |
| M. PARIENTE Jérémie | Neurologie |
| M. PARINAUD Jean (C.E) | Biol. Du Dévelop. et de la Reprod. |
| M. PAUL Carle | Dermatologie |
| M. PAYOUX Pierre | Biophysique |
| M. PAYRASTRE Bernard (C.E) | Hématologie |
| M. PERON Jean-Marie | Hépto-Gastro-Entérologie |
| M. PERRET Bertrand (C.E) | Biochimie |
| M. RASCOL Olivier (C.E) | Pharmacologie |
| M. RECHER Christian (C.E) | Hématologie |
| M. RISCHMANN Pascal (C.E) | Urologie |
| M. RIVIERE Daniel (C.E) | Physiologie |
| M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) | Chirurgie Infantile |
| M. SALLES Jean-Pierre (C.E) | Pédiatrie |
| M. SANS Nicolas | Radiologie |
| Mme SELVES Janick | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. SERRE Guy (C.E) | Biologie Cellulaire |
| M. TELMON Norbert (C.E) | Médecine Légale |
| M. VINEL Jean-Pierre (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie |

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

| | |
|------------------------------|--|
| Mme BONGARD Vanina | Epidémiologie |
| M. BONNEVILLE Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme CASPER Charlotte | Pédiatrie |
| M. COGNARD Christophe | Neuroradiologie |
| M. LAIREZ Olivier | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. LAROCHE Michel | Rhumatologie |
| M. LEOBON Bertrand | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. LOPEZ Raphael | Anatomie |
| M. MARTIN-BLONDEL Guillaume | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| M. MARX Mathieu | Oto-rhino-laryngologie |
| M. MAS Emmanuel | Pédiatrie |
| M. OLIVOT Jean-Marc | Neurologie |
| M. PAGES Jean-Christophe | Biologie Cellulaire et Cytologie |
| M. PORTIER Guillaume | Chirurgie Digestive |
| M. RONCALLI Jérôme | Cardiologie |
| Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline | Rhumatologie |
| Mme SAVAGNER Frédérique | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. SOL Jean-Christophe | Neurochirurgie |
| Mme TREMOLLIÈRES Florence | Biologie du développement |
| Mme VEZZOSI Delphine | Endocrinologie |

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUDA Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

| | | | |
|------------------------------------|--|--|---|
| M. ARBUS Christophe | Psychiatrie | M. AUSSEIL Jérôme | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. ACAR Philippe | Pédiatrie | M. BERRY Antoine | Parasitologie |
| M. ACCADBLEDE Franck | Chirurgie Infantile | M. BOUNES Vincent | Médecine d'urgence |
| M. ALRIC Laurent (C.E) | Médecine Interne | Mme BOURNET Barbara | Gastro-entérologie |
| Mme ANDRIEU Sandrine | Epidémiologie | M. CHAPUT Benoît | Chirurgie plastique et des brûlés |
| M. ARNAL Jean-François | Physiologie | Mme DALENC Florence | Cancérologie |
| Mme BERRY Isabelle (C.E) | Biophysique | M. DECRAMER Stéphane | Pédiatrie |
| M. BONNEVILLE Fabrice | Radiologie | Mme FARUCH-BILFELD Marie | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. BUJAN Louis (C. E) | Urologie-Andrologie | M. FAGUER Stanislas | Néphrologie |
| Mme BURA-RIVIERE Alessandra | Médecine Vasculaire | M. FRANCHITTO Nicolas | Addictologie |
| M. BUSCAIL Louis (C.E) | Hépto-Gastro-Entérologie | M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio | Chirurgie Plastique |
| M. CANTAGREL Alain (C.E) | Rhumatologie | M. GATIMEL Nicolas | Médecine de la reproduction |
| M. CARON Philippe (C.E) | Endocrinologie | Mme LAPRIE Anne | Radiothérapie |
| M. CHAUFOUR Xavier | Chirurgie Vasculaire | M. LAURENT Camille | Anatomie Pathologique |
| M. CHAYNES Patrick | Anatomie | M. LE CAIGNEC Cédric | Génétique |
| M. CHIRON Philippe (C.E) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie | M. MARCHEIX Bertrand | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| M. CONSTANTIN Arnaud | Rhumatologie | M. MEYER Nicolas | Dermatologie |
| M. COURBON Frédéric | Biophysique | M. MUSCARI Fabrice | Chirurgie Digestive |
| Mme COURTADE SAIDI Monique | Histologie Embryologie | M. REINA Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. DAMBRIN Camille | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire | M. SILVA SIFONTES Stein | Réanimation |
| M. DELABESSE Eric | Hématologie | M. SOLER Vincent | Ophthalmologie |
| M. DELOBEL Pierre | Maladies Infectieuses | Mme SOMMET Agnès | Pharmacologie |
| M. DELORD Jean-Pierre | Cancérologie | Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| M. DIDIER Alain (C.E) | Pneumologie | M. TACK Ivan | Physiologie |
| Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E) | Thérapeutique | M. VERGEZ Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| M. ELBAZ Meyer | Cardiologie | M. YSEBAERT Loic | Hématologie |
| M. GALINIER Michel (C.E) | Cardiologie | | |
| M. GLOCK Yves (C.E) | Chirurgie Cardio-Vasculaire | | |
| Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel | Anatomie Pathologique | | |
| M. GOURDY Pierre | Endocrinologie | | |
| M. GRAND Alain (C.E) | Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév. | P.U. Médecine générale | |
| M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E) | Chirurgie plastique | Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve | |
| Mme GUIMBAUD Rosine | Cancérologie | | |
| Mme HANAIRE Hélène (C.E) | Endocrinologie | | |
| M. HUYGHE Eric | Urologie | | |
| M. KAMAR Nassim (C.E) | Néphrologie | Professeur Associé de Médecine Générale | |
| M. LARRUE Vincent | Neurologie | M. BOYER Pierre | |
| M. LEVADE Thierry (C.E) | Biochimie | M. STILLMUNKES André | |
| M. MALECAZE François (C.E) | Ophthalmologie | | |
| M. MARQUE Philippe | Médecine Physique et Réadaptation | | |
| M. MAURY Jean-Philippe | Cardiologie | | |
| Mme MAZEREEUW Juliette | Dermatologie | | |
| M. MINVILLE Vincent | Anesthésiologie Réanimation | | |
| M. OTAL Philippe | Radiologie | | |
| M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) | Psychiatrie Infantile | | |
| M. RITZ Patrick (C.E) | Nutrition | | |
| M. ROLLAND Yves (C.E) | Gériatrie | | |
| M. ROUGE Daniel (C.E) | Médecine Légale | | |
| M. ROUSSEAU Hervé (C.E) | Radiologie | | |
| M. ROUX Franck-Emmanuel | Neurochirurgie | | |
| M. SAILLER Laurent | Médecine Interne | | |
| M. SCHMITT Laurent (C.E) | Psychiatrie | | |
| M. SENARD Jean-Michel (C.E) | Pharmacologie | | |
| M. SERRANO Elie (C.E) | Oto-rhino-laryngologie | | |
| M. SOULAT Jean-Marc | Médecine du Travail | | |
| M. SOULIE Michel (C.E) | Urologie | | |
| M. SUC Bertrand | Chirurgie Digestive | | |
| Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) | Pédiatrie | | |
| Mme URO-COSTE Emmanuelle | Anatomie Pathologique | | |
| M. VAYSSIERE Christophe | Gynécologie Obstétrique | | |
| M. VELLAS Bruno (C.E) | Gériatrie | | |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

| | |
|------------------------------|---|
| M. ABBO Olivier | Chirurgie infantile |
| M. APOIL Pol Andre | Immunologie |
| Mme ARNAUD Catherine | Epidémiologie |
| Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| Mme BELLIERE-FABRE Julie | Néphrologie |
| Mme BERTOLI Sarah | Hématologie, transfusion |
| M. BIETH Eric | Génétique |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie | Nutrition |
| Mme CASSAGNE Myriam | Ophthalmologie |
| Mme CASSAING Sophie | Parasitologie |
| M. CAVAINAG Etienne | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| Mme CHANTALAT Elodie | Anatomie |
| M. CONGY Nicolas | Immunologie |
| Mme COURBON Christine | Pharmacologie |
| Mme DAMASE Christine | Pharmacologie |
| Mme de GLISEZENSKY Isabelle | Physiologie |
| Mme DE MAS Véronique | Hématologie |
| M. DUBOIS Damien | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme FILLAUX Judith | Parasitologie |
| M. GANTET Pierre | Biophysique |
| Mme GENNERO Isabelle | Biochimie |
| Mme GENOUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. HAMDJ Safouane | Biochimie |
| Mme HITZEL Anne | Biophysique |
| M. IRIART Xavier | Parasitologie et mycologie |
| Mme JONCA Nathalie | Biologie cellulaire |
| M. KIRZIN Sylvain | Chirurgie générale |
| Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse | Pharmacologie |
| M. LHERMUSIER Thibault | Cardiologie |
| M. LHOMME Sébastien | Bactériologie-virologie |
| Mme MONTASTIER Emilie | Nutrition |
| Mme MOREAU Marion | Physiologie |
| Mme NOGUEIRA M.L. | Biologie Cellulaire |
| Mme PERROT Aurora | Hématologie ; Transfusion |
| M. PILLARD Fabien | Physiologie |
| Mme PUISSANT Bénédicte | Immunologie |
| Mme RAYMOND Stéphanie | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme SABOURDY Frédérique | Biochimie |
| Mme SAUNE Karine | Bactériologie Virologie |
| M. TAFANI Jean-André | Biophysique |
| M. TREINER Emmanuel | Immunologie |
| Mme VAYSSE Charlotte | Cancérologie |
| M. VIDAL Fabien | Gynécologie obstétrique |

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

| | |
|------------------------------|--|
| Mme ABRAVANEL Florence | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme BASSET Céline | Cytologie et histologie |
| Mme CAMARE Caroline | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. CAMBUS Jean-Pierre | Hématologie |
| Mme CANTERO Anne-Valérie | Biochimie |
| Mme CARFAGNA Luana | Pédiatrie |
| Mme CASSOL Emmanuelle | Biophysique |
| Mme CAUSSE Elizabeth | Biochimie |
| M. CHASSAING Nicolas | Génétique |
| M. CLAVEL Cyril | Biologie Cellulaire |
| Mme COLOMBAT Magali | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mme CORRE Jill | Hématologie |
| M. DE BONNECAZE Guillaume | Anatomie |
| M. DEDOIT Fabrice | Médecine Légale |
| M. DEGBOE Yannick | Rhumatologie |
| M. DELPLA Pierre-André | Médecine Légale |
| M. DESPAS Fabien | Pharmacologie |
| M. EDOUARD Thomas | Pédiatrie |
| Mme ESQUIROL Yolande | Médecine du travail |
| Mme EVRARD Solène | Histologie, embryologie et cytologie |
| Mme FLOCH Pauline | Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit. |
| Mme GALINIER Anne | Nutrition |
| Mme GALLINI Adeline | Epidémiologie |
| Mme GARDETTE Virginie | Epidémiologie |
| M. GASQ David | Physiologie |
| M. GATIMEL Nicolas | Médecine de la reproduction |
| Mme GRARE Marion | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. GUIBERT Nicolas | Pneumologie ; Addictologie |
| Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique |
| M. GUILLEMINAULT Laurent | Pneumologie |
| Mme GUYONNET Sophie | Nutrition |
| M. HERIN Fabrice | Médecine et santé au travail |
| Mme INGUENEAU Cécile | Biochimie |
| M. LEANDRI Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. LEPAGE Benoit | Biochimie |
| Mme MAUPAS SCHWALM Françoise | Biochimie |
| M. MIEUSSET Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. MOULIS Guillaume | Médecine interne |
| Mme NASR Nathalie | Neurologie |
| Mme QUELVEN Isabelle | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M. RIMAILHO Jacques | Anatomie et Chirurgie Générale |
| M. RONGIERES Michel | Anatomie - Chirurgie orthopédique |
| Mme VALLET Marion | Physiologie |
| M. VERGEZ François | Hématologie |
| M. YRONDI Antoine | Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie |

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Lella
Dr. BOUSSIER Nathalie

Remerciements

A ma directrice de thèse,

A Madame le Docteur Mélinda Bénard,

Dès que tu m'as proposé ce sujet, tu m'as aidé à structurer ma thèse, et tu m'as soutenue jusqu'au bout y compris dans mes moments de doute.

Ta disponibilité, tes relectures et tes remarques, ont été le ciment de ce travail.

Je tiens à t'exprimer tous mes remerciements et ma reconnaissance pour ton aide précieuse et ton soutien au cours de ces dernières années.

J'ai hâte de travailler à nouveau auprès de toi au sein du service de néonatalogie, et de pouvoir reprendre nos discussions passionnées de voyage à la Réunion.

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Sizun,

Monsieur, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie. Nous aurons l'occasion de travailler ensemble prochainement au sein du service de néonatalogie.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Izopet,

Monsieur, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici tous mes remerciements et ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Acar,

Monsieur, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Les six mois que j'ai passé dans votre service m'ont beaucoup appris, et j'en garde un très bon souvenir.

Veuillez trouver ici tous mes remerciements et ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Labouret,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Les gardes en ta compagnie sont toujours un plaisir, et j'espère avoir de nouveau l'occasion de travailler avec toi.

A Madame le Docteur Breinig,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Au cours de ce dernier semestre, j'ai beaucoup appris et j'ai énormément apprécié de travailler avec toi. Ton calme, ta sérénité m'impressionnent toujours. J'espère avoir de nouveau la chance de collaborer avec toi.

A mes proches,

A *Théo*, merci d'être là tout simplement, disponible à chaque instant, avec tout ton amour, ta patience et ta bienveillance. Merci d'être mon pilier depuis ces deux dernières années. Je sais que ces derniers mois n'ont pas été faciles mais cela nous a permis d'encore plus nous rapprocher. Nous ne savons pas encore où la suite nous emmènera mais peu m'importe tant que nous sommes ensemble.

A *Anna*, mon chaton, je ne sais même pas par quoi commencer. J'ai tellement eu de chance de tomber sur toi ce fameux jour de P2, d'avoir traversé toutes ces années à tes côtés avec toutes ces épreuves, ces voyages, ces fêtes, et d'avoir eu la chance d'habiter sous le même toit pendant tout ce temps. Merci pour tout, tous ces moments de bonheur, tous ces rires et ces larmes et surtout ton soutien indéfectible depuis le début. Tu sais combien tu comptes pour moi, je ne te le répéterai jamais assez.

A *ma Maman*, qui m'a toujours soutenue depuis mes premiers pas jusqu'à l'aboutissement de cette thèse. Merci pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ma vie. Merci pour avoir réussi à me supporter en gardant tout le temps le sourire et en ayant les mots justes. Malgré toutes les épreuves que nous avons vécues, je pense que nous n'aurons jamais été aussi complices que maintenant.

A *toute ma famille du Sud-Ouest et du Sud-Est réunis*, et particulièrement Mamie et ses petits plats réconfortants, Gaëlle et ses blagues qui me redonnent le sourire à chaque fois, François et Clémence et leur bonne humeur, Nicole et Bruno et leurs petits mots rassurants et encourageants. Merci d'avoir tous été là, de près comme de loin, depuis la première année mal embarquée jusqu'au bout de ce long périple.

A *Viane*, depuis notre enfance, en passant par Bordeaux et jusqu'à aujourd'hui en plein préparatif de ton mariage, tu restes un soutien et une amie fidèle. Et maintenant avec Vincent et ma petite Cassiopée, nous nous retrouvons toujours pour partager de super moments.

A *Danièle et Guillaume*, merci pour votre fidèle amitié, pour tous les souvenirs de nos voyages et aventures mémorables.

A mes *Choupinours d'amour*, mes chatons, Anna, Elodie, Alice, Marion et Marie, Nous avons vécu tant de choses et grandi ensemble (enfin je crois) ... Je ne pouvais pas rêver mieux que de rencontrer cette belle bande de copines toujours là pour me redonner le sourire et partager tant d'aventures. Merci de votre présence, de m'accompagner depuis toutes ces années, en sachant que ce n'est que le début de notre belle histoire d'amitié.

A tous mes amis de longue date, Maxime et Hugo qui n'ont jamais réussi à me faire comprendre le second degré, Gigi et Chloé et notre colocation sur le même palier, Yoann et toutes ces fêtes partagées, Kévin mon partenaire de BU depuis le début. Même si la distance nous a éloigné, vous aurez toujours une place particulière dans mon cœur.

A Julie, ma grande copine dacquoise, c'est enfin mon tour de finir cette thèse. Merci d'avoir été là depuis aussi longtemps, toujours de bonne humeur. Merci de m'avoir rassurée au cours de ces derniers mois.

A Steph, ma plus ancienne copine, qui répond présente malgré la distance, et qui aura suivi toutes nos péripéties depuis le collège.

Aux belles rencontres toulousaines de l'internat,

A Mélissa et à Marion, mes copines gynécologues préférées, vivement que nous puissions fêter la fin de nos thèses.

A mes cointernes de promo, Manon, Léa, Marie, Mélanie, Laetitia, Maxime, Olympe, Marion, Camélia, Diana. Merci pour cet internat en votre très bonne compagnie, il me tarde que nous puissions nous retrouver tous ensemble.

A mes autres cointernes qui ont marqué mon parcours, Vickie, Natacha, Julie S, Cécile, Julie G, Bastien, Rémi, Clémentine, Justine, Sara, Florent.

A ma team de réa du dernier semestre, Lauriane et Margaux (mes Tic et Tac), Marie, Maximéro et Arthur, merci d'avoir réussi à me supporter et à me dérider au cours de ces derniers mois grâce aux bons moments partagés avec vous. Et oui, promis Maxime, tu pourras enfin m'appeler chef d'ici peu, enfin j'espère.

A Adéla, merci de m'avoir redonné le sourire ces derniers temps et particulièrement grâce à ton humour. Je suis tellement contente d'avoir passé ce dernier semestre avec toi en tant que chef.

Aux équipes médicales et paramédicales que j'ai eu la chance de rencontrer pendant mon cursus. Et un merci tout particulier à mes cheffes de clinique qui m'ont épaulée, Chloé, Nolwenn, Miarisoa, Virginie, Agnès et Adéla. J'ai passé de supers semestres avec chacune d'entre vous et j'en garde d'excellents souvenirs.

A toute l'équipe de néonatalogie de Toulouse qui m'accueillera, si tout se passe bien, dans peu de temps. J'ai hâte de vous retrouver.

A toute l'équipe de pédiatrie de Castres, et plus particulièrement à Delphine, Céline, Geoffroy, Jennifer et Charlene. Mon passage dans votre service m'a donné envie de revenir, et il me tarde de vous rejoindre.

A mon papa,

Et surtout à mon papa, qui était toujours là pour m'accompagner et me soutenir. Il m'a donné la force et le courage de continuer à avancer malgré les épreuves de la vie.

