

## ■ Revues générales

# Pourquoi et comment prévenir les infections à VRS chez les enfants à risque ?

**RÉSUMÉ :** La prévention des infections à virus respiratoire syncytial (VRS) est d'importance fondamentale puisque ce virus représente encore un enjeu important d'un point de vue clinique et de santé publique pour les enfants et notamment les plus fragiles. La pandémie de COVID-19 n'a pas éliminé les épidémies à VRS et il y a des raisons de nature épidémiologique, biologique, économique/sociale et psychologique pour protéger le maximum d'enfants contre le VRS en utilisant l'immunisation passive. Dans cet article sont décrits ces raisons et les enjeux pour promouvoir l'immunisation à la lumière de la littérature récente et particulièrement des recommandations européennes.



### D. DE LUCA

Service de Pédiatrie et Réanimation Néonatale, Hôpital "A. Béclère", GHU PARIS SACLAY, Unité Physiopathologie et Innovation Thérapeutique — INSERM U999-Université PARIS SACLAY.

La prévention des infections à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants pourrait être à tort considérée peu intéressante étant donné que, suite à la pandémie de COVID-19, d'autres virus ont focalisé l'attention publique en 2022. Néanmoins, il existe plusieurs raisons pour ne pas oublier le VRS. De nombreuses données démontrent que ce virus représente encore un enjeu important d'un point de vue clinique et de santé publique pour les enfants, notamment les plus fragiles.

Les raisons pour lesquelles il faut prévenir les infections à VRS chez les enfants sont de nature épidémiologique, biologique, économique/sociale et psychologique.

### ■ Épidémiologie

D'un point de vue épidémiologique, il a été envisagé à un certain moment que les infections à VRS allaient disparaître tant l'écologie virale était dominée par le SARS-CoV-2. On s'est vite rendu à

l'évidence que ce ne serait pas le cas [1]. En effet, le VRS n'a pas disparu et par conséquent les cas de bronchiolite ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) liés à cette infection.

Lors du confinement en 2020, les infections à VRS ont beaucoup diminué, les mesures de confinement et d'hygiène ayant stoppé toute circulation virale. Mais, très rapidement, au printemps 2020, lors de la levée des restrictions, le virus a recommencé à circuler dans plusieurs pays européens avec une augmentation notable du nombre d'infections et donc de bébés infectés [2].

D'un point de vue épidémiologique, le problème est donc bien présent et il ne va pas s'éteindre. Récemment, durant la période d'hiver 2021-2022, de nombreux cas ont été recensés, parfois graves. C'est ainsi que la réanimation néonatale de l'hôpital Antoine Béclère a dû créer des chambres d'isolement à pression négative pour accueillir les enfants ayant une infection à VRS et nécessitant un soutien respiratoire (*fig. 1*).

## Revue générale



**Fig. 1 :** Chambre d'isolement à pression négative dans le service de réanimation néonatale de l'hôpital Antoine Béclère de Clamart. La chambre peut accueillir jusqu'à trois enfants avec infection à VRS ou en tout cas contagieux et nécessitant un soutien respiratoire avec des ventilateurs équipés de filtres HEPA. Toutes les techniques de soutien respiratoire (non invasives et invasives) sont disponibles. Des mesures barrières strictes sont appliquées et le personnel non médical dédié à cette chambre ne s'occupe pas d'autres enfants.

### Biologie

Il existe une forte mobilisation concernant la recherche sur le VRS et notamment le développement d'un vaccin, ce dernier étant considéré comme une priorité par l'Organisation mondiale de la santé [3]. Plusieurs vaccins sont en cours de développement mais, pour l'heure, aucun n'est utilisable en routine. La vaccination maternelle pour protéger le fœtus est également en cours d'étude. En comparaison, le développement et la distribution rapide des vaccins contre le SARS-CoV-2 semblent un miracle.

Il est en effet important de rappeler qu'il n'existe pas aujourd'hui de vaccin disponible ni de thérapie spécifique contre les infections à VRS [4], ce qui pose des soucis, notamment dans les formes graves ou chez les enfants à plus haut risque. Seuls des soins de réanimation peuvent être proposés dans ces formes afin de soutenir les fonctions vitales dans l'attente que l'infection soit éteinte par le système immunitaire. De ce fait, nous avons un intérêt primordial à protéger les enfants, notamment à plus haut risque.