Il aurait été le plus heureux de me voir concrétiser cette thèse, je lui dédie mon travail et espère le rendre toujours fier.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 13 |
| INTRODUCTION | 14 |
| GENERALITES | 15 |
| I. BRONCHIOLITES | 15 |
| A. <i>Épidémiologie</i> | 15 |
| B. <i>Étiologie et physiopathologie</i> | 15 |
| C. <i>Présentation clinique</i> | 15 |
| D. <i>Facteurs de risque</i> | 16 |
| La bronchodysplasie..... | 17 |
| Le tabagisme | 18 |
| Les facteurs environnementaux..... | 18 |
| E. <i>Prise en charge et évolution</i> | 19 |
| II. CRITERES D'HOSPITALISATION ET PRISE EN CHARGE EN REANIMATION POUR BRONCHIOLITE SEVERE | 21 |
| A. <i>Critères d'hospitalisation selon un terrain à risque</i> | 21 |
| B. <i>Classification du niveau de gravité clinique et orientation</i> | 22 |
| C. <i>Prise en charge en réanimation</i> | 25 |
| Ventilation non invasive..... | 25 |
| Oxygénothérapie..... | 26 |
| Traitements controversés | 26 |
| III. VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL | 27 |
| A. <i>Virologie</i> | 27 |
| B. <i>Épidémiologie</i> | 28 |
| C. <i>Transmission</i> | 28 |
| D. <i>Physiopathologie de l'infection à VRS</i> | 28 |
| E. <i>Diagnostic biologique</i> | 30 |
| IV. PALIVIZUMAB : | 31 |
| A. <i>Présentation, modalités d'utilisation</i> | 31 |
| B. <i>Pharmacocinétique</i> | 31 |
| C. <i>Efficacité</i> | 33 |
| D. <i>Effets Indésirables et contre-Indications</i> | 34 |
| E. <i>Coût, conséquences économiques</i> | 34 |
| V. INDICATIONS PALIVIZUMAB | 36 |
| A. <i>Recommandations internationales</i> | 36 |
| B. <i>Recommandations nationales</i> | 42 |
| C. <i>Recommandations locales</i> | 44 |
| OBJECTIFS DE L'ÉTUDE | 46 |
| MATERIELS ET METHODES | 47 |
| DESCRIPTION DE L'ÉTUDE | 47 |
| POPULATION D'ÉTUDE | 47 |
| RECUEIL DE DONNEES | 47 |
| ANALYSE STATISTIQUE | 48 |
| RESULTATS..... | 49 |
| I. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION | 49 |
| A. <i>Facteurs de risque associés connus</i> | 50 |
| B. <i>Support ventilatoire</i> | 50 |
| C. <i>Épidémiologie virale</i> | 51 |
| II. ANALYSES STATISTIQUES ENTRE LES PATIENTS VRS + ET VRS - | 53 |
| III. ANALYSES STATISTIQUES ENTRE LES PATIENTS A VRS + ET VRS COINFECTES..... | 57 |
| IV. INDICATIONS LOCALES AU PALIVIZUMAB | 58 |
| <i>Cas discordants entre les indications locales et les injections</i> | 59 |
| V. INDICATIONS AU PALIVIZUMAB EN FONCTION DES DIFFERENTES RECOMMANDATIONS | 60 |

| | |
|--|-----------|
| <i>Cas discordants entre les différentes indications.....</i> | <i>61</i> |
| DISCUSSION | 63 |
| CONCLUSION | 71 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 72 |
| LISTE DES FIGURES | 77 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 78 |
| ANNEXES | 79 |
| ANNEXE N°1 : GRADE DES RECOMMANDATIONS SELON L'HAS | 79 |
| ANNEXE N°2 : OUTIL DE CALCUL DE FACTEUR DE RISQUE CHEZ LES 32 - 35 SA..... | 80 |
| ANNEXE N°3 : COURBES DE POIDS SELON AUDIPOG..... | 81 |
| ANNEXE N°4 : FICHE CONSEILS A DESTINATION DES PARENTS..... | 83 |
| ABSTRACT :..... | 85 |

Liste des abréviations

- AAP : American Academy of Pediatrics
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ARN : Acide ribonucléique
- BAN : Bronchiolite aiguë du nourrisson
- CCL5 : Chimiokine CCL5
- CCHS : Cardiopathie Congénitale Hémodynamique
- CEC : Circulation extra corporelle
- - CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CIA : Communication inter auriculaire
- CIV : Communication inter ventriculaire
- CNIL : Comité National de l'Informatique et des Libertés
- CPAP : Continuous Positive Airway Pressure
- CRP : C Reactive Protein
- CT : Comité de Transparence
- CXCL8 : Interleukine 8
- DBP : Dysplasie broncho pulmonaire
- DICV : Déficit immunitaire commun variable
- EMA : European Medicine Agency
- FC : Fréquence cardiaque
- FdR : Facteurs de risque
- FiO2 : Fraction inspirée en oxygène
- FR : Fréquence respiratoire
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HCD : Hernie de coupole diaphragmatique
- HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
- IC : Intervalle de confiance
- ID : Immunodépression
- IgA : Immunoglobuline type A
- IL4 : Interleukine 4
- INESSS : Institut National d'Excellence en Santé et Services Sociaux
- LHD : Lunettes haut débit
- LnO2 : Lunettes à oxygène
- nCPAP : Continuous Positive Airway Pressure nasal
- NICHD : National Institute of Child Health and Human Development
- PaCO2 : Pression partielle en dioxyde de carbone
- PCR : Polymerase chain reaction
- PEP : Pression expiration positive
- SA : Semaine d'aménorrhée
- SaO2 : Saturation en oxygène
- SFC : Société Française de Cardiologie
- SFN : Société Française de Néonatalogie
- SpO2 : Saturation pulsée en oxygène
- VA : Voies aériennes
- VNI : Ventilation non invasive
- VRS : Virus respiratoire syncytial

Introduction

Chaque hiver, l'épidémie de bronchiolites touche près de 30% des nourrissons de moins de 2 ans, soit 480 000 cas par an. Environ 2 à 3% des nourrissons de moins de 1 an seront hospitalisés pour une bronchiolite sévère, dont certaines hospitalisations se feront en réanimation pédiatrique.¹ Le virus respiratoire syncytial (VRS) est le virus le plus fréquemment retrouvé au cours de ces épidémies

Le traitement de la bronchiolite est un traitement symptomatique. Lorsqu'un enfant développe une bronchiolite sévère avec une décompensation de son état clinique, une hypoxémie, et un épuisement respiratoire, l'hospitalisation dans un service de réanimation est parfois nécessaire afin de lui apporter un soutien ventilatoire.²

Le palivizumab est le seul traitement préventif utilisable. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement le VRS. Il est administré en intramusculaire mensuellement chez certains nouveau-nés à risque au cours de la saison épidémique.

Les recommandations internationales, nationales et locales varient concernant les indications d'immunoprophylaxie contre le VRS.

Nos indications à l'hôpital des enfants de Toulouse sont assez restrictives. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective descriptive concernant les hospitalisations pour bronchiolite sévère sur deux hivers dans le service de réanimation pédiatrique de Toulouse.

L'objectif principal de ce travail était de décrire les patients hospitalisés en réanimation pédiatrique pour une bronchiolite sévère nécessitant un support ventilatoire en tenant compte des recommandations locales de palivizumab. Les objectifs secondaires étaient de décrire et d'analyser le nombre de patients ayant bénéficié de l'immunoprophylaxie par palivizumab en fonction de nos indications locales, de comparer avec les indications nationales et celles de l'American Academy of Pediatrics, et enfin d'analyser l'observance du traitement.

Généralités

I. Bronchiolites

A. Épidémiologie

La bronchiolite est la première cause de consultation et d'hospitalisation en pédiatrie sur la période hivernale en France. Selon le site de Santé Publique France, il est estimé que la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an. 2 à 3% des nourrissons de moins de 1 an seraient hospitalisés pour une bronchiolite sévère chaque année. Environ 10% des enfants hospitalisés seront admis en unité de soins intensifs ou en réanimation. Les décès imputables à la bronchiolite sont très rares (moins de 1% des cas).¹

Une méta analyse réalisée en 2015 de Shi *et al*³, estimait que dans le monde, sur 33,1 millions épisodes d'infections des voies aériennes basses à VRS, il y avait 3,2 millions d'admissions à l'hôpital, et 59 000 décès chez des enfants de moins de 5 ans. Pour les patients de moins de 6 mois, il y avait 1,4 millions d'admissions à l'hôpital et 27 300 décès.

B. Étiologie et physiopathologie

La bronchiolite est principalement due au virus respiratoire syncytial (VRS). Les autres virus retrouvés sont l'adénovirus, le métapneumovirus, le rhinovirus et le virus parainfluenza.

Le virus se transmet par la salive, la toux, les éternuements et par le manuportage. La bronchiolite est donc une infection virale à transmission interhumaine. Elle est favorisée par la promiscuité, l'urbanisation et la mise en collectivité précoce des enfants. La période d'incubation varie de 2 à 8 jours.

La prévention de la transmission se fait par une hygiène rigoureuse : le lavage des mains, l'éviction des lieux publics ou confinés, l'éviction du tabagisme passif, l'aération du domicile, et le fait de ne pas partager d'objets souillés notamment au sein d'une fratrie.¹

C. Présentation clinique

La bronchiolite est donc une maladie respiratoire infectieuse épidémique qui touche principalement les nourrissons de moins de 2 ans.

Les symptômes sont variables en fonction des patients. Une rhinite, un écoulement nasal, une toux légère et un peu de fièvre sont les symptômes les plus fréquents. Dans les jours suivants, une infection respiratoire basse peut apparaître, avec une majoration des sécrétions

ainsi que de la toux, jusqu'à l'apparition de difficultés respiratoires avec une polypnée voire une dyspnée expiratoire. La distension thoracique et les signes de lutte respiratoire sont corrélés au degré d'obstruction et peuvent aboutir à un épuisement respiratoire avec possiblement une altération de l'état de conscience de l'enfant.

Au début, l'auscultation est dominée par des crépitants et/ou des sous-crépitations surtout chez le nourrisson. Les râles bronchiques et les sibilants apparaissent rapidement, ils sont souvent audibles à distance (wheezing). Après 1 an, l'auscultation est plus riche, dominée par les sibilants expiratoires. L'auscultation peut parfois être silencieuse dans les formes graves à thorax distendu. ⁴

Dans la majorité des cas, la bronchiolite peut guérir en 5 à 10 jours, avec parfois une persistance de la toux jusqu'à 4 semaines. Parfois, les symptômes peuvent s'aggraver avec des difficultés respiratoires importantes, un retentissement majeur sur les prises alimentaires jusqu'à un épuisement de l'enfant. Ce tableau de bronchiolite sévère, plus fréquent notamment chez les nourrissons de moins de 1 an, ou chez certains patients présentant des comorbidités, nécessite une hospitalisation, voir une admission en réanimation. ¹

Le diagnostic de bronchiolite est un diagnostic clinique. La réalisation d'un prélèvement nasopharyngé afin d'identifier le virus à l'origine de la bronchiolite a seulement un but de veille épidémiologique.

D. Facteurs de risque

La présence de facteurs favorisants est encore discutée.

Les enfants de moins de six semaines, les nouveau-nés prématurés et ceux présentant une bronchodysplasie, les patients ayant une cardiopathie cyanogène, certaines maladies neurologiques ou une immunodépression sont plus vulnérables et plus à risque de présenter une bronchiolite sévère selon l'HAS.⁴

Une étude française de 2009 de Che *et al* ⁵ retrouvait que les facteurs associés au décès dans le cadre des bronchiolites étaient : la présence d'une dysplasie bronchopulmonaire, l'hospitalisation dans un service de soins aigus, et le recours à une assistance ventilatoire. Leur taux de létalité était de 0,08%.

Parmi les facteurs de risque, nous pouvons donc relever :

La bronchodysplasie

La bronchodysplasie est une pathologie pulmonaire chronique décrite majoritairement chez des patients nés prématurés.

De manière physiopathologique, elle est caractérisée par un arrêt du développement alvéolo capillaire avec des alvéoles plus larges et simplifiées, une augmentation de la fibrose interstitielle et une vascularisation pulmonaire anormale avec une diminution de la ramification et des anastomoses artério-veineuses précapillaires ⁶. Elle se développe suite à des agressions anté et/ou post natales sur un poumon immature.

La définition du National Institute of Child Health and Human Development, validée en 2005, définit la dysplasie bronchopulmonaire comme la nécessité d'une oxygénothérapie avec une FiO₂ > 21% pendant au minimum 28 jours après la naissance. La sévérité est évaluée autour de 36 SA en fonction du support ventilatoire encore nécessaire et du besoin en oxygène. ⁷

| Critères diagnostiques du National Institute of Child Health and Human Development pour la dysplasie bronchopulmonaire* | | |
|--|--|-------------------------------------|
| < 32 semaines d'âge gestationnel† | ≥ 32 semaines d'âge gestationnel‡ | Diagnostic |
| Respire de l'air ambiant à 36 semaines d'âge post-menstruel ou à la sortie de l'hôpital, au premier de ces deux événements | Respire de l'air ambiant avant 56 jours postnatal ou à la sortie de l'hôpital, au premier de ces deux événements | Dysplasie bronchopulmonaire légère |
| Nécessité d'une oxygénothérapie à < 30% d'oxygène à 36 semaines d'aménorrhée ou au départ du nouveau-né, au premier de ces deux événements | Nécessité d'une oxygénothérapie < 30% d'oxygène à 56 jours postnatal ou à la sortie du nouveau-né, au premier de ces deux événements | Dysplasie bronchopulmonaire modérée |
| Nécessité d'une oxygénothérapie à ≥ 30% d'oxygène, et/ou de pression positive à 35 semaines d'aménorrhée ou au départ du nouveau-né, au premier de ces deux événements | Nécessité d'une oxygénothérapie à ≥ 30% d'oxygène, et/ou d'une pression positive à 56 jours postnatal ou à la sortie du nouveau-né, ou au premier de ces deux événements | Dysplasie bronchopulmonaire grave |

*Ces critères s'ajoutent aux besoins de base d'oxygénothérapie avec de l'oxygène > 21% pendant au moins 28 jours ou un besoin continu de supplémentation en oxygène à ≥ 36 semaines d'âge post-menstruel.
†Évalués à 36 semaines d'aménorrhée.
‡Évalués à l'âge de 29 à 55 jours.

Figure 1 : Classification de la dysplasie bronchopulmonaire selon la NICH
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/problèmes-respiratoires-chez-les-nouveaux-nés/dysplasie-bronchopulmonaire>

Les patients présentant une bronchodysplasie sont plus à risque de présenter une bronchiolite sévère ⁸. Sur une étude française de 2020 portant sur l'analyse des facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite sur quatre saisons hivernales de 2009 à 2013, parmi une grande cohorte de 7 211 571 enfants, le risque relatif d'être hospitalisé pour une

bronchiolite chez les patients atteints de bronchodysplasie était de 1,35 (IC 95% 1,23-1,48), ($p < 0,0001$), avec un Odds ratio plus important de faire une forme sévère.⁹

Le tabagisme

Concernant le tabagisme passif, la gravité de la bronchiolite est en lien étroit avec la présence d'un fumeur au sein du foyer familial en période épidémique, particulièrement si c'est la mère qui fume. Sur une méta analyse de 2011, le fait d'être exposé au tabagisme parental au domicile augmente le risque d'infection respiratoire de 1,22 (IC 95% 1,10-1,35), et de 1,62 (IC 95% 1,38-1,89) si les deux parents fument. Le tabagisme maternel post natal augmente plus le risque d'infection respiratoire avec un risque relatif de 1,58 (IC 95% 1,45-1,73) par rapport au tabagisme maternel pré natal. Ces chiffres concernaient surtout les épisodes de bronchiolite du nourrisson, avec un odds ratio de 2,51 (IC 95% 1,96-3,21) de faire une infection dans les foyers avec au moins un fumeur au domicile¹⁰. Une revue systématique de 2012 rapporte que l'exposition tabagique dans l'environnement de l'enfant entraîne un risque accru d'hospitalisation pour une infection respiratoire à VRS, et augmente également la sévérité des bronchiolites à VRS hospitalisées.¹¹

Cependant, sur une étude cas témoin américaine de 2018, les chercheurs ont analysé une exposition tabagique pré et post natale sur le risque de développer une bronchiolite sévère durant l'enfance. L'étude retrouvait, parmi les enfants hospitalisés pour une bronchiolite sévère, une exposition tabagique pré natale de 6% par rapport à 4% chez les témoins ($p=0,10$). En revanche, ils retrouvaient une différence significative avec 17% des enfants hospitalisés exposés au tabagisme en post natal, par rapport à 3% chez les témoins ($p < 0,001$). L'exposition tabagique post natale serait donc un facteur de sévérité de bronchiolite plutôt que l'exposition au cours de la grossesse.¹²

Les facteurs environnementaux

Certains facteurs sont connus pour favoriser les infections récidivantes du fait d'une promiscuité plus importante : le mode de garde en collectivité, la présence d'une fratrie en bas âge, le fait de vivre en zone urbaine, le bas niveau socio-économique.⁴

Un terrain atopique familial avec des antécédents d'asthme entraîne également une plus forte probabilité de développer des épisodes de bronchiolite.

Les enfants ne bénéficiant pas d'un allaitement maternel, ou ayant eu un sevrage précoce de l'allaitement maternel, ont aussi un risque augmenté de développer une bronchiolite. Une

étude récente australienne s'est intéressée à l'allaitement maternel chez les mères asthmatiques. L'équipe a retrouvé une diminution du risque d'épisode sifflant chez les nourrissons à 6 mois avec un risque relatif de 0,54 (IC 95% 0,30-0,96) dans le groupe allaitement maternel pendant au moins 6 mois par rapport au groupe allaitement artificiel.¹³

E. Prise en charge et évolution

La respiration d'un nouveau-né est à prédominance nasale dans les premiers mois de vie.

Le principal traitement de la bronchiolite consiste à réaliser des lavages de nez fréquents, au moins avant chaque prise alimentaire. Le fractionnement des prises alimentaires est également préconisé. Il peut également être utile de donner des médicaments symptomatiques comme le paracétamol.

La bronchiolite étant une maladie virale, les antibiotiques ne sont pas indiqués en première intention.

Les conditions de couchage sont également importantes. L'HAS recommande de maintenir un couchage à plat sur le dos. Aucune étude ne permet de recommander la position proclive à 30°, même si elle est souvent utilisée en pratique courante.

Un environnement aéré de manière fréquente, ainsi qu'une température autour de 19°C dans la chambre de l'enfant, sont préconisés.

La prise en charge initiale en cabinet de médecine libérale est suffisante si l'enfant arrive à poursuivre une bonne hydratation et s'il ne présente pas de gêne respiratoire.

Les colonisations bactériennes sont présentes dans 40 à 50% des cas (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*). Les critères habituellement retenus comme marqueurs d'une surinfection bactérienne⁴ sont :

- une fièvre élevée, supérieure ou égale à 38,5 °C ;
- une otite moyenne aiguë ;
- des sécrétions bronchiques mucopurulentes dans un contexte fébrile ;
- un foyer pulmonaire radiologique ;
- une élévation de la C Reactive Protein (CRP) et/ou du taux de polynucléaires neutrophiles à la numération formule sanguine.

Dans la majorité des cas, un épisode de bronchiolite guérit spontanément entre 5 et 10 jours avec des mesures symptomatiques.

Chez certains enfants, les épisodes de bronchiolite peuvent se répéter. Au bout du troisième épisode, le terme d'« asthme du nourrisson » pourra être utilisé. ¹⁴

II. Critères d'hospitalisation et prise en charge en réanimation pour bronchiolite sévère

Lorsque le nourrisson présente un terrain à risque, des signes cliniques de gravité ou une dégradation de son état clinique empêchant une surveillance au domicile, une prise en charge hospitalière doit être envisagée.

A. Critères d'hospitalisation selon un terrain à risque

Les critères d'hospitalisation systématique pour bronchiolite chez des nourrissons présentant un terrain à risque sont :

- les nourrissons de moins de 6 semaines
- les nourrissons prématurés < 34 SA porteurs d'une bronchodysplasie
- les nourrissons porteurs d'une cardiopathie congénitale

Les critères de vulnérabilité nécessitant une vigilance accrue par le médecin en charge de l'enfant et une hospitalisation facilitée selon l'HAS⁴ sont :

- les nourrissons de moins de 2 mois d'âge corrigé (risque d'apnées majorées)
- les nourrissons prématurés de moins de 36 SA
- les nourrissons présentant des comorbidités :
 - une dysplasie broncho-pulmonaire
 - une ventilation néonatale prolongée
 - une cardiopathie congénitale avec un shunt non opéré (présentant un retentissement hémodynamique)
 - un déficit immunitaire
 - les pathologies avec un risque accru de toux inefficace et de fatigabilité musculaire (maladies neuro musculaires, polyhandicaps, trisomie 21...)
 - les enfants présentant une indication de traitement par palivizumab

Les critères environnementaux à prendre en compte et nécessitant une vigilance accrue sont :

- Des contextes sociaux ou économiques défavorables, des difficultés d'accès aux soins ne permettant pas un retour à domicile (Grade C)

- Pour les prématurés nés avant 35 SA (grade B) :
 - Tabagisme pendant la grossesse (grade A)
 - Tabagisme passif (grade A)
 - Naissance dans la période autour de l'épidémie à VRS (grade B)
 - Fratrie (grade C),
 - Crèche (grade A)
 - Absence d'allaitement maternel (Grade A)

- Tabagisme passif (augmente le risque de recours aux soins (grade A) ou d'hospitalisation en réanimation (grade C))

Les grades de recommandations selon l'HAS sont abordés en annexe n°1.

B. Classification du niveau de gravité clinique et orientation

D'après les recommandations HAS de 2019⁴, l'évaluation clinique du nouveau-né en terme de gravité, doit se baser sur ces tableaux :

| Formes cliniques (légère, modérée, grave) | |
|--|---|
| C | Après la libération des voies aériennes supérieures (ex : désobstruction rhinopharyngée (DRP), il est défini 3 niveaux de gravité (légère, modéré, grave) afin d'évaluer la gravité et orienter la prise en charge du nourrisson et le besoin d'un recours hospitalier. |
| B | Les critères à évaluer pour déterminer le niveau de gravité sont : <ul style="list-style-type: none"> • l'altération de l'état général (dont le comportement anormal, hypotonie, geignement), • la fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute), le rythme respiratoire (pauses), la fréquence cardiaque • l'utilisation des muscles accessoires (signes de lutte), • la prise alimentaire (à évaluer par rapport aux apports habituels- (allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification), • si disponible, la saturation en oxygène (SpO2) mesurée par oxymètre de pouls en air ambiant, |
| AE | Les données de fréquence respiratoire (FR) et fréquence cardiaque (FC) sont à évaluer et à chiffrer selon l'âge du nourrisson. Elles doivent être notées dans le dossier médical. |
| AE | Un oxymètre de pouls pédiatrique pourrait être utile pour l'évaluation de la BAN quel que soit le lieu de prise en charge (dans les salles d'examen libérales et hospitalières) |

Figure 2 : Évaluation clinique de l'enfant présentant une bronchiolite selon l'HAS

SpO2 : Saturation pulsée en oxygène, FR : Fréquence respiratoire, FC : Fréquence cardiaque, BAN : Bronchiolite aiguë du nourrisson

| 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) | | |
| Interprétation | 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 |

Figure 3 : Classification clinique de la bronchiolite de l'enfant par grade de sévérité selon l'HAS

Le parcours de soins conseillé par l'HAS une fois l'évaluation clinique de l'enfant faite devra être :

- Pour les patients avec une forme légère de bronchiolite : un suivi en médecine libérale de manière rapprochée.
- Pour les patients avec une forme modérée :
 - Une hospitalisation s'ils ont moins de 2 mois, si leur SpO2 est inférieure à 92% et/ou si leur alimentation est en dessous de la moitié de leurs apports recommandés quotidiens.
 - Un suivi en médecine libérale de manière rapprochée pour les autres.

Si ces patients présentent des critères de vulnérabilité associés, une vigilance accrue devra avoir lieu de la part des professionnels de santé afin de pouvoir

rapidement indiquer une hospitalisation si le maintien au domicile semble compromis.

- Pour les patients présentant une forme sévère de bronchiolite : une hospitalisation systématique et en fonction une orientation, en unité traditionnelle, en unité de soins intensifs, ou en réanimation pédiatrique.

Environ 10% des nouveau-nés hospitalisés auront besoin d'une prise en charge en réanimation¹⁵.

Les critères d'hospitalisation en réanimation définis par l'HAS sont :

- des épisodes d'apnées
- un épuisement respiratoire évalué sur la clinique, la capnie (>46-50 mmHg), et le pH (< 7,34)
- une majoration rapide des besoins en oxygène

Sur une étude rétrospective Finlandaise de Mecklin *et al*, les facteurs de risques d'admission en réanimation indépendants retrouvés étaient : un âge inférieur à deux mois, un poids de naissance inférieur à 2 kg, la présence d'une cardiopathie, la présence d'apnée, et l'absence de wheezing.¹⁶

C. Prise en charge en réanimation

Un nourrisson admis en réanimation pédiatrique pour une bronchiolite sévère nécessite un support ventilatoire. La bronchiolite grave du nourrisson peut se révéler par différentes formes cliniques : apnées inaugurales, bradycardie, détresse respiratoire hypercapnique ou pneumonie hypoxique.

Nous utiliserons alors, selon les cas :

Ventilation non invasive

Les indications de la ventilation artificielle sont avant tout cliniques et gazométriques ($\text{pH} < 7,25$, $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg et/ou $\text{SpO}_2 \leq 90$ %).⁸

La ventilation non invasive (VNI) est le support respiratoire habituel utilisé en réanimation. Des études physiologiques et cliniques confirment l'efficacité de la VNI dans cette maladie. Elle permet une diminution du travail des muscles respiratoires, une limitation du recours à l'intubation et à la ventilation invasive, et une diminution des surinfections bactériennes.¹⁷

Une étude française a démontré que l'application d'une CPAP nasale (nCPAP) à des nourrissons admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë liée à une infection à VRS diminuait l'auto-PEP, réduisait le travail respiratoire, améliorait l'état clinique et le tirage.¹⁸

Sur une étude de Javouhey *et al*,¹⁷ chez les nourrissons, il est indiqué de débiter par une pression positive continue (PEP) de 4 à 5cmH₂O et d'incrémenter rapidement en fonction de la réponse clinique et gazométrique. En mode à deux niveaux de pression, une aide inspiratoire minimum à 6cmH₂O semble raisonnable mais elle a surtout été testée chez les adultes. Enfin, il est préconisé de paramétrer une fréquence respiratoire de sécurité de 30 par minute en cas d'épisodes d'apnées de l'enfant.

Les causes d'échec sont la gravité de l'état clinique de l'enfant, l'absence de diminution de la fréquence respiratoire dans les deux premières heures du traitement, et les formes hypoxiques.

Certains patients peuvent également bénéficier d'un support ventilatoire par lunettes haut débit ou Optiflow à 2L/kg/min.



Figure 4 : Masque nasal
https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/La_ventilation_non_invasive_VNI_de_l_enfant.pdf
http://www.skreanimation.fr/wp-content/uploads/2015/12/Oxygénothérapie-à-haut-débit-en-pédiatrie-Caroline_HAGGENMACHER.pdf



Figure 5 : Lunettes haut débit
http://www.skreanimation.fr/wp-content/uploads/2015/12/Oxygénothérapie-à-haut-débit-en-pédiatrie-Caroline_HAGGENMACHER.pdf

Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie sera adaptée en fonction du niveau de saturation de l'enfant, avec un objectif de SpO₂ > 94% pour les formes graves.

Dans les formes modérées, le recours à l'oxygène est recommandé si la SpO₂ ≤ 92% avec une valeur cible de la SpO₂ supérieure à 92% à l'éveil, et supérieure à 90% au sommeil.

Si le patient présente des comorbidités avec une saturation en oxygène plus basse, son objectif de saturation sera sa SpO₂ cible habituelle ou > 92% par défaut.

Traitements controversés

Certains centres utilisent des nébulisations de bronchodilatateurs (comme le salbutamol), même s'ils n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des bronchiolites. Les bêta-2 mimétiques en nébulisation peuvent entraîner une désaturation lorsqu'ils sont administrés sans oxygène, surtout chez l'enfant de moins de 3 mois.⁸

En fonction du terrain, un traitement par corticoïdes peut être instauré, même s'il n'est pas recommandé en première intention sur un premier épisode de bronchiolite.

Une antibiothérapie pourra être débutée en cas de surinfection bactérienne.

Les aérosols d'adrénaline et de sérum salé hypertonique n'ont pas d'indication dans le traitement de la bronchiolite. Également, les sirops antitussif et fluidifiants bronchiques sont contre indiqués.

La prescription de séances de kinésithérapie ne doit pas être systématique. Cela pourra être discuté en fonction de l'état clinique de l'enfant, et de la présence d'atélectasie.

III. Virus Respiratoire Syncytial

A. Virologie

Le VRS fait partie de la famille des *Paramyxovirus* à ARN, sous famille *Pneumoviridae*, et du genre *Pneumovirus*. C'est un virus à ARN monocaténaire (un seul brin d'ARN, non fragmenté), de polarité négative, de type enveloppé, à capsid à symétrie hélicoïdale. Il mesure entre 150 et 400 nm environ.¹⁹

Respiratory Syncytial Virus

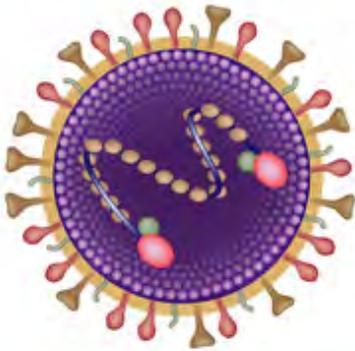


Figure 6 : Schéma du VRS
<https://www.shutterstock.com/fr/image-illustration/respiratory-syncytial-virus-rsv-147789485>

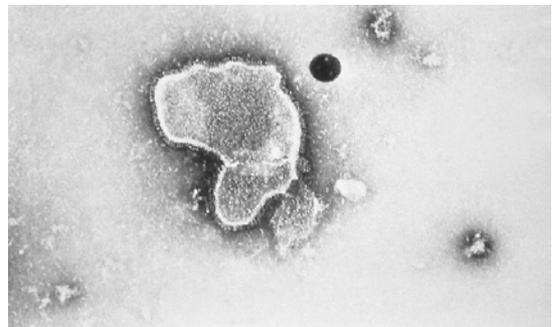


Figure 7 : VRS au microscope électronique
https://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_respiratoire_syncytial

C'est donc un virus à ARN codant pour dix polypeptides dont deux glycoprotéines de surface : la protéine G, responsable de la fixation du virus sur les récepteurs cellulaires ; et la protéine F qui permet de fusionner l'enveloppe virale avec la membrane plasmique de la cellule de l'hôte afin que le virus pénètre dans la cellule.^{8 19}

Concernant la protéine G, il existe deux sous-groupes A et B qui diffèrent selon sa variation structurale. Au cours d'une même épidémie, les deux types de VRS peuvent coexister, le sous-groupe A étant décrit comme à l'origine des formes les plus graves.²⁰

B. Épidémiologie

Le VRS est l'agent infectieux principal des bronchiolites hivernales. Il est associé à plus de 90% des bronchiolites et 50% des pneumonies communautaires aiguës avec plus de 200 000 décès rapportés dans le monde chaque année.²¹

D'autres virus peuvent être à l'origine de bronchiolites : virus parainfluenzae (5 à 20 % des cas), adénovirus, rhinovirus, métapneumovirus.⁴

Le VRS est ubiquitaire. Il est présent dans l'hémisphère Nord d'octobre à mars (au cours des saisons froides et humides), avec un pic épidémique de 6 semaines en hiver (au cours du mois de décembre).

La primo infection à VRS touche quasiment tous les nourrissons de moins de deux ans, malgré la transmission d'anticorps maternels. A l'âge de deux ans, il est estimé que 95% des enfants sont porteurs d'anticorps anti VRS.²²

Les réinfections sont fréquentes à tout âge mais particulièrement parmi les enfants en bas âge (moins de trois ans). Ceci est probablement dû à une réponse immunitaire partiellement efficace.

Le VRS touche également les adultes avec des symptômes plus faibles.

C. Transmission

La transmission du VRS est essentiellement respiratoire et s'effectue alors directement, par les sécrétions contaminées (toux, éternuements). Elle peut également se transmettre indirectement par contact, avec les mains ou le matériel souillé ; le virus survit 30 minutes sur la peau et 6 à 7 heures sur les objets ou le linge.⁸

C'est un virus avec un réservoir strictement humain.

D. Physiopathologie de l'infection à VRS

Après une période d'incubation de 2 à 8 jours, le virus se multiplie au niveau de la muqueuse nasale avant de gagner les voies respiratoires inférieures. L'élimination du virus se fait en général en 3 à 7 jours mais peut se prolonger jusqu'à 4 semaines.

Le VRS envahit donc dans un premier temps le rhinopharynx, avant de descendre le long de l'épithélium bronchique et bronchiolaire par contiguïté.

L'obstruction des voies aériennes au cours de l'infection à VRS est endoluminale (bouchon muqueux) et murale (inflammation pariétale). L'accumulation des cellules nécrotiques desquamées, secondaire à la destruction des cellules ciliées, des sécrétions muqueuses et de l'exsudat séro-fibrineux, constitue un bouchon muqueux qui obstrue la lumière des bronchioles déjà réduite par l'inflammation des parois.

À cette atteinte cellulaire s'associe une infiltration autour des bronchioles par des cellules lymphocytaires, plasmocytaires, et macrophagiques, ainsi que des polynucléaires neutrophiles. Un œdème sous muqueux est alors fréquent. En plus de cette obstruction de la lumière bronchiolaire, il existe parfois des phénomènes de distorsion et d'atélectasie.

La musculature lisse chez les nouveau-nés est faiblement développée. De ce fait, le spasme bronchique ne joue qu'un rôle mineur dans la diminution du calibre des bronches et des bronchioles.

Le surfactant, lui, serait aussi altéré de manière quantitative et qualitative. ⁸

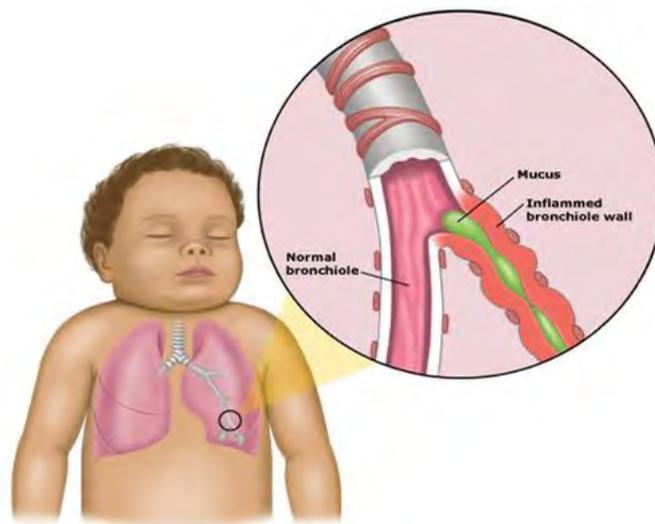


Figure 8 : Atteinte des bronchioles avec le VRS

<https://la1ere.francetvinfo.fr/reunion/2015/12/23/epidemie-saisonniere-de-bronchiolite-la-reunion-les-conseils-de-l-ars-317105.html>

Sur le plan immunologique, d'autres mécanismes accompagnent les lésions anatomiques :

Au niveau du rhinopharynx, la réplication virale serait limitée chez l'adulte grâce à la présence d'IgA pharyngées. Chez le nourrisson, l'« immaturité » immunologique locale permettrait l'extension de l'infection virale. ^{8 23}

La guérison spontanée est très fréquente, mais il faut en général 3 à 4 semaines afin de récupérer une activité mucociliaire efficace. Ce délai explique la sensibilité accrue de

l'épithélium respiratoire aux infections dans les suites d'une bronchiolite. Dans de très rares cas, des séquelles anatomiques peuvent être observées (bronchiolites oblitérantes, bronchectasies).

Le VRS n'entraîne pas d'immunité après l'infection, d'où un taux de réinfection élevé (environ 20% chez les enfants et 3 % chez les adultes).

E. Diagnostic biologique

La détection du VRS se fait via un écouvillonnage naso-pharyngé par immunofluorescence, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), par PCR ou par culture virale. La recherche du VRS est intéressante sur le plan épidémiologique, mais n'est pas essentielle pour le diagnostic de bronchiolite. La recherche systématique du virus à l'origine de la bronchiolite n'est pas recommandée. ⁴

IV. Palivizumab :

Comme nous avons pu le voir, il n'existe pas de traitement spécifique pour les infections respiratoires à VRS.

Un seul traitement est actuellement connu et utilisé afin de prévenir la bronchiolite à VRS, il s'agit du palivizumab. Il a obtenu l'AMM en 1999 comme traitement préventif des infections à VRS chez les enfants considérés à risque.

A. Présentation, modalités d'utilisation

Le palivizumab est un anticorps monoclonal recombiné ciblant le VRS.²⁴

Il est administré en injection intra musculaire. Le traitement se fait par une injection mensuelle d'anticorps au cours de la saison épidémique, soit cinq doses au total. L'intervalle entre les doses est de 28 jours. Ce traitement permet d'apporter des immunoglobulines ciblées contre le VRS, soit une immunité passive chez des enfants définis à risque. La posologie est de 15 mg/kg par dose.

La prescription devait être réalisée par un praticien hospitalier jusqu'à 2018, mais cela n'est plus obligatoire.

B. Pharmacocinétique

Le palivizumab est un anticorps monoclonal recombiné composé de séquences d'anticorps humains (à 95 %) et murins (à 5 %). C'est une immunoglobuline de type Ig G₁K dirigée contre un épitope au niveau du site antigénique A de la protéine F de fusion du VRS.²⁴

L'anticorps cible spécifiquement la protéine F du VRS et empêche le virus de rentrer dans la cellule. Il bloque également la fusion entre des cellules infectées par le VRS.

Le palivizumab exerce une importante activité de neutralisation et d'inhibition de fusion par rapport aux deux sous types A et B du VRS.

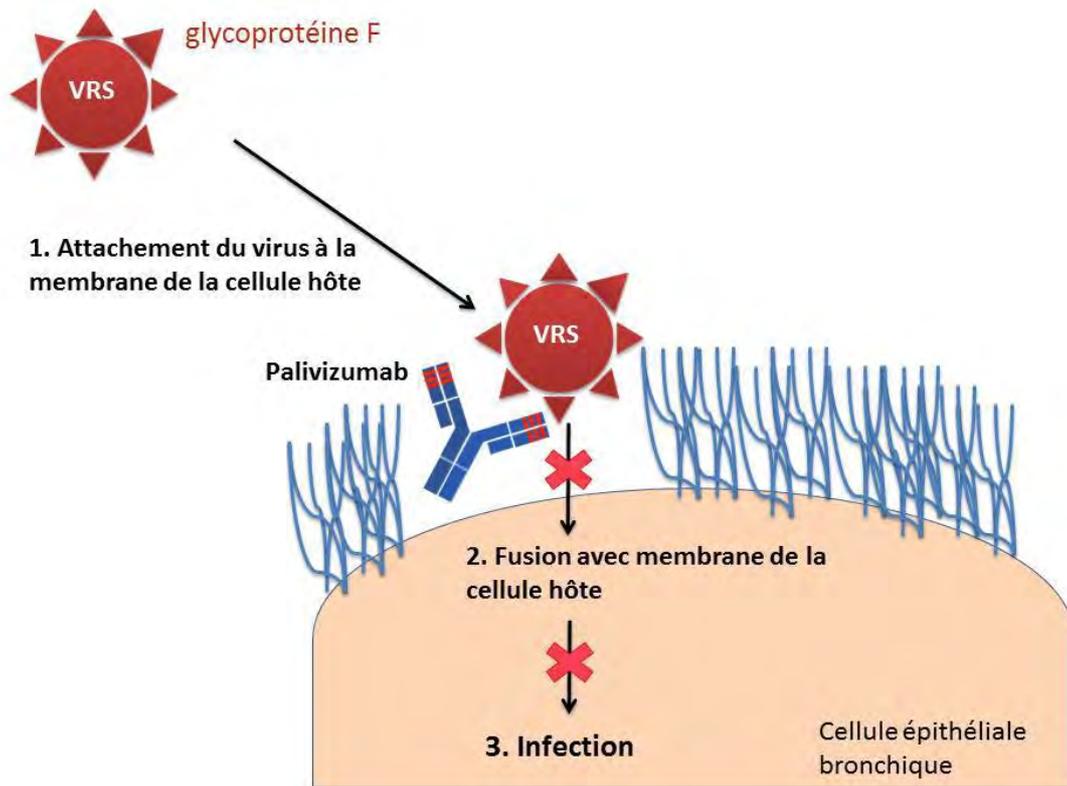


Figure 9 : Mécanisme d'action de l'immunoprophylaxie par le palivizumab
https://acthera.univ-lille.fr/co/Palivizumab__SYNAGISJ_.html

Le palivizumab a une demi-vie d'environ 18 à 21 jours, ce qui explique la nécessité d'injection tous les 28 jours.

Dans les études de prophylaxie menées auprès d'enfants prématurés et d'enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire, la demi-vie moyenne de palivizumab retrouvée était de 20 jours et l'administration mensuelle de doses intramusculaires de 15 mg/kg a donné des concentrations sériques moyennes à 30 jours d'environ 40 µg/ml après la première injection, d'environ 60 µg/ml après la deuxième injection, d'environ 70 µg/ml après la troisième injection et la quatrième injection.²⁵

Dans ces études, les concentrations sériques de palivizumab d'environ 30 µg/ml ont réduit en moyenne de 99 % la réplication du VRS au niveau des poumons dans la population des rats étudiés.

C. Efficacité

L'étude Impact-RSV²⁶ a montré l'efficacité et la bonne tolérance du traitement par palivizumab. Il s'agissait d'une étude clinique multicentrique (139 centres aux États-Unis, au Canada et au Royaume-Uni) comparative avec placebo, à répartition aléatoire (2 pour 1, palivizumab/placebo) et à double insu, menée pendant la saison 1996-1997 des infections par le VRS chez des enfants prématurés (< 35 SA) ou souffrant de dysplasie bronchopulmonaire et âgés de moins de 6 mois. Ces enfants ont reçu une injection intramusculaire mensuelle de palivizumab (de 15 mg/kg) pendant la saison épidémique, ou de placebo, et ont été suivis pendant 150 jours. Cette étude a montré une diminution significative de 55% du taux d'hospitalisation ($p < 0,001$) pour les patients sous immunoprophylaxie, ainsi qu'une innocuité de l'immunoprophylaxie (autant d'effets néfastes, soit autour de 10% dans le groupe traité que dans le groupe placebo).

Des patients d'âge ≤ 24 mois atteints de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative ont été évalués en 1998 au cours de l'étude MI-CP048²⁷, menée dans 76 centres aux États-Unis, au Canada, en France, en Allemagne, en Pologne, en Suède et au Royaume-Uni. L'étude a été menée pendant quatre saisons consécutives d'infections à VRS. Les patients ont été classés par atteinte cardiaque, puis ils ont été suivis pendant 150 jours afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du palivizumab. 96 % des sujets ont fini l'étude et 92 % ont reçu les cinq injections. Le paramètre étudié était le taux d'hospitalisation secondaire à une infection à VRS. Une diminution significative de 45% du taux d'hospitalisation dans le groupe palivizumab a été observée.