Des données démontrent que l'administration d'anticorps aux enfants à haut risque réduit la possibilité que ces enfants soient infectés par le VRS, puisque le taux d'anticorps anti-VRS des enfants avec bronchiolite est deux à quatre fois plus faible que chez ceux du même âge qui ne sont pas malades [5-8]. Ces données ont été recueillies et accumulées à partir des années 1980 dans plusieurs études biologiques sur les anticorps contre le VRS. La plausibilité biologique de l'immunisation contre le VRS repose aussi sur le fait que, nor-

malement, le transfert des anticorps se produit surtout vers la fin de la grossesse de la mère vers le fœtus. Il s'agit donc d'un transfert dépendant et proportionnel à l'âge gestationnel et au poids : les enfants prématurés ne bénéficient pas du transfert d'anticorps et ont une immunité moins efficace dans ses autres composantes, particulièrement l'immunité cellulaire [9].

Pour résumer, les enfants nés prématurément ne sont pas protégés par les anticorps maternels anti-VRS et ont en général une immunité plus faible, ce qui les classe dans le groupe à très haut risque pour l'infection à VRS. Cela est non seulement vrai pour les grands prématurés, mais également pour les enfants nés près du terme (soit à 34-35-36 semaines d'âge gestationnel).

Si on utilise les données des registres italien et canadien des infections à VRS pour comparer les enfants qui ont reçu une prophylaxie avec des anticorps anti-VRS à ceux qui n'en ont pas reçue, on se rend compte que les enfants n'ayant pas reçu de prophylaxie ont un taux total d'hospitalisation environ deux fois plus élevé (*tableau 1*) [10].

### Économie et sociologie

Des raisons économiques et sociales plaident pour une prévention des infections à VRS avec des anticorps spéci-

	Hospitalisation due aux infections à VRS	Hospitalisation due au VRS par âge gestationnel	
		33-34 SA	35 SA
<b>Registre PICNIC (Canada) + Registre IBC (Italie)</b> <b>Enfants sans prophylaxie</b>	62/1 953 (3,17 %)	3,12 %	2,90 %
<b>Registre PICNIC (Canada) + Registre IBC (Italie)</b> <b>Enfants avec prophylaxie</b>	32/1 937 (1,65 %)	2 %	0,73 %
<b>% de réduction</b>	-48 %	-36 %	-74 %

**Tableau 1 :** Réduction des hospitalisations dues aux VRS chez les enfants prématurés nés près du terme. Données issues de la comparaison de cohortes canadienne et italienne (adapté de [10]).

figes : il suffit de regarder les données des enfants prématurés sans ou avec une dysplasie bronchopulmonaire. Ces derniers sont sujets à beaucoup plus d'hospitalisations et d'admissions en réanimation néonatale, ce qui a un coût économique important. En effet, un séjour d'une journée au sein du service de réanimation néonatale coûte plusieurs milliers d'euros.

Par ailleurs, l'hospitalisation d'un enfant à également un coût social étant donné que les parents doivent s'occuper de lui et, par conséquent, ne peuvent pas aller travailler. Le coût psychologique n'est pas des moindres du fait de la lourdeur de la prise en charge de ces enfants. Les enfants admis en réanimation néonatale ont besoin de davantage d'oxygène, de ventilation mécanique et de gestes invasifs. Cette prise en charge augmente le risque de complications (et notamment de surinfections), avec également une augmentation significative de la mortalité en cas d'infection à VRS [11]. Ces coûts économiques et sociaux sont encore amplifiés car les enfants qui ont eu une infection à VRS ont plus de sifflements et de symptomatologie respiratoire durant la première année de vie, et même, parfois, dans certaines études, jusqu'à 6 ans [12, 13].

De ce fait, les conséquences d'une infection à VRS peuvent aller bien au-delà de la période de bronchiolite. Cela peut engendrer le besoin de consulter plusieurs fois, de recevoir des soins effectués par les parents (nécessité de temps dédié à cela), l'exigence de prendre des médicaments avec encore un autre coût.

Avec toutes ces données, on pourrait s'imaginer que tout le monde est bien protégé par l'immunisation contre le VRS, cependant, cela ne semble pas encore être le cas à l'heure actuelle. En Angleterre, seulement 34 % des enfants sont protégés correctement grâce à l'immunisation contre le VRS [14] et nous n'avons aucune raison de penser que cela est différent pour les autres pays

européens. Il y a une tendance à sous-estimer le problème et à raisonner uniquement en termes de "coût" focalisé sur le prix des anticorps ou à se préoccuper de la douleur produite par l'injection intramusculaire sans la mettre en rapport avec les bénéfices qui sont bien plus importants.

Les infections à VRS peuvent également avoir des conséquences catastrophiques pour l'organisation de l'offre de soins pédiatriques et notamment de réanimation néonatale. En effet, pendant la période hivernale (lors du pic épidémique de VRS), les enfants ayant une bronchiolite sévère à VRS sont hospitalisés en réanimation néonatale ou pédiatrique puisqu'ils ont besoin d'un soutien vital (ventilation en pression positive continue, ventilation non invasive ou rarement ventilation invasive). Les places de réanimation néonatale et pédiatrique sont des structures de haute technologie avec un *ratio* patients/infirmiers figé et souvent en nombre insuffisant, particulièrement dans certaines zones. Ces structures doivent aussi prendre en charge des nouveau-nés (prématurés ou à terme) et nourrissons à risque immédiat de vie pour d'autres raisons tout au long de

## POINTS FORTS

- Les épidémies à VRS existent toujours et ne seront pas éliminées.
- Il y a un fort rationnel biologique pour protéger les enfants avec des anticorps anti-VRS dans l'attente d'un vaccin ou de médicaments antiviraux.
- Les infections graves à VRS peuvent toucher tous les nourrissons, elles représentent un danger vital et un vrai problème de santé publique puisque les places de réanimation néonatale/pédiatrique ne sont pas nombreuses.
- Le coût économique de la prise en charge de ces enfants dépasse le coût de l'immunisation contre le VRS.
- Le coût psychologique de l'infection n'est pas des moindres du fait de la lourdeur potentielle de la prise en charge de ces enfants.

l'année et sont à considérer précieusement [15]. L'afflux de patients durant le pic épidémique représente donc une tension très importante pour ces structures. En effet, il est difficile d'absorber toutes les demandes d'hospitalisation durant cette période, étant donné le manque de places induit, notamment, par un déficit en personnel, qui représente l'un des coûts les plus importants au sein d'un service de réanimation néonatale. Ce phénomène a été observé aussi bien en France que dans d'autres pays occidentaux.

Pour toutes ces raisons, il serait moins onéreux de protéger tous les enfants avec des anticorps contre le VRS que de leur garantir des hospitalisations au sein d'un service de réanimation (sans compter les raisons épidémiologiques et biologiques). Même si l'immunisation contre le VRS engendre la douleur d'une piqûre, cette dernière est préférable à la détresse de l'enfant qui requiert un soutien respiratoire, des procédures invasives et qui risque de ne pas recevoir les soins adaptés par manque de place à proximité. Cette situation, au-delà du coût économique, entraîne évidemment une souffrance morale et psychologique des parents et des soignants.

## Revue générale

### Prévenir l'infection à VRS : les recommandations européennes

Aujourd'hui, nous disposons d'un anticorps monoclonal contre les antigènes de surface du VRS, le palivizumab. Il s'agit d'un anticorps très efficace et son usage démontre une réduction des complications à court et à long terme au-delà des premières années de vie. Il s'agit d'un anticorps sûr, dont l'absence d'effets secondaires majeurs a été démontrée par un usage sur de nombreuses années.

Le palivizumab représente l'unique thérapeutique disponible aujourd'hui pour avoir un impact sur les infections à VRS et il a été malheureusement un peu "oublié" avec la sous-estimation des problématiques liées à ces infections. Son unique point de faiblesse est la nécessité d'être injecté tous les mois en période épidémique (pendant l'hiver), mais il faut mettre cela en balance avec les risques majeurs que l'on vient de citer.

Les recommandations sur l'usage du palivizumab sont différentes d'un pays à l'autre, ce qui est partiellement compréhensible pour des raisons sociales et climatiques qui impactent sur la diffusion du VRS. Néanmoins, il est important de souligner qu'il serait préférable à minima de respecter un principe de précaution et de protéger les groupes d'enfants les plus à risque, c'est-à-dire les prématurés, indépendamment de leur âge gestationnel. Pour ces derniers, il ne devrait pas y avoir de discussion sur l'impossibilité et/ou la nécessité de les protéger.