Une autre étude du laboratoire, « MI-CP026 », a montré une diminution significative de la charge de VRS dans les sécrétions nasopharyngées suite à l'immunoprophylaxie par palivizumab.²⁴

Les études pré cliniques réalisées *in vitro* avaient mis en évidence une neutralisation de différents types et sous types de VRS par le palivizumab.²⁴

D. Effets Indésirables et contre-Indications

Au cours de l'étude IMPACT et dans les suites de la commercialisation du palivizumab, quelques effets secondaires ont été retrouvés. Des réactions allergiques ont été rapportées, ainsi que quelques très rares cas de réactions anaphylactiques et de chocs anaphylactiques à l'immunoprophylaxie.

Par conséquent, les contre-indications à l'administration du produit sont :

- Une hypersensibilité au palivizumab (anaphylaxie, choc anaphylactique, urticaire, prurit, angioedème, dyspnée, détresse respiratoire, cyanose, hypotonie, hypotension)
- Une réaction anaphylactique suite à une injection d'anticorps monoclonal
- Une réaction connue à un des composants

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont l'apparition d'une éruption cutanée et des épisodes de fièvre.

D'autres effets indésirables comme une douleur, une rougeur ou un gonflement au niveau du site d'injection, ou encore quelques difficultés respiratoires (notamment des épisodes d'apnée), ont été rapportés.

Plus rarement, des cas de convulsions, de thrombocytopénie, d'urticaire, de diarrhée et de nervosité ont été recensés.²⁴

E. Coût, conséquences économiques

Actuellement, le prix du flacon de palivizumab de 50 mg est de 403 euros et celui de 100 mg de 670 euros selon le VIDAL. En fonction du poids de l'enfant, les cinq injections représentent donc rapidement un coût conséquent. Pour une immunoprophylaxie complète, au minimum, entre 726 euros par kilos pour les flacons de 50 mg et 600 euros par kilos pour les flacons de 100 mg.

C'est pour ces raisons que des études ont été réalisées afin d'évaluer, en termes de coût et d'efficacité, une immunoprophylaxie complète par rapport à une hospitalisation.

Une méta analyse récente de 2020, basée sur 28 études internationales, montre que la prophylaxie anti VRS est considérée comme « rentable » chez les patients prématurés, ceux présentant des complications pulmonaires, et chez les nourrissons dans des communautés éloignées des centres hospitaliers²⁸. Ce rapport coût/efficacité est très controversé selon les pays

et engendre depuis quelques années une tendance à la restriction des indications concernant le palivizumab.

En France, l'immunoprophylaxie est prise en charge à 100% par l'assurance maladie selon les recommandations du comité de transparence de l'HAS.

V. Indications palivizumab

Après l'obtention de l'AMM pour le palivizumab en 1999, différentes recommandations internationales et nationales ont été émises.

Les recommandations concernent surtout trois catégories de patients :

- Les patients prématurés
- Les patients prématurés atteints de bronchodysplasie
- Les patients atteints de cardiopathie cyanogène.

Certaines maladies chroniques sont également dans les recommandations mais restent controversées comme décrit par la suite.

A. Recommandations internationales

Nous avons regroupé les différentes recommandations récentes concernant les indications du palivizumab par catégories en nous basant sur :

- Les recommandations de l'American Academy of Pediatrics (AAP) de 2014 ²⁹
- Les recommandations de l'European Medicines Agency (EMA) de 2013 ²⁴
- Les recommandations d'un consensus d'experts international de 2018 ³⁰
- Les recommandations de l'institut national d'excellence en santé (INESSS) au Québec de 2020 ³¹
- Les recommandations suisses de 2004 ³²
- Les recommandations italiennes de 2016 ³³

Tous les âges mentionnés concernent l'âge de l'enfant au début de l'épidémie de VRS.

Indications au palivizumab chez les patients prématurés selon :

- AAP 2014 et Italie 2016 :
 - Nourrissons nés avant 29 SA et âgés de moins de douze mois
- EMA 2013 et INESS 2020 :
 - Nourrissons nés avant 35 SA et âgés de moins de six mois

➤ Consensus 2018 :

- Nourrissons nés avant 29 SA et âgés de moins de neuf mois
- Nourrissons nés entre 29 et 31 SA et âgés de moins de six mois
- Nourrissons nés entre 32 et 35 SA chez des patients à haut risque (selon une échelle de score, comprenant le fait d'être né trois mois avant et jusqu'à deux mois après le début de la saison, le tabagisme passif ou le tabagisme au cours de la grossesse, une fratrie nombreuse ou une garde en collectivité, (cf Annexe n° 2)

Indications au palivizumab pour les patients prématurés et bronchodysplasiques selon :

➤ AAP 2014, Italie 2016, Consensus 2018 :

- Nourrissons nés prématurés présentant une bronchodysplasie pulmonaire et âgés de moins de douze mois
- Nourrissons nés prématurés présentant une bronchodysplasie pulmonaire et âgés de moins de vingt-quatre mois ayant besoin d'un traitement spécifique (supplémentation en oxygène, corticothérapie systémique, ou diurétiques) dans les six mois précédents le début de l'épidémie

➤ EMA 2013, INESS 2020 :

- Nourrissons de moins de deux ans et qui ont eu un traitement pour une bronchodysplasie dans les six mois

➤ Suisse 2004 :

- Nourrissons nés prématurés avec une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et âgés de moins de douze mois avec une DBP sévère selon la définition de consensus internationale (*Cf Figure n°10*). Le palivizumab peut être envisagé pour les enfants avec une DBP de sévérité modérée en fonction des décisions du praticien en charge de l'enfant.

| Degré de DBP | Définition | Administration de palivizumab |
|---|--|-------------------------------|
| FiO2 > 0.21 pendant au moins 28 jours et: | | |
| DBP sévère | <ul style="list-style-type: none"> • < 32 SG; FiO2 > 0.3 et/ou VPP/CPAP à 36 semaines ou au retour à domicile • ≥ 32 SG; FiO2 > 0.3 et/ou VPP/CPAP à 56 jours ou au retour à domicile | conseillée |
| DBP modérée | <ul style="list-style-type: none"> • < 32 SG; FiO2 < 0.3 à 36 semaines ou au retour à domicile • > 32 SG; FiO2 < 0.3 à 56 jours ou au retour à domicile | indication individuelle |
| leicht | <ul style="list-style-type: none"> • < 32 SG; FiO2 = 0.21 à 36 semaines ou au retour à domicile • > 32 SG; FiO2 = 0.21 à 56 jours ou au retour à domicile | non recommandée |

Figure 10 : Définition du degré de Dysplasie Bronchopulmonaire et indications Suisse
 DBP : dysplasie bronchopulmonaire, SG : semaines de grossesse, VPP/CPAP : ventilation en pression positive

Indications au palivizumab pour les patients atteints d'une cardiopathie selon :

- AAP 2014, EMA 2013, Italie 2016, Consensus 2018 :
 - Nourrissons âgés de moins de douze mois présentant une maladie cardiaque congénitale hémodynamiquement significative comme :
 - Une cardiopathie non-cyanogène sous traitement médical en attendant une chirurgie cardiaque ou un patient avec un traitement pour l'insuffisance cardiaque malgré la chirurgie
 - Une cardiopathie non-cyanogène associée à une hypertension pulmonaire modérée à sévère
 - Une cardiopathie cyanogène si la prophylaxie est recommandée par un cardiopédiatre
 - Nourrissons âgés de moins de vingt-quatre mois ayant eu une transplantation cardiaque ou une chirurgie avec circulation extra corporelle durant la saison de l'épidémie et qui continuent d'avoir besoin de prophylaxie
 - Nourrissons âgés de moins de vingt-quatre mois qui vont subir une transplantation cardiaque au cours de la saison épidémique

- INESSS 2020 :
 - Nourrissons de moins de douze mois, atteints de cardiopathie congénitale ou de cardiomyopathie qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives, ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave.
- Suisse 2004 :
 - Nourrissons de moins de douze mois avec une malformation cardiaque congénitale hémodynamiquement significative en présence de facteurs de risque individuels. Les facteurs de risque sont : les malformations cardiaques cyanogènes, les malformations avec une hypertension pulmonaire sévère et/ou une insuffisance cardiaque cliniquement manifeste, lorsqu'une correction chirurgicale n'est pas envisageable avant la saison à VRS.
- Recommandations internationales d'expert sur les cardiopathies de 2017 ³⁴ :
 - Nourrissons de moins de deux ans présentant une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative non opérée associée à un traitement pour une insuffisance cardiaque, une cyanose, à une HTAP ou avec des anomalies symptomatiques des voies aériennes
 - Nourrissons de moins d'un an avec une cardiomyopathie qui nécessitent un traitement médicamenteux
 - Nourrissons ayant été opérés dans la première année de vie pour une cardiopathie avec des problèmes résiduels significatifs hémodynamiquement, ou âgés de un à deux ans jusqu'à six mois post opératoire.
 - Nourrissons sur liste d'attente pour une transplantation cardiaque ou au cours de leur première année post transplantation
 - Nourrissons de moins de deux ans diagnostiqués et traités pour une HTAP idiopathique, ou une HTAP associée à une cardiopathie ou secondaire à une cardiomyopathie.

Indications au palivizumab chez des patients avec d'autres comorbidités selon :

- AAP 2014, Consensus 2018, INESS 2020 :
 - Nourrissons de moins de douze mois atteints d'anomalies anatomiques pulmonaires et de troubles neuromusculaires qui empêchent la clairance des sécrétions des voies aériennes supérieures en raison d'une toux inefficace

- Nourrissons de moins de vingt-quatre mois qui seront profondément immunodéprimés pendant la saison VRS (transplantation d'organe solide ou de moelle, sous chimiothérapie, DICV, granulomatose).
- Nourrissons de moins de vingt-quatre mois atteints de mucoviscidose et qui présentent en plus une maladie chronique pulmonaire ou une nutrition compromise :
 - Des manifestations de maladie pulmonaire sévère (c'est à dire des hospitalisations précédentes pour des exacerbations pulmonaires dans la première année de vie ou des anomalies sur les radiographies thoraciques/ scanners thoraciques qui persistent)
 - Un poids sur la courbe inférieure au 10^{ème} percentile
- Consensus 2018 :
 - Nourrissons de moins de vingt-quatre mois avec une trisomie 21
- INESSS 2020 :
 - Nourrissons de moins de vingt-quatre mois atteints d'une maladie pulmonaire chronique, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance ou qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique et qui ont un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les six mois qui précèdent
 - Nourrissons de moins de vingt-quatre mois dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante, en raison d'un trouble neuromusculaire ou d'une anomalie congénitale des voies aériennes supérieures.

Concernant la reprise de l'immunoprophylaxie, l'AAP et l'INESSS préconisent de ne pas poursuivre l'immunoprophylaxie après une hospitalisation pour infection à VRS au cours de la même saison.

Tableau 1 : Tableau Récapitulatif des recommandations internationales :

| | Prématurité | Prématurité et bronchodysplasie | Cardiopathie | Autres |
|----------------|--|--|--|--|
| AAP 2014 | . < 29 SA et < 12 M | . BDP et < 12 M . BDP traité et < 24 M | . CCHS et < 12 M . Chirurgie + CEC ou Transplantation et < 24 M | . < 12 M et Anomalie pulmonaire ou neuromusculaire . < 24 M et ID . < 24 M et mucoviscidose avec atteinte pulmonaire chronique ou poids < 10 ^e percentile |
| EMA 2013 | . < 35 SA et < 6 M | . BDP traité et < 24 M | . CCHS et < 24 M | X |
| Consensus 2018 | . < 29 SA et < 9 M . 29-31 SA et < 6 M . 32-35 SA et FdR | . BDP et < 12 M . BDP traité < 24 M | . CCHS et < 12 M . < 24 M si CCHS persistante | . < 24 M et trisomie 21, maladie pulmonaire, neuromusculaire, ID Mucoviscidose |
| INESSS 2020 | . < 35 SA et < 6 M | . BDP traité et < 24 M . Maladie pulmonaire chronique et < 24 M | . CCHS et < 12 M | . <24 M mucoviscidose (atteinte pulmonaire ou poids < 10 ^e percentile), troubles neuromusculaires, anomalies pulmonaires, ID |
| Suisse 2004 | X | . BDP sévère et < 12 M | . CCHS à discuter | X |
| Italie 2016 | . < 29 SA et < 12 M | . BDP et < 12 M . BDP traité et < 24 M | . CCHS et < 24 M | X |

AAP : American Academy of Pediatrics; EMA : European Medicine Agency; INESSS : Institut national d'excellence en santé; SA : Semaines d'aménorrhée ; BDP : patient bronchodysplasique ; M : Mois ; CCHS : Cardiopathie Congénitale Hémodynamiquement Significative (Indications Cf Recommandations Internationales) ; ID : Immunodépression ; FdR : Facteur de risque

B. Recommandations nationales

Concernant les recommandations françaises, nous avons repris les différentes indications selon :

- Les recommandations de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de 1999 ³⁵
- Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) selon le comité de transparence (CT) de 2017 ³⁵
- Les recommandations de la Société Française de Cardiologie (SFC) de 2004 ³⁶
- Les recommandations de la Société Française de Néonatalogie (SFN) de 2007 ³⁷

Tous les âges mentionnés correspondent à l'âge de l'enfant au début de l'épidémie de VRS.

Indications au palivizumab chez les patients prématurés selon :

- AMM de 1999 :
 - Nourrissons nés avant 35 semaines d'âge gestationnel et âgés de moins de six mois
- CT de l'HAS de 2017 :
 - Nourrissons nés avant 32 semaines et âgés de moins de six mois et à risque particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygénéodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale
- SFN de 2007 :
 - Nourrissons nés avant 28+ 6 SA et âgés de moins d'un an
 - Nourrissons nés entre 29 et 31+ 6 SA et âgés de moins de 6 mois

Indications au palivizumab chez les patients prématurés atteints de bronchodysplasie selon :

- AMM de 1999, CT de l'HAS de 2017, SFN de 2007 :
 - Nourrissons de moins de deux ans ayant nécessité un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire au cours des six derniers mois

Indications au palivizumab chez les patients atteints de cardiopathie selon :

- AMM de 1999, CT de l'HAS de 2017, SFN de 2007 :
 - Nourrissons de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique selon les recommandations de la SFC

➤ SFC de 2004 :

- Nourrissons de moins d'un an atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative non opérée, traitée de façon palliative ou partiellement réparée :
 - cardiopathies donnant un shunt gauche droite exclusif avec débit pulmonaire élevé responsable d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire : large communication interventriculaire, forme complète de canal atrioventriculaire, ventricule unique, autres cardiopathies complexes ;
 - cardiopathies donnant un shunt droite gauche avec débit pulmonaire diminué responsable de cyanose franche ($SaO_2 < 80\%$: tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire avec communication interventriculaire, atrésie pulmonaire à septum intact, anomalie d'Ebstein, ventricule unique et autres cardiopathies apparentées;
 - cardiopathies avec shunts mixtes responsables de cyanose, d'insuffisance cardiaque et d'hypertension pulmonaire : transpositions complexes des gros vaisseaux, tronc artériel commun, ventricule unique et autres cardiopathies non réparables ;
 - cardiopathies valvulaires : rétrécissement aortique ou pulmonaire serré avec dysfonction ventriculaire, fuite valvulaire avec dilatation ventriculaire et insuffisance cardiaque ;
- Nourrissons de moins d'un an atteints de myocardiopathie responsable d'insuffisance cardiaque quel que soit le type.
- Nourrissons de moins d'un an atteints d'hypertension artérielle pulmonaire majeure quelle que soit sa cause.
- Nourrissons de moins d'un an qui risquent d'être hospitalisés pendant la saison épidémique pour intervention chirurgicale ou pour cathétérisme cardiaque.
- Certains enfants âgés de plus d'un an atteints d'une cardiopathie complexe mal tolérée peuvent bénéficier de la prophylaxie par le palivizumab, y compris ceux déjà traités la saison précédente.

Concernant la reprise du palivizumab, l'AMM recommande chez les enfants hospitalisés pour une infection respiratoire à VRS, afin de réduire le risque de réhospitalisation, de poursuivre l'administration mensuelle des doses de palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS.

Indications au palivizumab chez des patients avec d'autres comorbidités :

La SFN recommande l'immunoprophylaxie chez les nourrissons de moins de six mois présentant une des pathologies suivantes : mucoviscidose, malformation des voies aériennes (VA) supérieures, des VA inférieures, des poumons ou de la cage thoracique ; pathologie pulmonaire interstitielle chronique ; pathologie neuromusculaire ; anomalie acquise ou congénitale de l'immunité.

C. Recommandations locales

Recommandations selon le service de néonatalogie de Toulouse :

- Pour la première année, les nourrissons de moins de six mois au début de l'épidémie et
 - Prématuré né avant 30 SA
 - Prématuré né avant 32 SA et bronchodysplasique
 - Prématuré né avant 32 SA et présentant un facteur de risque (fratrie en bas âge, garde en collectivité)
- Pour la deuxième année, patients suivis pour une bronchodysplasie et ayant eu un traitement dans les six mois précédents
- Cardiopathie significative selon les indications des cardiopédiatres et de la SFC
- Autres pathologies au cours de la première année de vie : Syndrome de Pierre Robin, hernie diaphragmatique

Tableau 2 : Recommandations nationales et locales du palivizumab

| | Prématurité | Prématurité et bronchodysplasie | Cardiopathie | Autres |
|-------------|--|---------------------------------|------------------|--|
| AMM 1999 | . < 35 SA et < 6 M | . BDP traité et < 24 M | . CCHS et < 24 M | X |
| CT HAS 2017 | . ≤ 32 SA et < 6 M + O2 à J28 de vie | . BDP traité et < 24 M | . CCHS et < 24 M | X |
| SFN 2007 | . < 28+6 SA et < 1 an . 29 - 32 SA et < 6 M | . BDP traité et < 24 M | . CCHS et < 24 M | .<6 M et malformations VA pulmonaires neuromusculaire ID |
| Toulouse | . < 30 SA et < 6 M . < 32 SA BDP et < 6 M . < 32 SA FdR et < 6 M | . BDP traité et < 24 M | . CCHS et < 24 M | .<6 M et malformations VA (Sd Pierre Robin) HCD |

SA : Semaines d'aménorrhée ; M : Mois ; BDP : patient bronchodysplasique ; CCHS : Cardiopathie Congénitale Hémodynamique Significative, selon les recommandations de la Société Française de Cardiologie ; VA : Voies Aériennes ; ID : Immunodépression ; FdR : Facteurs de risque ; HCD : Hernie de coupole diaphragmatique

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail était de décrire sur deux saisons hivernales les patients hospitalisés en réanimation pédiatrique pour une bronchiolite sévère nécessitant un support ventilatoire, eu égard aux recommandations locales de palivizumab en place.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Décrire et analyser les patients ayant bénéficié de l'immunoprophylaxie par palivizumab en fonction des indications locales
- Comparer avec les autres indications nationales et celles de l'American Academy of Pediatrics.
- Analyser l'observance du traitement

Matériels et Méthodes

Description de l'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective descriptive monocentrique sur le CHU de Toulouse au cours des saisons hivernales 2018-2019 et 2019-2020 concernant les nourrissons hospitalisés en réanimation pédiatrique pour bronchiolite.

Population d'étude

L'inclusion des patients a été réalisée à partir des listes de patients admis en 2018, 2019 et 2020, en réanimation pédiatrique du CHU de Toulouse.

Tous les enfants de moins de 2 ans avec pour motif d'admission « bronchiolite » étaient inclus sur la période de septembre 2018 à mai 2019 puis septembre 2019 à mai 2020.

Les critères d'exclusion étaient les patients de plus de 2 ans, ceux ayant une pneumopathie et ceux n'ayant pas de support ventilatoire.

Recueil de données

Au total, 198 enfants ont pu être inclus. Les données suivantes ont été recueillies à partir du dossier médical de ces patients :

- sexe
- âge au moment de l'hospitalisation
- données périnatales (poids de naissance, terme, retard de croissance intra utérin)
- poids au cours de l'hospitalisation
- date d'hospitalisation
- alimentation
- comorbidités (atopie familiale, oxygénothérapie au domicile, pathologies congénitales)
- résultats virologiques (VRS + ou -, et virus associés)
- mode de vie (garde en collectivité, présence d'une fratrie au domicile, exposition au tabagisme passif, animaux de compagnie)
- support ventilatoire pendant l'hospitalisation et la durée de ventilation

- indication au palivizumab en fonction des recommandations locales toulousaines, nationales et internationales
- nombre d'injections de palivizumab avant l'hospitalisation, et reprise ou non de l'immunoprophylaxie après l'hospitalisation

Ce travail entre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, est hors Loi Jardé, et est couvert par la CNIL selon la méthodologie de référence M-004.

Analyse Statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS, version 9.4.

Les variables qualitatives ont été représentées par des fréquences et des pourcentages.

Les pourcentages ont été testés avec la méthode du X^2 ou le test de Fisher selon les effectifs.

Pour les analyses quantitatives, les données étaient analysées selon la procédure NPAR1WAY pour les médianes avec un test de Wilcoxon.

Des analyses multivariées ont été effectuées par régression logistique en modèle complet puis en pas-à-pas descendant.

L'ensemble des tests statistiques a été effectué avec un seuil de significativité $p < 0,05$.

Résultats

I. Caractéristiques générales de la population

Au total, 198 enfants ont été inclus sur les deux saisons hivernales : parmi eux, il y avait 79 filles (39,9%) et 119 garçons (60,10%).

Concernant les termes de naissance, 15 patients (7,6%) étaient nés avant ou à 33 SA, 31 patients (15,6%) entre 33 et 37 SA et 151 patients (76,3%) nés à terme (≥ 37 SA).

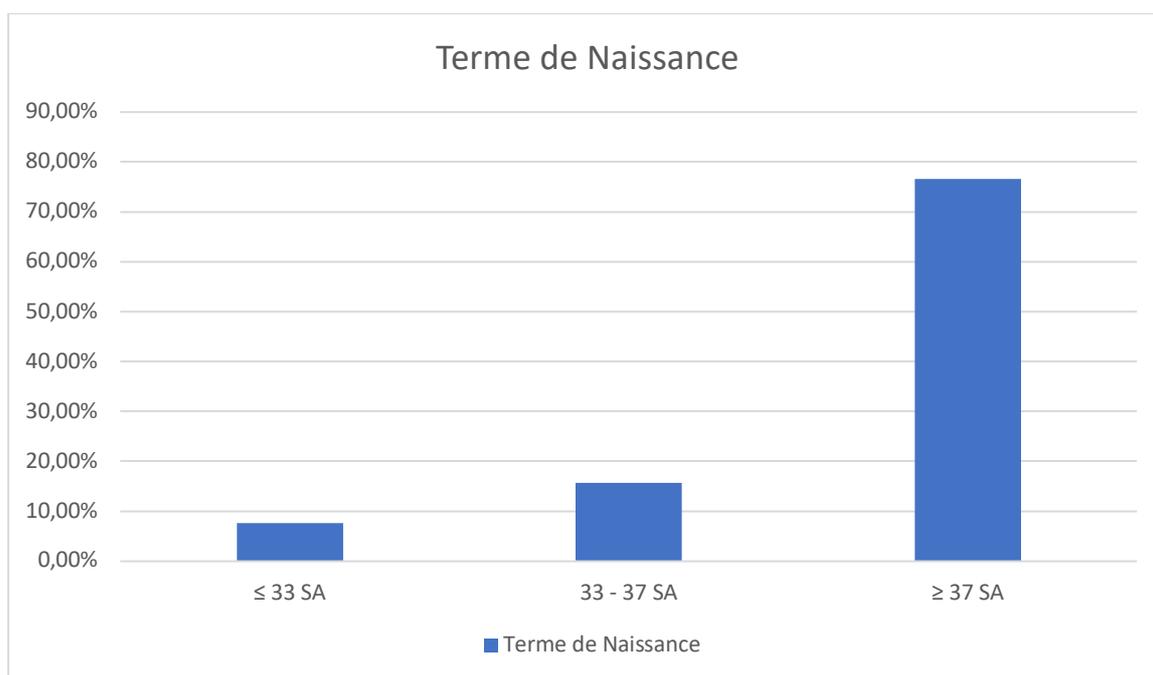


Figure 11 : Répartition de la population totale en pourcentage en fonction du terme de naissance

Vingt-huit patients (14,21%) étaient considérés comme hypotrophes à la naissance (poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel) selon les courbes morphologiques d'AUDIPOG (Cf Annexe n°3).³⁸

La médiane des poids de naissance était de 3125g [530-4820] et pour le terme de naissance 38 SA [25-42].

Cent cinquante-quatre enfants avaient moins de 3 mois au moment de l'hospitalisation soit 77,78%. La médiane de poids au moment de l'hospitalisation était de 4200g [1780-12200] et, pour le nombre de jours de vie au moment de l'hospitalisation, de 41,5 jours [5-596].

Sur la figure n°12 ci-dessous, au cours des deux saisons, le pic épidémique de VRS était surtout présent sur les mois de décembre, janvier et février alors que les autres virus étaient présents de manière constante quels que soient les mois étudiés.

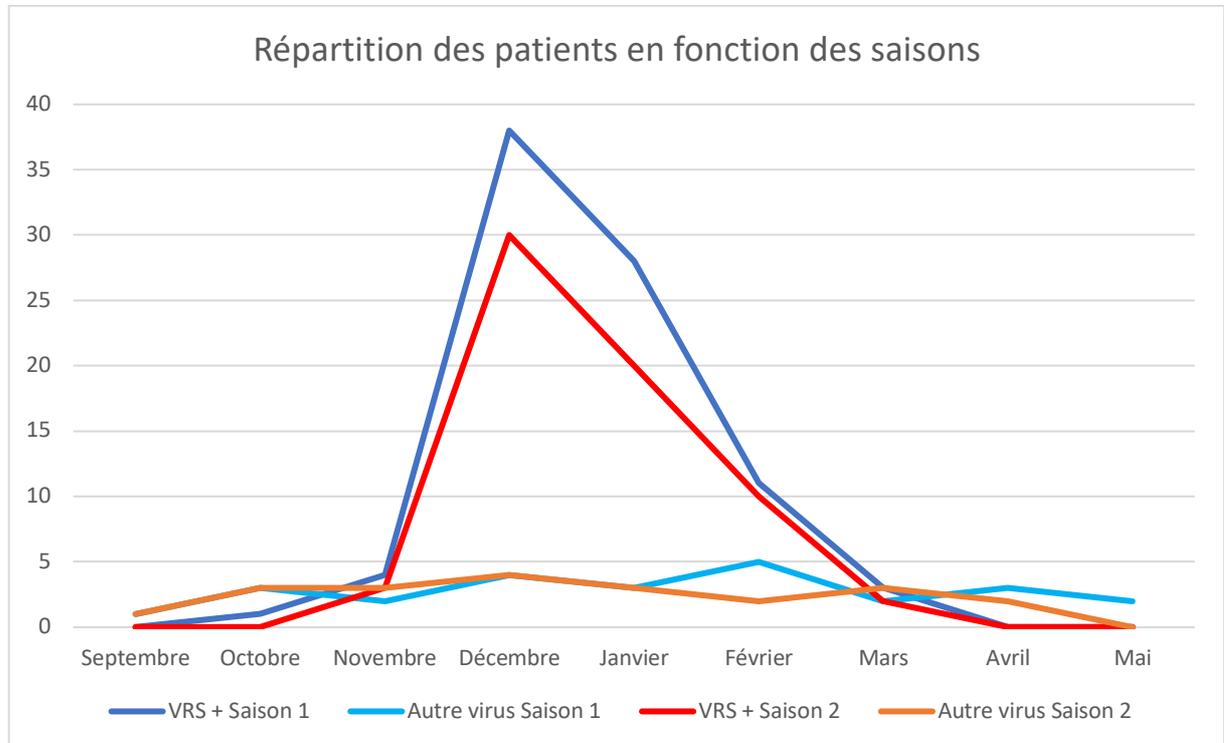


Figure 12 : Répartition du nombre de patients en fonction de leur statut virologique et de leur mois d'hospitalisation par saison
Saison 1 : septembre 2018 à mai 2019 ; Saison 2 : septembre 2019 à mai 2020

A. Facteurs de risque associés connus

Au sein de cette cohorte, 21 patients (10,61%) vivaient avec des animaux au domicile, 46 patients (23,23%) avaient un terrain atopique familial, 118 patients (59,60%) avaient une fratrie au domicile, et 48 patients (24,24%) étaient exposés à un tabagisme passif. 6 patients (3,03%) étaient gardés en collectivité.

Concernant l'alimentation, 55 patients (27,92%) étaient sous allaitement maternel exclusif, 97 patients (49,24%) sous allaitement artificiel, 21 patients (10,66%) sous allaitement mixte et enfin 24 patients (12,18%) étaient diversifiés.

B. Support ventilatoire

Pour les interfaces respiratoires, 186 patients bénéficiaient d'une ventilation non invasive (93,94%), 6 patients (3,04%) ont été intubés dont 5 avec un relai par VNI au décours, 4 patients

étaient sous lunettes haut débit (2,02%) et 2 patients sous oxygénothérapie avec des lunettes nasales (1,01%).

En ce qui concerne la durée de ventilation, la médiane était de 3 jours [1-28].

C. Épidémiologie virale

Au sein de notre cohorte, 150 patients (76,53%) avaient un test VRS positif, dont 130 patients (73,86%) sans coinfection.

Parmi les 46 patients avec un test VRS négatif, 27 patients étaient positifs pour le rhinovirus, 7 patients pour le métapneumovirus, 1 patient pour le parainfluenza B et 11 patients avaient une PCR négative.

Parmi les patients présentant un rhinovirus, 2 patients avaient une coinfection à adénovirus, 1 à enterovirus, et 2 à métapneumovirus.

Deux patients n'avaient pas eu de test viral réalisé.

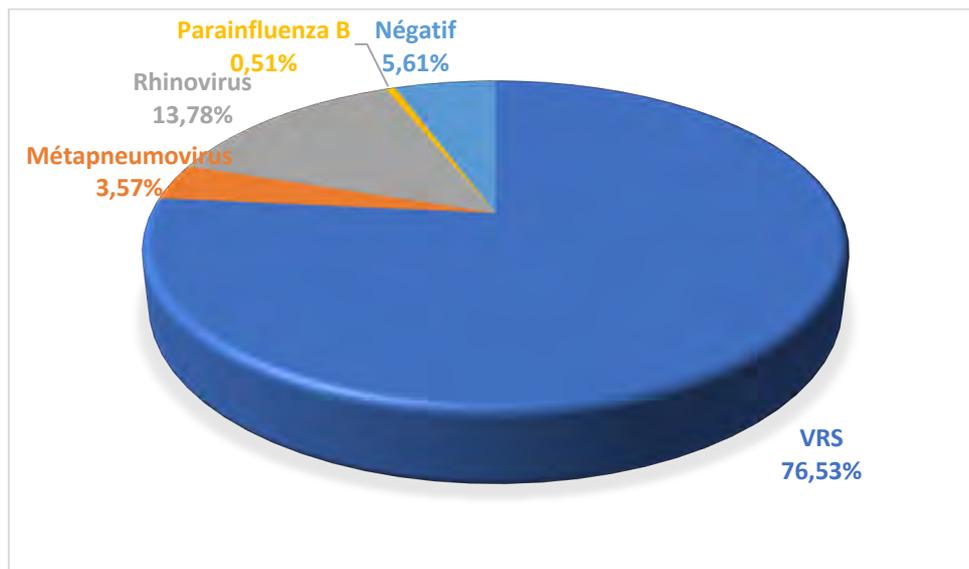


Figure 13 : Répartition virologique au sein de la population totale

Parmi les 150 patients infectés à VRS, 20 soit 13,33% avaient une surinfection à un autre virus : 11 à rhinovirus, 5 à adénovirus, 1 à adénovirus et métapneumovirus, 1 à adénovirus et rhinovirus, et 2 à Parainfluenza A.

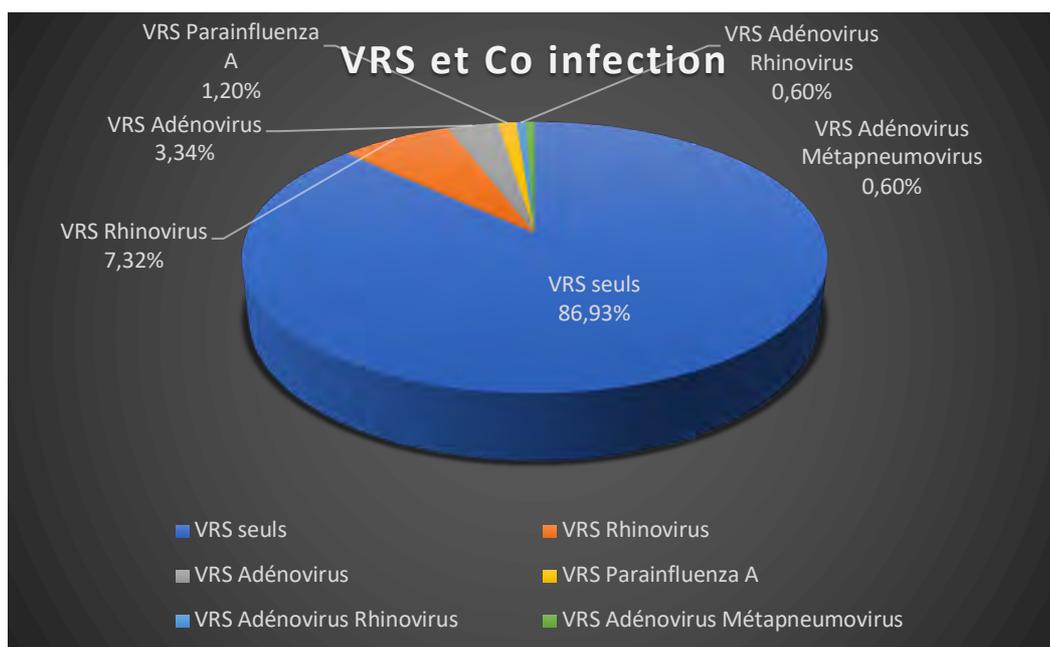


Figure 14 : Répartition des patients infectés à VRS seuls et à VRS co infectés

II. Analyses statistiques entre les patients VRS + et VRS -

Dans un second temps, nous avons réalisé une analyse en fonction du statut du patient VRS positif ou négatif sur les variables initiales recueillies. Les patients à VRS + coinfectés ont été exclus de cette analyse ainsi que les deux patients sans virologie renseignée.

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients VRS + vs VRS -

| | VRS + seul (n=130) | VRS - (n=46) | Valeurs du p* |
|--|--------------------|--------------|---------------|
| <u>Sexe :</u> | | | |
| Féminin | 51 (39,23%) | 17 (36,96%) | p = 0,86 |
| Masculin | 79 (60,77%) | 29 (63,04%) | |
| <u>Terme de naissance :</u> | | | |
| < 37 SA | 22 (16,92%) | 18 (40%) | p = 0,003 |
| ≥ 37 SA | 108 (83,08%) | 27(60%) | |
| <u>Age pendant l'hospitalisation :</u> | | | |
| < 3 mois | 115 (88,46%) | 29 (63,04%) | p = 0,0003 |
| ≥ 3 mois | 15 (11,54%) | 17 (36,96%) | |
| <u>Support Ventilatoire :</u> | | | |
| VNI | 125 (96,15%) | 40 (86,96%) | p = 0,001 |
| INT | 0 | 1 (2,17%) | |
| INT/VNI | 5 (3,85%) | 0 | |
| LHD | 0 | 4 (8,70%) | |
| LnO2 | 0 | 1 (2,17%) | |
| Saison 2018-2019 | 73 (56,15%) | 25 (54,35%) | |
| Saison 2019-2020 | 57 (43,85%) | 21 (45,65%) | |
| Période d'hospitalisation (décembre /janvier /février) | 118 (90,77%) | 21 (45,65%) | p <0,001 |
| Bronchodysplasie | 1 (0,77%) | 6 (13,04%) | p = 0,001 |
| Retard de croissance Intra Utérin | 18 (13,85%) | 8 (17,78%) | p = 0,62 |
| Animaux | 16 (12,31%) | 3 (6,52%) | p = 0,4 |
| Atopie Familiale | 27 (20,77%) | 11 (23,91%) | p = 0,67 |
| Fratrie | 73 (56,15%) | 31 (67,39%) | p = 0,22 |
| Tabagisme passif | 30 (23,08%) | 13 (28,26%) | p = 0,55 |
| Garde en collectivité | 2 (1,54%) | 2 (4,35%) | p = 0,28 |
| Allaitement Maternel | 41 (31,78%) | 10 (21,74%) | p = 0,06 |

n : Nombre de patients, SA : Semaines d'aménorrhées, VNI : Ventilation non invasive, INT : Intubation naso trachéale, INT/VNI : Intubation puis relai VNI, LHD : Lunettes haut débit, LnO2 : lunettes à oxygène.

p* résultat bilatéral, significatif si < 0,05.

Dans ces analyses, il est retrouvé une différence significative selon le terme de naissance, avec un odds ratio de 0,30 (IC 95% : 0,14-0,65) pour les patients nés avant 37 SA d'avoir une bronchiolite à VRS par rapport à une bronchiolite à VRS négatif.

La bronchiolite à VRS est survenue plus souvent chez les enfants âgés de moins de 3 mois, avec un odds ratio de 4,49 (IC 95% : 2,00-10,05) comparativement aux enfants de plus de 3 mois.

Il existait une différence significative entre les supports ventilatoires avec plus de patients VRS positifs sous VNI et intubés avec relai VNI. Il y avait significativement plus de patients sous lunettes haut débit dans le groupe VRS -.

Il est retrouvé un nombre plus important de patients bronchodysplasiques dans le groupe VRS négatif, avec un odds ratio de 20 (IC 95% : 2,09-142,85).

Il n'existait pas de différence significative pour les autres facteurs de risque environnementaux, ni pour le retard de croissance intra utérin.

A noter également qu'il n'est pas retrouvé de différence épidémiologique entre les deux saisons avec un pic épidémique en décembre, janvier et février pour les deux hivers.

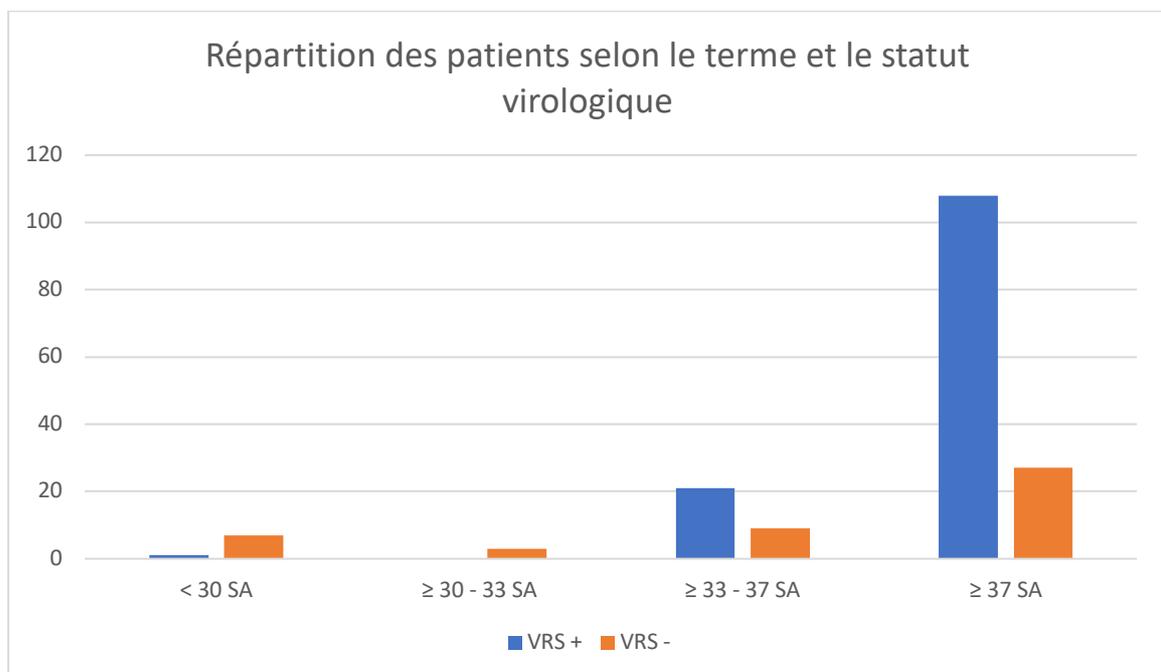


Figure 15 : Répartition des patients (en nombre) selon le terme et le statut virologique

Il y avait une différence significative entre les sous classes de terme (< 33, 33-37 et ≥ 37SA) avec un $p < 0,0001$ mais il n'y avait pas de différence entre les classes < 30 et 30-33 ($p=1$).

Sur les analyses quantitatives réalisées, nous avons observé que dans cette cohorte les patients atteints de bronchiolite à VRS - avaient un poids de naissance (en grammes) significativement plus petit [2900 (540-4160), $p=0,01$] et avaient également un terme de naissance plus petit en jours [260 (183-289), $p=0,001$] comparé aux patients avec un statut VRS+.

Les patients présentant une bronchiolite à VRS + avaient besoin de plus de jours de ventilation de manière significative [3 (1-20), $p = 0,03$] par rapport à ceux VRS -.