Des recommandations européennes basées sur des preuves sont disponibles (publiées en 2020) [16]. Toute la littérature a été analysée, avec une méthodologie stricte, par un panel d'experts européens qui a formellement recommandé, avec un niveau de preuve élevé, l'usage du palivizumab pour tous les enfants jusqu'à 31 semaines d'âge gestationnel, et 32 à 36 semaines pour ceux à risque élevé. L'évaluation du risque

sera réalisée à l'aide d'un score prenant en considération les conditions locales. De même, les recommandations européennes proposent la protection contre le VRS pour tous les enfants avec dysplasie bronchopulmonaire ou maladie cardiaque congénitale pendant la première et la deuxième année de vie [16].

En revanche, le niveau de preuve est un peu plus faible pour recommander la protection d'autres catégories d'enfants habituellement considérés à risque, c'est-à-dire les enfants avec syndrome de Down, fibrose kystique, immunodéficiences, autres maladies pulmonaires chroniques ou neuromusculaires [16]. Cela ne veut pas dire que le palivizumab n'est pas utile ou moins sûr dans ces populations, mais il s'agit de conditions plus rares que la prématurité ou la dysplasie bronchopulmonaire et par conséquent moins de bébés concernés et donc d'études suffisamment puissantes pour démontrer les bénéfices avec un niveau de preuve élevé. Néanmoins, la relative rareté de ces pathologies ne doit pas conduire à sous-estimer le risque de l'infection à VRS, logiquement plus sévère chez ces enfants porteurs de maladies chroniques.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. DI MATTIA G, NENNA R, MANCINO E *et al.* During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? *Pediatr Pulmonol*, 2021;56:3106-3109.
2. NOBLE M, KHAN RA, WALKER B *et al.* Respiratory syncytial virus-associated hospitalisation in children aged ≤5 years: a scoping review of literature from 2009 to 2021. *ERJ Open Res*, 2022;8:00593-2021. doi: 10.1183/23120541.00593-2021
3. [www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-17.11](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-17.11)
4. VILLAFANA T, FALLOON J, GRIFFIN MP *et al.* Passive and active immunization against respiratory syncytial virus for the young and old. *Expert Rev Vaccines*, 2017;16:1-13.
5. OGLIVIE MM, VATHENEN AS, RADFORD M *et al.* Maternal antibody and respiratory syncytial virus infection in infancy. *J Med Virol*, 1981;7:263-271.
6. GLEZEN WP, PAREDES A, ALLISON JE *et al.* Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income

- families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr*, 1981;98:708-715.
7. ROCA A, ABACASSAMO F, LOSCERTALES MP *et al.* Prevalence of respiratory syncytial virus IgG antibodies in infants living in a rural area of Mozambique. *J Med Virol*, 2002;67:616-623.
8. PIEDRA PA, JEWELL AM, CRON SG *et al.* Correlates of immunity to respiratory syncytial virus (RSV) associated-hospitalization: establishment of minimum protective threshold levels of serum neutralizing antibodies. *Vaccine*, 2003;21:3479-3482.
9. OKOKO JB, WESUMPERUMA HL, HART CA. The influence of prematurity and low birthweight on transplacental antibody transfer in a rural West African population. *Trop Med Int Health*, 2001;6:529-534.
10. MANZONI P, PAES B, LANCTOT KL *et al.* Outcomes of infants receiving palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada and Italy: an international, prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*, 2017;36:2-8.
11. RESCH B, KURATH S, MANZONI P. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Open Microbiol J*, 2011;5:135-143.
12. BLANKEN MO, ROVERS MM, MOLENAAR JM *et al.*; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*, 2013;368:1791-1799.
13. MOCHIZUKI H, KUSUDA S, OKADA K *et al.* Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma. Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing. Six-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017;196:29-38.
14. ZYLBERSZTEJN A, ALMOSSAWI O, GUDKA N *et al.* Access to palivizumab among children at high risk of respiratory syncytial virus complications in English hospitals. *Br J Clin Pharmacol*, 2022;88:1246-1257.
15. DE LUCA D. Managing neonates with respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020;4:e8.
16. LUNA MS, MANZONI P, PAES B *et al.* Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev*, 2020;33:35-44.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant, speaker et récipiendaire de research grants – CHIESI Farmaceutici. Speaker pour GETINGE, ABBVIE et AstraZeneca.