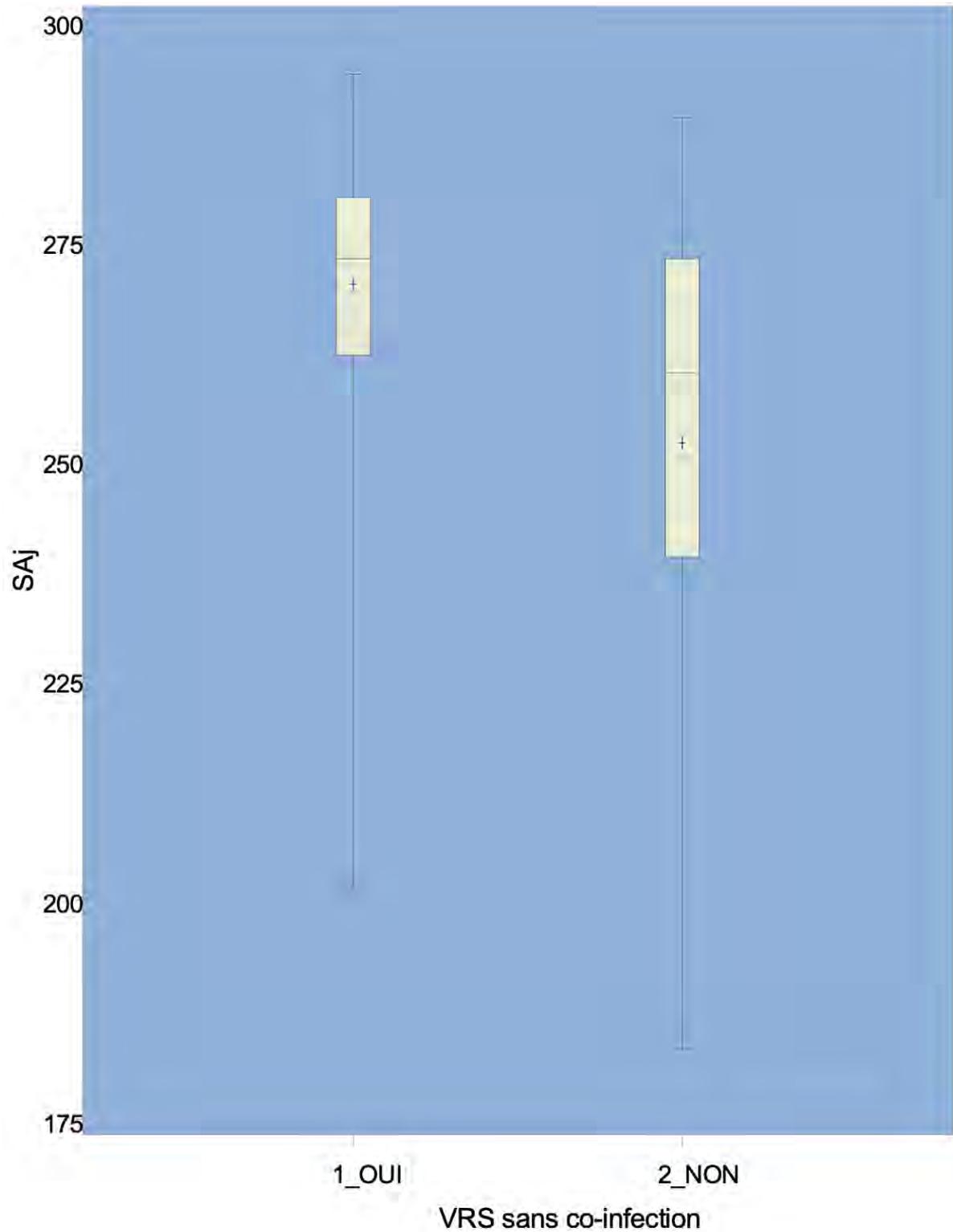


Figure 16 : Représentation du terme de naissance en jours en fonction du statut VRS

Tableau 4 : Analyse multivariée bronchiolite à VRS +

| Estimations des rapports de cotes | | | |
|--|--------------------------------|--|--------|
| Effet | Valeur estimée du point | 95% Intervalle de confiance de Wald | |
| SA2cl à terme vs Préma | 4.245 | 1.720 | 10.475 |

Après une analyse en modèle multivarié, et comme le montre la figure n°16 et le tableau n°4, nous retrouvons que le risque d'avoir une bronchiolite à VRS + est 4 fois supérieur si l'enfant est un nouveau-né à terme, que s'il est prématuré.

III. Analyses statistiques entre les patients à VRS + et VRS coinfectés

Nous avons ensuite effectué une analyse entre les 130 patients VRS + seuls et les 20 patients VRS coinfectés.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients VRS + vs VRS coinfectés,

| | VRS + seuls n= 130 | VRS coinfectés n = 20 | Valeurs du p* |
|--|--------------------|-----------------------|---------------|
| <u>Terme</u> | | | |
| < 37 SA | 22 (16,92%) | 5 (25%) | p = 0,36 |
| ≥ 37 SA | 108 (83,08%) | 15 (75%) | |
| <u>Poids de naissance (g)</u> | | | |
| Médiane | 3230 | 3132 | p=0,2 |
| Minimum- Maximum | [1375-4820] | [530-3750] | |
| <u>Age pendant l'hospitalisation</u> | | | |
| < 3 mois | 115 (88,46%) | 9 (45%) | p < 0,001 |
| ≥ 3 mois | 15 (11,54%) | 11(55%) | |
| <u>Age (jours)</u> | | | |
| Médiane | 37 | 115,5 | p < 0,001 |
| Minimum- Maximum | [9-596] | [27-365] | |
| <u>Poids pendant l'hospitalisation (g) :</u> | | | |
| Médiane | 4200 | 5365 | p = 0,006 |
| Minimum-Maximum | [2500-12200] | [3500-9200] | |
| BDP | 1 (0,77%) | 1 (5%) | p = 0,25 |
| RCIU | 18 (13,85%) | 2 (10%) | p = 1 |
| Saison 2018-2019 | 73 (56,15%) | 12 (60%) | p = 0,81 |
| Saison 2019-2020 | 57 (43,85%) | 8 (40%) | |
| <u>Ventilation (jours)</u> | | | |
| Médiane | 3 | 3 | p = 0,36 |
| Minimum-Maximum | [1-20] | [1-6] | |

SA : Semaines d'aménorrhées, g : grammes, BDP : Bronchodysplasie Pulmonaire, RCIU : Retard de croissance intra utérin, p* bilatéral, significatif si < 0,05

Concernant l'âge au début de l'hospitalisation, parmi les patients VRS + seuls, il est retrouvé un odds ratio de 1,96 (IC 95% : 1,20-3,20) pour les moins de 3 mois.

Les patients VRS + seuls étaient significativement plus jeunes et plus petits en poids au moment de l'hospitalisation que ceux coinfectés.

Il n'y avait pas de différence en fonction du statut virologique pour le sexe (p=0,46), le terme et le poids de naissance, les patients bronchodysplasiques, les patients nés hypotrophes, les facteurs environnementaux et les jours de ventilation.

IV. Indications locales au palivizumab

Sur 198 patients, 11 patients présentaient une indication locale au palivizumab (5,56%). Tous les patients traités par palivizumab étaient nés dans la région, et avaient été hospitalisés dans le service de néonatalogie du CHU de Toulouse.

Un patient, après un séjour dans un autre service de la région, a été traité par palivizumab, hors recommandations locales. Nous l'avons considéré comme sans indication.

Aucun patient atteint de cardiopathie hémodynamiquement significative n'a été retrouvé dans cette cohorte.

Huit patients présentaient une bronchodysplasie (4,04%), dont un patient avec une forme sévère sous oxygénothérapie au domicile.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients sous immunoprophylaxie vs sans

| | Indication palivizumab n=11 | Pas d'indication n=187 | Valeurs du p* |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------|
| <u>Terme</u> | | | |
| < 33 SA | 11 | 4 | p <0,0001 |
| ≥33-<37 SA | 0 | 31 | |
| ≥37 SA | 0 | 151 | |
| <u>Poids de naissance (g):</u> | | | |
| Médiane | 930 | 3210 | p <0,0001 |
| Minimum-Maximum | [530 – 1400] | [1170-4820] | |
| Saison 2018-2019 | 6 | 105 | p = 1 |
| Saison 2019-2020 | 5 | 82 | |
| <u>Age</u> | | | |
| < 3 mois | 2 | 151 | p <0,0001 |
| ≥ 3 mois | 9 | 35 | |
| BDP | 8 | 0 | p < 0,0001 |
| RCIU | 2 | 26 | p = 0,65 |
| Fratricie | 8 | 110 | p = 0,53 |
| VRS + | 1 | 129 | p = 0,0014 |
| VRS - | 6 | 40 | |
| VRS + | 1 | 129 | p = 0,007 |
| VRS coinfectés | 3 | 17 | |
| Injection | 9 | 1 | p < 0,0001 |
| <u>Ventilation (jours)</u> | | | |
| Médiane | 2,5 | 3 | p = 0,83 |
| Minimum-Maximum | [1-13] | [1-28] | |

n : nombre, SA : Semaines d'aménorrhées, g=grammes, BDP : Bronchodysplasie Pulmonaire, RCIU : Retard de croissance intra utérin, p* bilatéral, significatif si < 0,05

Il n'y avait pas de différence significative en fonction du sexe entre les patients (p = 0,75).

Nous avons retrouvé une différence significative concernant l'immunoprophylaxie portant sur le terme et le poids de naissance (plus faible si indication au palivizumab), ce qui est en lien avec les critères d'indication.

Il n'y avait pas de différence significative de nombre de patient sous immunoprophylaxie entre les deux saisons.

Les 8 patients bronchodysplasiques représentaient 72,73% des patients sous palivizumab, tous protégés selon les recommandations locales. Ils avaient un risque de développer une bronchiolite à VRS + avec un odds ratio de 0,06 (IC 95% : 0,007- 0,47).

L'odds ratio entre le fait d'avoir une bronchiolite à VRS positif et de ne pas avoir d'indication au palivizumab était de 19,35 (IC 95% : 2,26-165,54).

Sur les analyses, une différence significative a été retrouvée entre les indications au palivizumab et les bronchiolites à VRS coinfectés avec un odds ratio de 19,5 (IC 95% 2,13-178,40).

Concernant les injections, 81,8% des patients avec indication locale au palivizumab ont reçu au moins une injection. 6 patients bénéficiaient d'une observance complète (54,5%), 3 patients avaient une observance incomplète (27,2%) et 2 patients n'avaient pas eu d'injection (18,2%). Un seul patient a bénéficié d'injection alors qu'il n'avait pas d'indication locale.

Tous les patients ont repris les injections de palivizumab dans les suites de leur hospitalisation.

Il n'existait pas de différence significative concernant la durée de ventilation entre les patients avec indications et sans.

Cas discordants entre les indications locales et les injections

Sur les 11 patients ayant une indication au palivizumab, 9 patients ont bien bénéficié des injections.

-Le patient n°165 était un patient bronchodysplasique de 19 mois ex 28 SA qui avait les indications théoriques pour l'immunoprophylaxie selon toutes les sociétés savantes, mais il n'a bénéficié d'aucune injection. Il a présenté une bronchiolite à VRS et n'a pas eu d'injection à la sortie de l'hospitalisation.

-Le patient n°185 était un patient bronchodysplasique de 6 mois ex 27 SA qui avait les indications au palivizumab mais n'avait bénéficié d'aucune injection. Celui-ci a présenté une bronchiolite à Rhinovirus et il a bénéficié de l'immunoprophylaxie par la suite.

En revanche, une patiente a bénéficié d'injection sans indication locale toulousaine. C'était une patiente ex 32 SA, avec un bon poids, sans facteur de risque associé (notamment pas de fratrie au domicile). Elle a été mise sous immunoprophylaxie à la sortie de son séjour en clinique (hors CHU). Elle a présenté une bronchiolite à métapneumovirus.

L'effectif des patients sous immunoprophylaxie étant trop petit, nous n'avons pas pu réaliser d'analyses complémentaires concernant le nombre de doses et l'incidence de bronchiolite à VRS.

V. Indications au palivizumab en fonction des différentes recommandations

Dans cette cohorte, nous avons donc 11 patients sous immunoprophylaxie avec indications locales.

En fonction des autres indications des sociétés, il y aurait eu dans cette cohorte : 11 patients selon les indications du Comité de transparence de l'HAS (5,56%), 14 patients selon la Société Française de Néonatalogie (7,07%), et 10 patients selon l'American Academy of Pediatrics (5,05%).

Il est retrouvé un odds ratio plus faible concernant les indications locales et les indications de l'AAP concernant le risque d'avoir une bronchiolite à VRS + sous immunoprophylaxie, comme le montre le tableau n°7 ci-dessous. L'odds ratio de l'HAS est le plus grand à 0,10.

Tableau 7 : Calcul des odds ratio des bronchiolites à VRS + vs VRS – selon les différentes indications

| | odds ratio | Intervalle de confiance à 95% | |
|---------------------|------------|-------------------------------|------|
| Indications locales | 0,05 | 0,006 | 0,44 |
| CT HAS | 0,10 | 0,02 | 0,53 |
| SFN | 0,07 | 0,01 | 0,36 |
| AAP | 0,05 | 0,006 | 0,44 |

Cas discordants entre les différentes indications

Les 5 cas discordants sont détaillés ci-dessous :

-Le patient n° 39 était un ancien prématuré de 30 SA non bronchodysplasique. Il n'a pas bénéficié d'immunoprophylaxie. Selon les recommandations de la SFN il aurait pu en avoir. Il a été hospitalisé pour une bronchiolite à Parainfluenza B.

-Le patient n° 143 était un patient ex prématuré de 29 SA ne présentant pas de bronchodysplasie. Il était sous immunoprophylaxie selon nos recommandations locales. Il n'aurait pas eu de palivizumab selon les recommandations de l'HAS et de l'AAP. Il a présenté une bronchiolite à VRS surinfectée à Parainfluenza A.

-Le patient n°148 était un patient atteint de trisomie 21 et qui présentait une communication atrio ventriculaire. Il a présenté une bronchiolite à VRS. Selon les indications de la SFN, de l'HAS, et de la SFC il aurait pu être protégé.

-Le patient n° 150 était une patiente ex prématurée de 32 SA non bronchodysplasique. Elle n'avait pas d'indication au palivizumab selon notre centre et les autres recommandations. Elle a été mise sous immunoprophylaxie à la sortie de son hospitalisation en néonatalogie en clinique privée. Elle a présenté une bronchiolite à Métapneumovirus et a poursuivi son immunoprophylaxie en externe.

-Le patient n° 197 était un ex prématuré de 29+5 SA, né au mois de mars. Il n'a pas eu d'indication à l'immunoprophylaxie dans notre centre au vu de la période de l'année. Selon les recommandations de la SFN, il aurait pu bénéficier de l'immunoprophylaxie. Il a présenté une bronchiolite à Rhinovirus.

Comparaison entre les indications nationales et internationales

Pour toutes les sociétés, nous avons retrouvé :

- une différence significative concernant le poids de naissance (plus petit si indication, $p < 0,0001$), pour le terme de naissance (terme plus petit si indication) et la bronchodysplasie. Ces différences allaient dans le sens des critères d'indication à l'immunoprophylaxie.
- une différence significative ($p < 0,0001$) en fonction de l'âge avec plus d'enfants ayant plus de 3 mois au moment de l'hospitalisation qui avaient une indication à l'immunoprophylaxie.
- une différence significative ($p=0,01$) en fonction du statut virologique avec significativement plus de patients sous immunoprophylaxie ayant une bronchiolite à VRS – .

Discussion

La bronchiolite est une pathologie fréquente qui touche principalement les enfants âgés de moins de deux ans. Potentiellement grave, elle conduira dans 10% des cas les patients en réanimation. Le seul traitement connu et disponible pour la prévenir est le palivizumab avec une efficacité déjà démontrée.²⁶

Notre étude rétrospective s'est basée sur 198 patients hospitalisés en réanimation pédiatrique sur deux saisons hivernales au CHU de Toulouse.

L'objectif principal de notre étude était de décrire la population hospitalisée pour bronchiolite sévère avec les indications locales actuelles d'immunoprophylaxie par le palivizumab.

Dans cette cohorte 7,6% des patients étaient nés à un terme inférieur ou égal à 33 SA, 15,6% entre 33 et 37 SA, et la majorité soit 76,3% étaient des nouveau-nés à terme.

Nous n'avons pas de patients immunodéprimés, atteints de mucoviscidose ou d'autre pathologie pulmonaire chronique. Les enfants nés à terme représentent donc la majorité des enfants admis en réanimation pour bronchiolites sévères.

Au moment de l'hospitalisation, 77,78% des patients avaient moins de 3 mois. La médiane d'âge au moment de l'admission en réanimation était de 41,5 jours de vie [5-596], ce qui est assez tôt. Ce résultat peut être expliqué par le faible niveau d'immunité ainsi que les formes plus graves chez les patients les plus jeunes.

La majorité des enfants hospitalisés pour une bronchiolite sévère à VRS était des nouveau-nés nés à terme. En analyse multivariée, le risque relatif d'avoir une bronchiolite à VRS si l'enfant est né à terme est de 4. La plupart des enfants atteints de bronchiolite à VRS + étaient également âgés de moins de 3 mois au moment de l'hospitalisation.

Ces données concordent avec la littérature, avec notamment une étude anglaise qui retrouve qu'environ 85% des enfants hospitalisés pour bronchiolite sont des enfants nés à terme sans antécédents.⁴⁰ Sur une étude de Gonzalez-Ortiz *et al*, les enfants atteints d'une infection à VRS étaient plus jeunes ($p < 0,001$), et n'avaient pas de comorbidités associées ($p < 0,001$) comparativement aux enfants avec une infection respiratoire à VRS-.⁴¹

Dans nos analyses, nous avons retrouvé une différence significative entre le terme de naissance, avec un odds ratio est de 0,30 (IC 95% : 0,14-0,65) pour les patients nés avant 37 SA d'avoir une bronchiolite à VRS par rapport à une bronchiolite à VRS négatif. Ce résultat

est discutable. Les patients prématurés ne sont pas protégés contre une bronchiolite. Cependant, une partie de ces patients étant sous immunoprophylaxie, cela diminue le taux de bronchiolite à VRS+ et explique un taux plus important de bronchiolite à VRS-.

Plusieurs facteurs sont décrits dans la littérature comme corrélés significativement au risque de bronchiolite grave, comme la bronchodysplasie, la présence d'une fratrie ou l'hypotrophie.⁴²

Une étude de Mecklin *et al* retrouve que le jeune âge (inférieur à 2 mois), le petit poids de naissance ou la prématurité et la présence d'une cardiopathie, étaient des facteurs de risque significatifs d'hospitalisation en réanimation et du besoin en support ventilatoire pour les enfants atteints de bronchiolite.¹⁶

Les facteurs de risques environnementaux comme la fratrie ont été analysés mais sans différence significative retrouvée dans notre étude.

Le petit poids pour l'âge gestationnel serait un facteur de risque d'hospitalisation en soins intensifs.⁴³ Nous avons 14% des patients considérés comme hypotrophes selon les courbes Audipog. Les différentes analyses n'ont pas montré plus d'infections à VRS dans cette population.

Notre étude retrouve un pic épidémique de VRS principalement au cours des mois de décembre, janvier et février, avec une présence plus constante des autres virus entre les mois de septembre et de mai. Sur une étude américaine de 2010 de Garcia *et al*, s'intéressant aux facteurs de risque des bronchiolites à VRS positif vs VRS négatif, ils retrouvaient également cette répartition d'octobre à avril pour les bronchiolites à VRS avec un taux d'hospitalisation largement augmenté sur les mois de décembre et janvier. Les patients hospitalisés pour bronchiolite à VRS négatif étaient répartis de manière plus uniforme sur l'année et étaient moins souvent hospitalisés⁴⁴.

Au sein de notre cohorte, 76,53% des patients avaient un test VRS positif, et 73,86% avaient un test VRS positif sans co-infection. Le deuxième virus principalement retrouvé était le rhinovirus, puis le métagneumovirus. Seulement deux patients n'avaient pas eu de virologie nasale. Cette cohorte représente donc assez bien l'épidémiologie locale et concorde avec les données de la littérature⁴⁵. Dans nos analyses, les coinfections à VRS étaient retrouvées de manière significative chez les nourrissons de plus de 3 mois, et de poids supérieur au moment de l'hospitalisation comparativement aux patients VRS+. Une étude prospective française de

Brouard *et al*, réalisée auprès de 202 nourrissons hospitalisés pour bronchiolite, retrouve 27% de nourrissons coinfectés notamment à VRS. Ils ne retrouvent pas de différence entre les infections monovirales et multivirales en fonction de l'âge, du poids, des pathologies néonatales, de la présence ou non d'une atopie familiale ou personnelle, de la température centrale, du score de Silverman, de l'oxygénodépendance, de la durée d'hospitalisation, des données bactériologiques. Selon eux, la coinfection ne serait pas un facteur de gravité chez les nouveau-nés immunocompétents.⁴⁶

Cependant, au sein des patients sous immunoprophylaxie, il y avait significativement plus de patients coinfectés ($p=0,007$) par rapport aux patients infectés à VRS seul. Les patients sous palivizumab ont un terrain plus fragile et cela pourrait expliquer une coinfection plus fréquente.

Concernant la durée du support ventilatoire, la médiane était de trois jours avec une utilisation fréquente de la ventilation non invasive, et une durée de ventilation significativement plus longue ($p=0,03$) pour les nouveau-nés atteints de bronchiolite à VRS +. Le besoin en oxygène n'a pas été recueilli. Cela aurait pu être intéressant à analyser afin de voir si les patients VRS + avaient des besoins en oxygène plus importants vu leur durée de ventilation augmentée.

Les résultats virologiques standards réalisés dans nos services ne précisent pas le sous type de VRS, nous n'avons donc pas pu différencier les VRS type A et B. En effet, en fonction de la souche virale prédominante au cours de l'hiver, les formes de bronchiolite peuvent être plus graves.⁴⁷ L'analyse aurait pu montrer des cas de bronchiolite plus sévère avec le type A comme décrit dans la littérature.²⁰

Dans notre cohorte, 23,2% des patients étaient prématurés et 5,56% des enfants bénéficiaient d'une immunoprophylaxie selon les indications locales.

Tous les patients traités par palivizumab étaient nés en Occitanie, et avaient été hospitalisés dans le service de néonatalogie du CHU de Toulouse. Les différences retrouvées sur nos analyses concernant l'âge gestationnel, le poids de naissance et la bronchodysplasie concordent avec nos indications locales au palivizumab. Il y avait significativement plus de patients atteints de bronchiolite à VRS négatif parmi les patients sous immunoprophylaxie ($p=0,001$), et notamment les patients bronchodysplasiques ($p=0,001$).

Parmi les patients sous immunoprophylaxie, l'odds ratio était de 0,05 (IC 95% : 0,006-0,44) concernant le fait d'avoir une bronchiolite à VRS +. Le palivizumab a donc bien un effet protecteur vis-à-vis du VRS.

Aucun patient atteint de cardiopathie congénitale sous immunoprophylaxie n'a été retrouvé dans cette étude.

81,8% des patients avec indication locale au palivizumab avaient reçu au moins une injection, l'observance n'était donc pas complète. Deux patients n'ont pas eu d'injection alors qu'ils avaient les critères d'immunoprophylaxie, dont un qui a été hospitalisé pour bronchiolite à VRS qui aurait pu probablement être évitée s'il avait bénéficié des injections.

Une précédente étude toulousaine du Dr Nau ⁴⁸ retrouvait une non observance globale du palivizumab de 15,7% ce qui est inférieur à notre taux de non observance de 18,2%. Notre taux d'observance complète en revanche était de 54,5%, et d'observance incomplète de 27,2% ce qui est en légère amélioration par rapport à son étude (50,4% de taux d'observance complète et 23,8% d'observance incomplète). Ceci est encourageant par rapport à la prise en charge plus proactive des dernières années et la sollicitation des parents tout au long de la période épidémique. Cependant notre échantillon de patients était assez petit. Il faudrait réaliser la même analyse sur une population plus importante afin de pouvoir conclure sur l'évolution de l'observance au cours des dernières années et réaliser une analyse précise de la relation dose effet en fonction du nombre d'injections de palivizumab reçues.

Concernant les différentes indications, les indications toulousaines et celles de l'AAP semblent être les plus restrictives avec moins de patients traités et avec un odds ratio faible de 0,05 d'avoir une bronchiolite à VRS sous immunoprophylaxie.

Les recommandations de la SFN concernant la prématurité (nourrissons nés avant 28+ 6 SA et âgés de moins d'un an, et nourrissons nés entre 29 et 32 SA et âgés de moins de six mois) sont plus larges avec 14 patients qui auraient été traités selon eux. Il est donc retrouvé un odds ratio à 0,07 mais avec un coût qui serait plus important.

Depuis le nouvel avis du Comité de transparence de l'HAS en 2007, les indications sont plus restreintes pour les nouveau-nés prématurés par rapport à l'AMM initiale. En effet, en 2006, les indications concernaient encore les nourrissons nés avant 35 semaines d'âge gestationnel et de moins de six mois. En 2007, les indications de l'HAS concernent les nourrissons nés avant 32 semaines et âgés de moins de six mois et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygéno-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale. Ce sont ces nouvelles indications qui régulent le remboursement du palivizumab. Elles sont également plus restreintes que celles de la SFN.

Le Comité de Transparence se base sur une étude réalisée à sa demande par le laboratoire fabricant du palivizumab. Il s'agissait d'une étude longitudinale de suivi d'une cohorte de 1420 enfants traités par palivizumab pendant la saison 2005-2006 en France avec indications selon différents centres de néonatalogie et de cardiologie pédiatrique. L'âge gestationnel moyen était de 30,2 semaines, et le poids de naissance moyen de 1428 grammes. Le taux d'hospitalisation a été analysé en fonction des groupes prématurés ou des patients atteints de cardiopathie. Cette étude n'a pas permis de conclure quant au risque de survenue d'une hospitalisation liée à une infection par le VRS et à la tolérance du palivizumab en pratique courante, seuls des éléments descriptifs concernant son utilisation ont été rapportés.

Le CT estime que cela engendrait une amélioration mineure du service médical rendu et a donc réduit ses indications.³⁵

Concernant les cas discordants entre les différentes indications, un patient de notre cohorte atteint de trisomie 21 et présentant une communication atrio ventriculaire a été hospitalisé pour une bronchiolite sévère à VRS. Selon les indications de la SFN, de l'HAS, et de la SFC, il aurait pu être protégé et donc aurait peut-être évité une infection sévère à VRS.

Les enfants atteints de trisomie 21 sont également plus à risque de faire une bronchiolite sévère du fait de leur hypotonie, de la réduction de calibre de leurs voies aériennes, d'un déficit immunitaire relatif, et de la présence de malformation cardiaque et de laryngomalacie parfois associées.⁴⁹

Une étude récente japonaise sur 632 enfants de moins de 24 mois atteints de trisomie 21 retrouve une diminution des taux d'hospitalisation liée au VRS avec un odds ratio de 0,41 (IC 95% 0,18-0,92) pour les patients sous immunoprophylaxie.⁵⁰ L'indication pour les patients atteints de trisomie 21 est encore malgré tout très controversée.

Une seule patiente, ayant eu une injection de palivizumab dans notre étude alors que théoriquement elle n'en avait pas besoin selon nos indications, a eu une bronchiolite à VRS négatif. Le traitement aurait pu être évité. D'importantes différences existent entre les indications des différentes sociétés savantes, ce qui entraîne au niveau local des différences de prescription d'immunoprophylaxie. Il faudrait évoluer vers une harmonisation des pratiques au sein de la région.

L'immunoprophylaxie par le palivizumab a un coût qui est non négligeable. Il serait intéressant de pouvoir calculer un rapport cout/efficacité par une étude prospective bien menée. Hascoet *et al* avait réalisé une étude dans ce sens en 2008 et, après modélisation, leur travail retrouvait un effet favorable de l'immunoprophylaxie pour les nouveau-nés prématurés, atteints de bronchodysplasie pulmonaire ou avec une cardiopathie congénitale avec un retentissement hémodynamique significatif. Ils avaient alors surestimé le cout de la prophylaxie, et sous-estimé l'effet du traitement et le rapport cout/efficacité était tout de même favorable.⁵¹

Une étude espagnole pharmaco-économique de 2016 a comparé le rapport cout/efficacité de leur protocole avec des indications plus larges d'immunoprophylaxie (prématurés de moins de 29 SA et de moins de 12 mois au début de l'épidémie, prématurés de moins de 32 SA et de moins de 6 mois, et prématurés de moins de 35 SA et de moins de 3 mois associés à des facteurs de risque environnementaux) par rapport à un protocole plus restreint (prématurés de moins de 9 mois et atteints de bronchodysplasie). Leurs résultats concluent à une augmentation du nombre d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS chez les patients nés entre 32 et 35 SA avec un rapport cout/efficacité défavorable pour les critères plus larges.⁵²

Une étude de 2004 s'était intéressée à la prévention des infections par VRS chez les enfants à terme ayant reçu au moins une dose de palivizumab. 18% des enfants de cette cohorte présentaient une pathologie pulmonaire chronique autre que la bronchodysplasie et 41% étaient atteints d'une cardiopathie congénitale. Cette étude montre l'augmentation de l'utilisation du palivizumab sans pour autant être validée par des études d'efficacité ou de rapport cout-efficacité.⁵³

Une revue de la littérature Cochrane incluant plusieurs rapports cout/efficacité retrouve d'importantes variations entre les approches de modélisations à travers ce type d'étude, entraînant de grandes différences dans les résultats d'analyses. Toutes ces données doivent donc être interprétées avec prudence, comparées entre les pays en fonction des moyens disponibles et de l'épidémiologie locale⁵⁴.

L'immunoprophylaxie a un coût, et l'étendre à la population générale semble être difficile à envisager en l'absence d'études coût/efficacité bien menées. Il faudrait en revanche s'appuyer sur une prévention plus accrue auprès de la population la plus touchée : les nouveau-nés à terme qui naissent autour de la saison hivernale.

Notre étude, comme d'autres, met en évidence une prévalence plus importante de bronchiolites sévères à VRS dans la population d'enfants nés à terme comparativement à celle

des enfants prématurés. Ceci semble paradoxal compte tenu de la fragilité immunologique des nouveau-nés prématurés. Toutefois cela a été rapporté dans d'autres travaux. Les parents des nouveau-nés prématurés au sein des services de néonatalogie sont impliqués très tôt dans la prise en charge de leurs nourrissons, et ils prennent rapidement conscience de leur grande fragilité, contrairement aux parents de nouveau-nés à terme qui séjournent en moyenne 3 jours dans le service de suites de couches. Des règles d'hygiène strictes sont exigées de la part des soignants aux parents des prématurés afin de diminuer au maximum les risques d'infection. Les parents sont éduqués par le personnel soignant, et des informations concernant les épidémies hivernales sont communiquées au sein du service. Cette prévention auprès des parents a déjà démontré son efficacité dans la diminution des taux de bronchiolite.⁵⁵ Les principes de prévention (hygiène des mains, isolement, distanciation sociale...) acquis en cours de séjour en néonatalogie sont poursuivis au domicile.

La réduction de l'incidence de la bronchiolite, quel que soit le virus impliqué, pourrait donc passer par une sensibilisation des parents des nouveau-nés à la maternité, avec par exemple la fiche d'information proposée en Annexe n°4 à distribuer et à expliquer en suite de couche. Cette prévention doit faire intervenir l'ensemble du personnel médical et paramédical.

La recherche d'un traitement préventif ou curatif des infections à VRS pour tous les nouveau-nés serait intéressante. Actuellement, plusieurs traitements sont en cours de développement au stade clinique ou pré clinique. Des immunothérapies avec des anticorps comme les nano-bodies ciblant spécifiquement la protéine F sont en cours d'étude avec des résultats intéressants sur la diminution de la charge virale du VRS dans les poumons des rats. Des vaccins ciblant spécifiquement cette protéine de fusion sont aussi en cours d'essai sur l'Homme. Aussi, des stratégies d'immunisation de l'enfant jusqu'à 3 à 6 mois via le transfert d'anticorps anti-VRS transplacentaire ou à travers le lait maternel ont également été proposées, mais très peu d'études ont été réalisées sur le sujet. Le transfert d'un taux important d'anticorps entraînerait une réponse immunosuppressive de la part de l'enfant.⁵⁶ En attendant de nouvelles évolutions sur le plan thérapeutique, la prévention par les règles d'hygiène et de distanciation nous semble indispensable afin de diminuer la prévalence des hospitalisations pour bronchiolites sévères.

Notre travail comportait certaines limites : une étude rétrospective, monocentrique sur deux saisons hivernales. Il y avait peu de patients sous palivizumab pour effectuer une analyse

précise avec une bonne puissance sur les taux d'observance complète et incomplète du traitement, ainsi que l'étude de la relation dose effet.

Nous n'avons pas pu étudier les besoins en oxygène des patients, ce qui aurait pu être également intéressant afin de préciser nos résultats actuels.

Une étude inter-régionale comparant les pratiques d'immunoprophylaxie des différents centres hospitaliers serait utile afin de montrer une éventuelle différence d'incidence, et afin de mieux caractériser les patients hospitalisés pour bronchiolite sévère. Ce projet n'a pas pu aboutir au vu des difficultés sanitaires actuelles.

La prévention par des règles d'hygiène associée à une éducation parentale doit concerner tous les nourrissons nés prématurés comme ceux nés à terme en vue de diminuer l'incidence des infections respiratoires.

Les résultats de cette étude nous confortent dans le maintien de nos indications actuelles du palivizumab : les nourrissons prématurés nés avant 30 SA et les nourrissons prématurés nés avant 32 SA et bronchodysplasiques, âgés de moins de six mois au début de l'épidémie.

Même s'il n'a pas été possible de mettre en évidence une différence significative quant aux facteurs de risque environnementaux, la prévention des nourrissons prématurés de moins de 32 SA et âgés de moins de six mois exposés à une fratrie en bas âge au domicile ou une mise en collectivité précoce nous semble utile à poursuivre. Les patients présentant une bronchodysplasie traitée doivent également bénéficier du palivizumab jusqu'à leur deuxième année.

Les indications concernant les pathologies cardiaques doivent suivre les recommandations des cardiopédiatres et de la SFC.

Nous avons déjà étendu les indications au palivizumab à certains patients présentant d'autres comorbidités comme le syndrome de Pierre Robin et la hernie diaphragmatique. Au vu de la fragilité des patients atteints de trisomie 21, nous conseillons d'étendre également l'indication à ces patients d'autant plus s'ils ont une pathologie cardiaque associée.

Conclusion

Les bronchiolites sont des affections fréquentes et d'une particulière gravité surtout chez les nourrissons à risque.

Depuis 1999, une immunoprophylaxie par palivizumab est disponible en France avec une efficacité certaine démontrée. Son efficacité est d'autant plus importante si l'observance est complète.

Ce travail a permis d'étudier la population des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique pour bronchiolite sévère eu égard aux recommandations actuelles locales de palivizumab.

Ce travail a principalement retrouvé que les nouveau-nés à terme sans comorbidité de moins de trois mois sont les plus concernés, le VRS étant le virus le plus souvent rencontré.

La population la plus touchée reste celle des nouveau-nés à terme, malgré la plus grande sensibilité aux infections chez les patients prématurés, les enfants atteints de cardiopathie, et ainsi que ceux présentant d'autres comorbidités.

Une partie des enfants prématurés étaient traités par palivizumab selon nos recommandations, et très peu ont eu une bronchiolite à VRS. Ils étaient plutôt atteints de bronchiolite à VRS négatif ou à VRS coinfectés.

Les indications au palivizumab sont très controversées en fonction des différentes sociétés savantes et il est difficile de savoir sur laquelle se baser. Une harmonisation des pratiques au niveau local et national simplifierait grandement la prise en charge des nouveau-nés à risque.

L'immunoprophylaxie ne peut pour le moment pas être élargie à toute la population des nouveau-nés en raison du rapport coût/efficacité d'un tel traitement encore trop élevé. D'autres thérapeutiques sont en cours de développement.

L'enjeu de la prévention de l'infection virale chez les nouveau-nés, afin de diminuer la prévalence des bronchiolites et les hospitalisations qui s'en suivent, est primordiale. L'accent doit être mis sur une éducation parentale très précoce dès la sortie de la maternité, avec des conseils de prévention et des règles d'hygiène afin de minimiser le risque.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

Professeur Jacques SIZI
Service de Néonatalogie
Hôpital des Enfants

TSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex

Bibliographie

1. Santé Publique France. Bronchiolite. Published December 30, 2020. Accessed December 30, 2020. /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite
2. Freire G, Kuppermann N, Zemek R, et al. Predicting Escalated Care in Infants With Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2018;142(3). doi:10.1542/peds.2017-4253
3. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet*. 2017;390(10098):946-958. doi:10.1016/S0140-6736(17)30938-8
4. HAS. *Bronchiolite 2019*.
5. Che D. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France : bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. :8.
6. Voynow JA. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2017;24:17-18. doi:10.1016/j.prrv.2017.06.006
7. Ehrenkranz RA. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *PEDIATRICS*. 2005;116(6):1353-1360. doi:10.1542/peds.2005-0249
8. SFAR. Recommandations sur la bronchiolite aigue. 2001
9. Fauroux B, Hascoët J-M, Jarreau P-H, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: A French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009-2013). *PLoS One*. 2020;15(3):e0229766. doi:10.1371/journal.pone.0229766
10. Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2011;12(1):5. doi:10.1186/1465-9921-12-5
11. DiFranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr*. 2012;12:81. doi:10.1186/1471-2431-12-81
12. Behrooz L, Balekian DS, Faridi MK, Espinola JA, Townley LP, Camargo CA. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respir Med*. 2018;140:21-26. doi:10.1016/j.rmed.2018.05.013
13. Harvey SM, Murphy VE, Gibson PG, et al. Maternal asthma, breastfeeding, and respiratory outcomes in the first year of life. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(7):1690-1696. doi:10.1002/ppul.24756

14. Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2009;22(6):286-295. doi:10.1016/j.jpp.2009.06.006
15. Fitzgerald DA. Viral bronchiolitis for the clinician. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2011;47(4):160-166. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01735.x
16. Mecklin M, Heikkilä P, Korppi M. Low age, low birthweight and congenital heart disease are risk factors for intensive care in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2017;106(12):2004-2010. doi:10.1111/apa.14021
17. Javouhey E, Pouyau R, Massenavette B, Berthier J-C, Floret D. La ventilation non invasive dans les bronchiolites graves de l'enfant. *Réanimation*. 2009;18(8):726-733. doi:10.1016/j.reaurg.2009.08.006
18. Cambonie G, Milési C, Jaber S, et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1865-1872. doi:10.1007/s00134-008-1201-x
19. Respiratory Syncytial Virus. In: *Green Book*.
20. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis*. 1997;175(4):814-820. doi:10.1086/513976
21. Asner DSA. Virus respiratoires en pédiatrie, quoi de neuf? *REVUE MÉDICALE SUISSE*. Published online 2016:4.
22. Samson L. La prévention de l'infection par le virus respiratoire syncytial. *Paediatr Child Health*. 2009;14(8):527-532.
23. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *The Lancet*. 2006;368(9532):312-322. doi:10.1016/S0140-6736(06)69077-6
24. EMA. Summary of the European public assessment report (EPAR) for Synagis. Published online 2013.
25. AbbVie. Synagis RCP. Published online 2009.
26. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-537.
27. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143(4):532-540. doi:10.1067/S0022-3476(03)00454-2
28. Mac S, Sumner A, Duchesne-Belanger S, Stirling R, Tunis M, Sander B. Cost-effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review.

29. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES and BRONCHIOLITIS GUIDELINES COMMITTEE. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *PEDIATRICS*. 2014;134(2):e620-e638. doi:10.1542/peds.2014-1666
30. Luna MS, Manzoni P, Paes B, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2020;33:35-44. doi:10.1016/j.prrv.2018.12.001
31. Institut national d'excellence en santé, et en services sociaux (INESSS). *Réévaluation Des Critères d'admissibilité Au Palivizumab (SynagisMC) Pour La Prévention Des Infections Graves Par Le Virus Respiratoire Syncytial Chez l'enfant.*; 2020.
32. C. Aebia), C. Barazzoneb), J. Günthardtc), J. Hammerb), C. Kinda), d), D. Nadala), J.-P. Pfammatterc), R.E. Pfisterd). *Consensus Concernant La Prévention Des Infections Par Le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) Avec l'anticorps Humanisé Monoclonal Palivizumab (Synagis®).*; 2004.
33. Pignotti MS, Carmela Leo M, Pugi A, et al. Consensus conference on the appropriateness of palivizumab prophylaxis in respiratory syncytial virus disease: Consensus Conference on Palivizumab. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(10):1088-1096. doi:10.1002/ppul.23561
34. Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, et al. CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. *Cardiol Young*. 2017;27(8):1504-1521. doi:10.1017/S1047951117000609
35. HAS. Comité de Transparence Palivizumab. Published online 2017.
36. Chantepie A. Prévention des infections à VRS par le palivizumab (Synagis®) chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale. Recommandations de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique de la Société Française de Cardiologie. *Archives de Pédiatrie*. 2004;11(11):1402-1405. doi:10.1016/j.arcped.2004.06.007
37. Société Française de Néonatalogie. *Recommandation SFN Palivizumab.*; 2007.
38. Courbes de morphométrie standard. Accessed March 12, 2021. <https://www.audipog.net/Courbes-morpho>
39. Murray J, Bottle A, Sharland M, et al. Risk Factors for Hospital Admission with RSV Bronchiolitis in England: A Population-Based Birth Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(2). doi:10.1371/journal.pone.0089186
40. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):913-920. doi:10.1007/s00431-018-3138-6
41. González-Ortiz AM, Bernal-Silva S, Comas-García A, Vega-Morúa M, Garrocho-Rangel ME, Noyola DE. Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in

Hospitalized Children. *Archives of Medical Research*. 2019;50(6):377-383. doi:10.1016/j.arcmed.2019.10.005

42. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143(5):112-117. doi:10.1067/S0022-3476(03)00508-0

43. Meenaghan S, Breatnach C, Smith H. Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Admissions. *Ir Med J*. 2020;113(1):9.

44. García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1453-1460. doi:10.1542/peds.2010-0507

45. Freymuth F, Vabret A, Dina J, et al. Les virus des bronchiolites aiguës. *Arch Pediatr*. 2010;17(8):1192-1201. doi:10.1016/j.arcped.2010.05.006

46. Brouard J, Freymuth F, Vabret A, Jokic M, Guillois B, Duhamel JF. Co-infections virales lors des bronchiolites du nourrisson immunocompétent: étude prospective épidémiologique. *Archives de Pédiatrie*. 2000;7:S531-S535. doi:10.1016/S0929-693X(00)80180-3

47. Freymuth F. Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : clinique. *EMC - Pédiatrie*. 2004;1(1):18-27. doi:10.1016/j.emcped.2003.06.003

48. Nau. Observance de l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les nourrissons à risque de bronchiolite grave. Published online 2013.

49. Paes B, Manzoni P. Special populations: Do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis? *Early Human Development*. 2011;87:S55-S58. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.01.012

50. Kimura T, Takeuchi M, Kawakami K. Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down syndrome. *Pediatrics International*. 2020;62(6):677-682. doi:https://doi.org/10.1111/ped.14157

51. Hascoet J-M, Fagnani F, Charlemagne A, Vieux R, Rozé J-C, Bendjenana H. Aspects méthodologiques de l'évaluation économique du médicament en pédiatrie : exemple de la prophylaxie de l'infection à VRS en France. *Archives de Pédiatrie*. 2008;15(12):1739-1748. doi:10.1016/j.arcped.2008.09.024

52. Hernández-Gago Y. Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros. *FARMACIA HOSPITALARIA*. 2017;(2):169-186. doi:10.7399/fh.2017.41.2.10565

53. Glomb WmB, Boron ML, Cohen AH, Oquist NL, Rankin M, McWilliams B. RSV Prevention: Preliminary Demographic & Risk Factor Data For 918 Full Term Children (> 35 Wks Gestation) During The 2003-2004 RSV Season. *Chest*. 2004;126(4):777S. doi:10.1378/chest.126.4_MeetingAbstracts.777S-b

54. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD006602. doi:10.1002/14651858.CD006602.pub4
55. Barker J, Stevens D, Bloomfield SF. Spread and prevention of some common viral infections in community facilities and domestic homes. *J Appl Microbiol.* 2001;91(1):7-21. doi:10.1046/j.1365-2672.2001.01364.x
56. Rivera CA, Gómez RS, Díaz RA, et al. Novel therapies and vaccines against the human respiratory syncytial virus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(12):1613-1630. doi:10.1517/13543784.2015.1099626

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Classification de la dysplasie bronchopulmonaire selon la NICH | 17 |
| Figure 2 : Évaluation clinique de l'enfant présentant une bronchiolite selon l'HAS..... | 22 |
| Figure 3 : Classification clinique de la bronchiolite de l'enfant par grade de sévérité selon l'HAS | 23 |
| Figure 4 : Masque nasal..... | 26 |
| Figure 5 : Lunettes haut débit ou Optiflow | 26 |
| Figure 6 : Schéma du VRS | 27 |
| Figure 7 : VRS au microscope électronique..... | 27 |
| Figure 8 : Atteinte des bronchioles avec le VRS..... | 29 |
| Figure 9 : Mécanisme d'action de l'immunoprophylaxie par le palivizumab..... | 32 |
| Figure 10 : Définition du degré de Dysplasie Bronchopulmonaire et indications Suisse.. | 38 |
| Figure 11 : Répartition de la population totale en pourcentage en fonction du terme de naissance..... | 49 |
| Figure 12 : Répartition du nombre de patients en fonction de leur statut virologique et de leur mois d'hospitalisation..... | 50 |
| Figure 13 : Répartition virologique au sein de la population totale | 51 |
| Figure 14 : Répartition des patients infectés à VRS seuls et à VRS co infectés | 52 |
| Figure 15 : Répartition des patients (en nombre) selon le terme et le statut virologique... | 54 |
| Figure 16 : Représentation du terme de naissance en jours en fonction du statut VRS..... | 55 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Tableau Récapitulatif des Recommandations Internationales : | 41 |
| Tableau 2 : Recommandations nationales et locales du palivizumab | 45 |
| Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients VRS + vs VRS – ,..... | 53 |
| Tableau 4 : Analyse multivariée bronchiolite à VRS + | 56 |
| Tableau 5 : Caractéristiques des patients VRS + vs VRS co infectés,..... | 57 |
| Tableau 6 : Caractéristiques des patients sous Immunoprophylaxie vs sans, | 58 |
| Tableau 7 : Calcul des Odds Ratio des Bronchiolites à VRS + vs VRS – selon les différentes indications | 60 |

Annexes

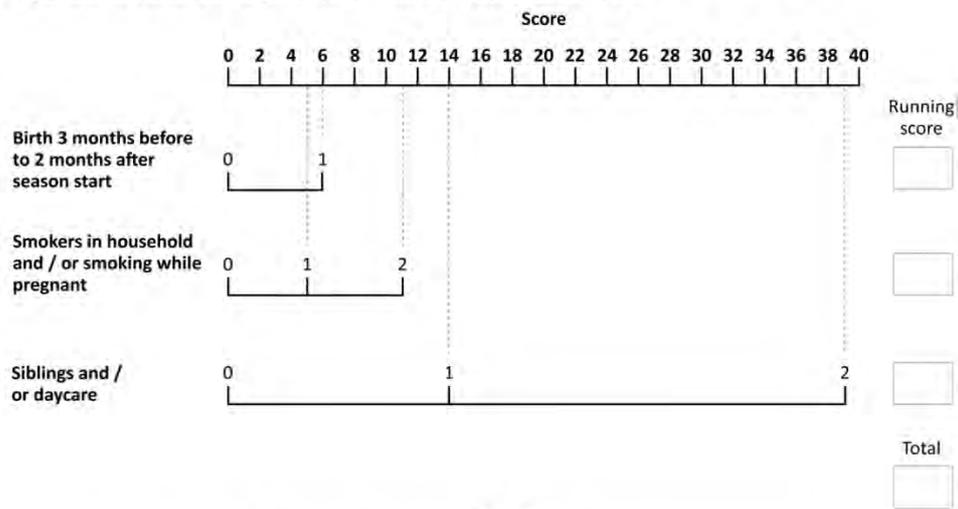
Annexe n°1 : Grade des recommandations selon l'HAS

Tableau 2. Grade des recommandations

| Grade des recommandations | Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature |
|--|--|
| A Preuve scientifique établie | Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées. |
| B Présomption scientifique | Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes. |
| C Faible niveau de preuve scientifique | Niveau 3 - études cas-témoins. |
| | Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale). |

Annexe n°2 : Outil de calcul de facteur de risque chez les 32 - 35 SA

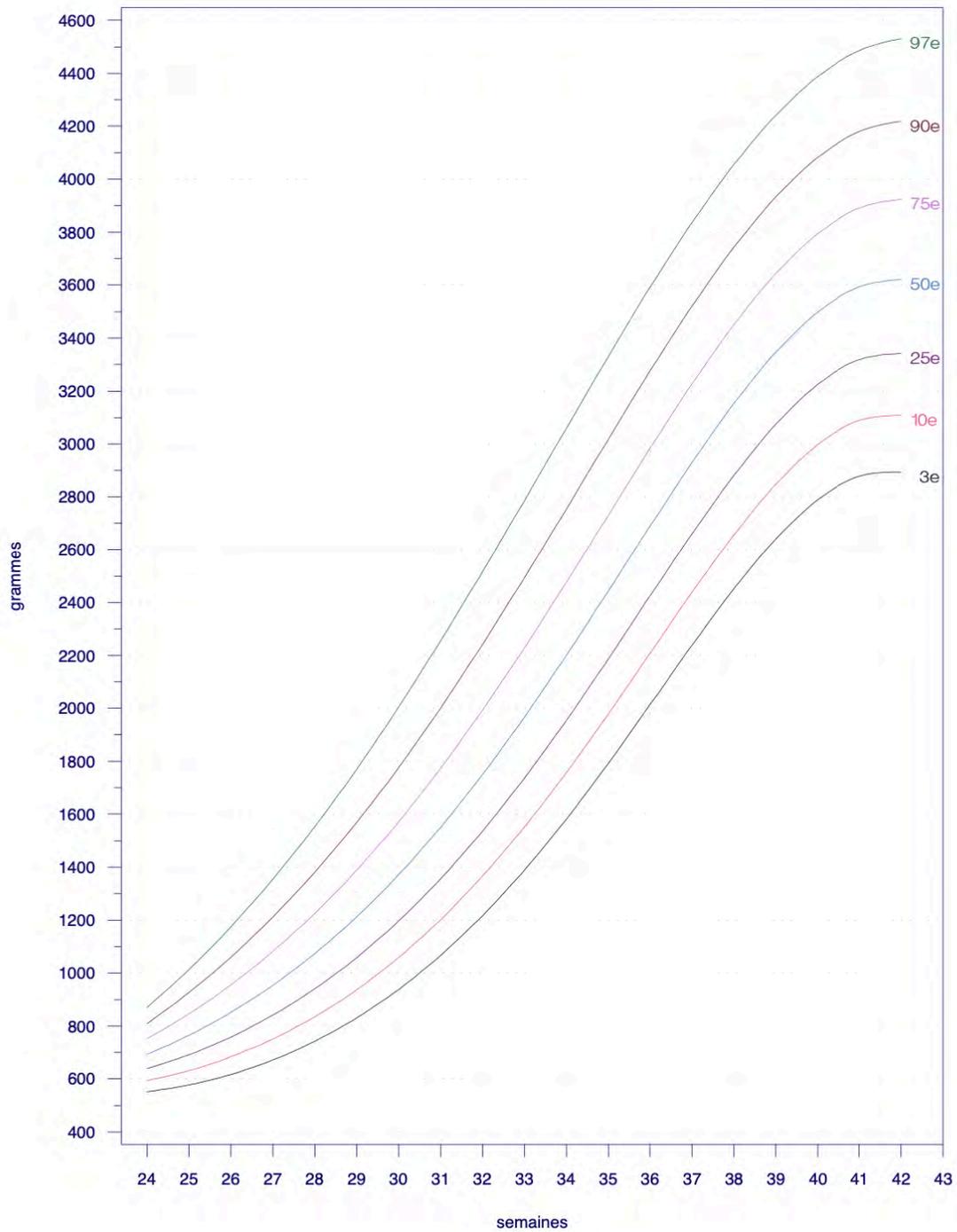
Figure 2: Risk factor scoring tool for infants born at 32-35 wGA [51]



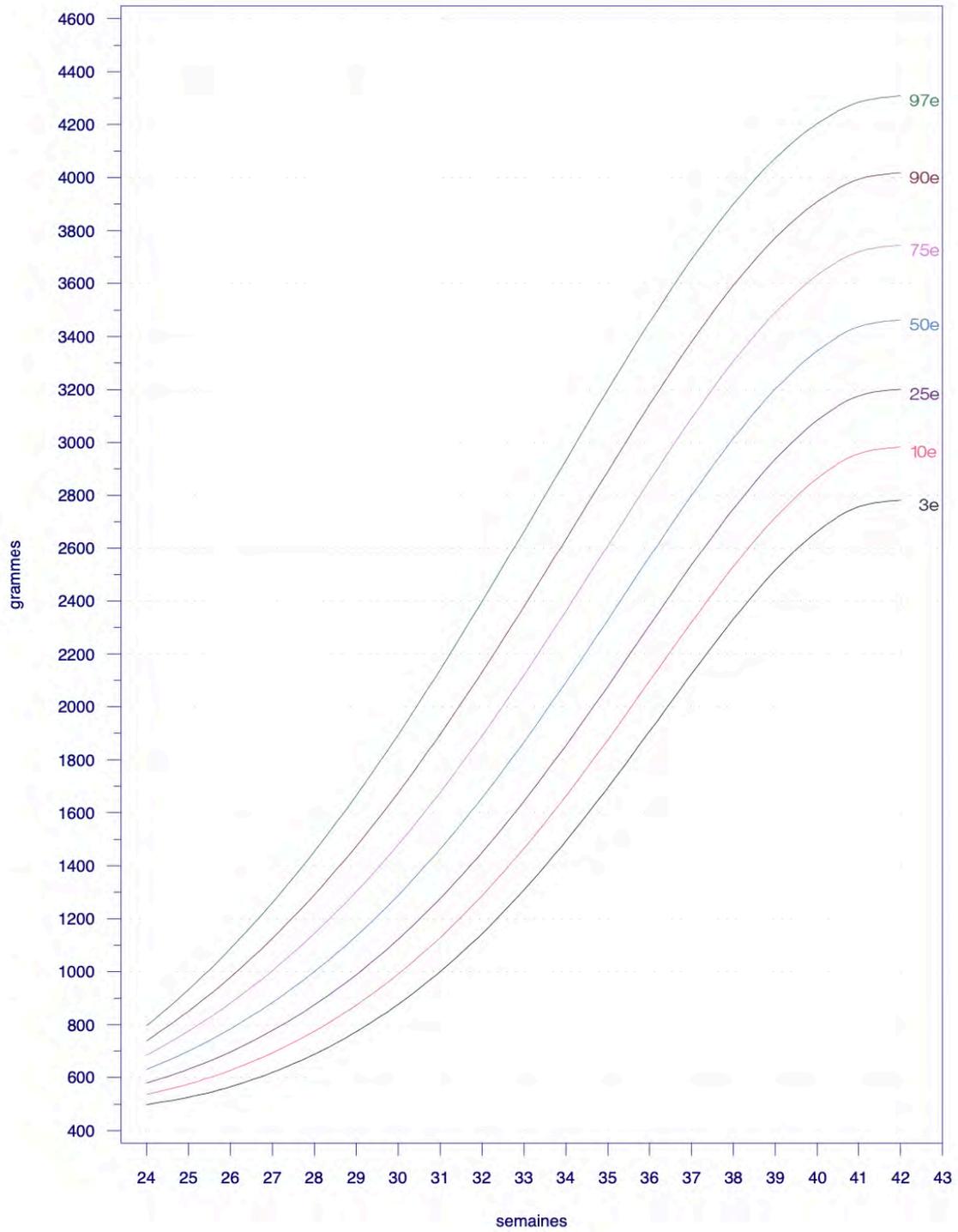
0 = No/Not Present; 1 = Yes/Present for one risk factor; 2 = Yes/Present for both risk factors

Score – Low-risk: ≤ 19 ; Moderate-risk: 20-45; High-risk: 50-56

POIDS DES GARÇONS



POIDS DES FILLES



Fiche conseils à destination des parents

 Votre enfant vient de naître et il est particulièrement à risque d'infection.

La période hivernale est d'autant plus à risque pour lui de contracter un virus respiratoire comme le VRS, et de se compliquer en bronchiolite.



Alors comment diminuer le risque de bronchiolite ?

CHEZ VOUS

 **Lavez-vous les mains** avant de vous occuper de votre enfant

 **Effectuez des lavages de nez réguliers** avec du sérum physiologique, 2 à 3 fois par jour

 Essayez de **maintenir une température autour de 19°C dans sa chambre**, en aérant fréquemment

 Si vous présentez des symptômes respiratoires (toux, écoulement nasal, fièvre), **portez un masque** afin de protéger votre enfant

SI VOUS DEVEZ SORTIR

 **Évitez les lieux publics** où les virus circulent le plus (transports en commun, centres commerciaux)

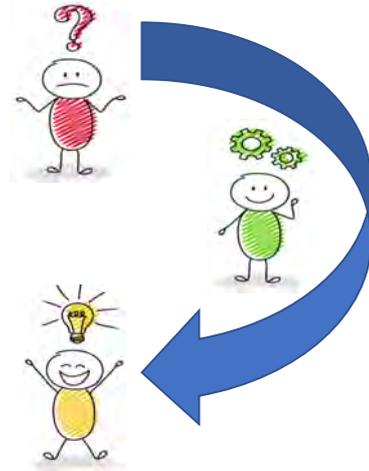
 **Réduisez le nombre de contacts** rapprochés avec votre enfant

EN PRESENCE DE VOTRE ENTOURAGE / D'AUTRES PERSONNES

 **Évitez que vos proches n'embrassent votre enfant** sur le visage et les mains, surtout s'ils sont malades

 **Expliquez bien autour de vous les gestes d'hygiène** si des membres de votre entourage veulent s'occuper de votre enfant.

 **Assurez-vous que personne ne fume** dans la même pièce que votre enfant



A savoir concernant la Bronchiolite aiguë :

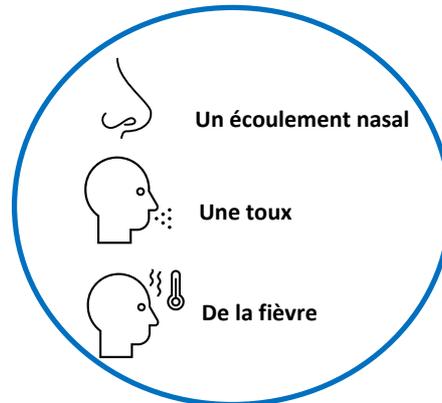


Votre enfant est peut-être atteint par cette maladie.

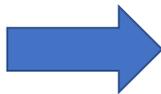
Vérifiez ci-dessous les symptômes présentés par votre enfant, comment le soigner, ainsi que les numéros d'urgence.



Quels sont les symptômes ?



Comment les traiter ?



- Lavez-lui le nez avant chaque prise alimentaire avec du sérum physiologique
- Maintenez une bonne hydratation en fractionnant son alimentation (lui donner plus souvent à boire de plus petites quantités)



Si votre enfant a **beaucoup de fièvre**, de **nombreux épisodes de toux**, qu'il **diminue ses prises alimentaires** ou s'il a **des difficultés à respirer**

→ N'hésitez pas et consultez votre médecin



Appelez directement le 15 si :

- Si votre enfant fait des **pauses respiratoires**
- S'il est très **géné pour respirer**
- S'il **refuse de boire au biberon ou de prendre le sein**
- S'il fait un **malaise**
- S'il devient **bleu autour de la bouche**
- S'il **ne réagit plus**, qu'il dort tout le temps, ou **geint**

Abstract :

Description of a population of patients hospitalized in pediatric intensive care for severe RSV bronchiolitis. Impact of prevention with palivizumab

Bronchiolitis epidemic affects around 30% of infants yearly in France. These newborns will be hospitalized in 2 to 3% of cases, and 10% of them will be admitted to intensive care. Higher-risk newborns may benefit from prevention with palivizumab, a specific antibody targeting RSV, the main virus identified during these epidemics. Indications for this prevention vary according to the different learned societies.

We carried out a retrospective cohort study over two winter seasons between 2018-2019 and 2019-2020, involving 198 children hospitalized in pediatric intensive care for severe bronchiolitis at the Toulouse University Hospital, to describe the hospitalized population in regards of local recommendations for palivizumab.

Respiratory Syncytial Virus bronchiolitis was identified for 73.86% of these patients. They were mostly infants under 3 months of age, with no comorbidity and presented a relative risk of having RSV bronchiolitis of 4 in full-term newborns. Premature infants represented 23.7% of our patients and 5.57% of the population were on palivizumab. Patients with local indication for immunoprophylaxis presented a lower risk of having a RSV bronchiolitis, with an odds ratio of 0.05 (95% CI 0.006-0.44).

Most of newborns hospitalized for severe bronchiolitis are at-term newborns without comorbidities. As immunoprophylaxis with palivizumab cannot be used for the entire population, and in view of the value of prevention for parents, it must be intensified to reduce risk of transmitting the infection.

**Description d'une population de patients hospitalisés en réanimation
pédiatrique pour bronchiolite sévère à VRS.
Impact de la prévention par Palivizumab**

RESUME EN FRANÇAIS :

L'épidémie de bronchiolite touche chaque année environ 30% des nourrissons en France. Certains seront hospitalisés et parfois admis en réanimation. Des nourrissons considérés à risque peuvent bénéficier d'une prévention par palivizumab, un anticorps spécifique ciblant le VRS, principal virus retrouvé au cours de ces épidémies.

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective au cours de deux saisons hivernales, en 2018-2019 et 2019-2020, sur 198 enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique au CHU de Toulouse pour bronchiolite sévère, ce afin de décrire la population hospitalisée eu égard aux recommandations locales actuelles de palivizumab.

Une bronchiolite à VRS était retrouvée chez 73,86% de ces patients. Ces patients étaient majoritairement âgés de moins de 3 mois, sans comorbidités. Les patients prématurés représentaient 23,7% des nourrissons et 5,57% de la population étaient sous palivizumab.

La majorité des nouveau-nés hospitalisés pour bronchiolite grave sont des nouveau-nés à terme sans comorbidités. L'immunoprophylaxie par palivizumab ne pouvant être étendue à la population générale, les conseils de prévention doivent être intensifiés auprès des parents afin de diminuer le risque de transmission de l'infection.

TITRE EN ANGLAIS: Description of a population of patients hospitalized in pediatric intensive care for severe RSV bronchiolitis. Impact of prevention with palivizumab

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée Pédiatrie

MOTS-CLÉS : bronchiolite sévère, virus respiratoire syncytial, prématurité, palivizumab, cardiopathie congénitale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Mélinda BENARD