



HAL
open science

La bronchiolite à virus respiratoire syncytial et son traitement : vers une nouvelle prise en charge des sujets à risque

Estelle Blanchard

► To cite this version:

Estelle Blanchard. La bronchiolite à virus respiratoire syncytial et son traitement : vers une nouvelle prise en charge des sujets à risque . Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01366738

HAL Id: dumas-01366738

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01366738>

Submitted on 15 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1^{er} exemplaire



Université Joseph Fourier
Faculté de pharmacie de Grenoble
Domaine de la Merci – La Tronche

Année : 2000

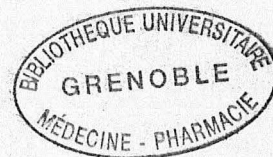
N° D'ordre : 7030

**LA BRONCHIOLITE A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL
ET SON TRAITEMENT
VERS UNE NOUVELLE PRISE EN CHARGE DES
SUJETS A RISQUE**

Thèse
Présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie
Diplôme d'état

BLANCHARD Estelle

[Données à caractère personnel]



Thèse soutenue publiquement le 12 septembre 2000 devant le jury composé de

Monsieur le professeur C. PISON

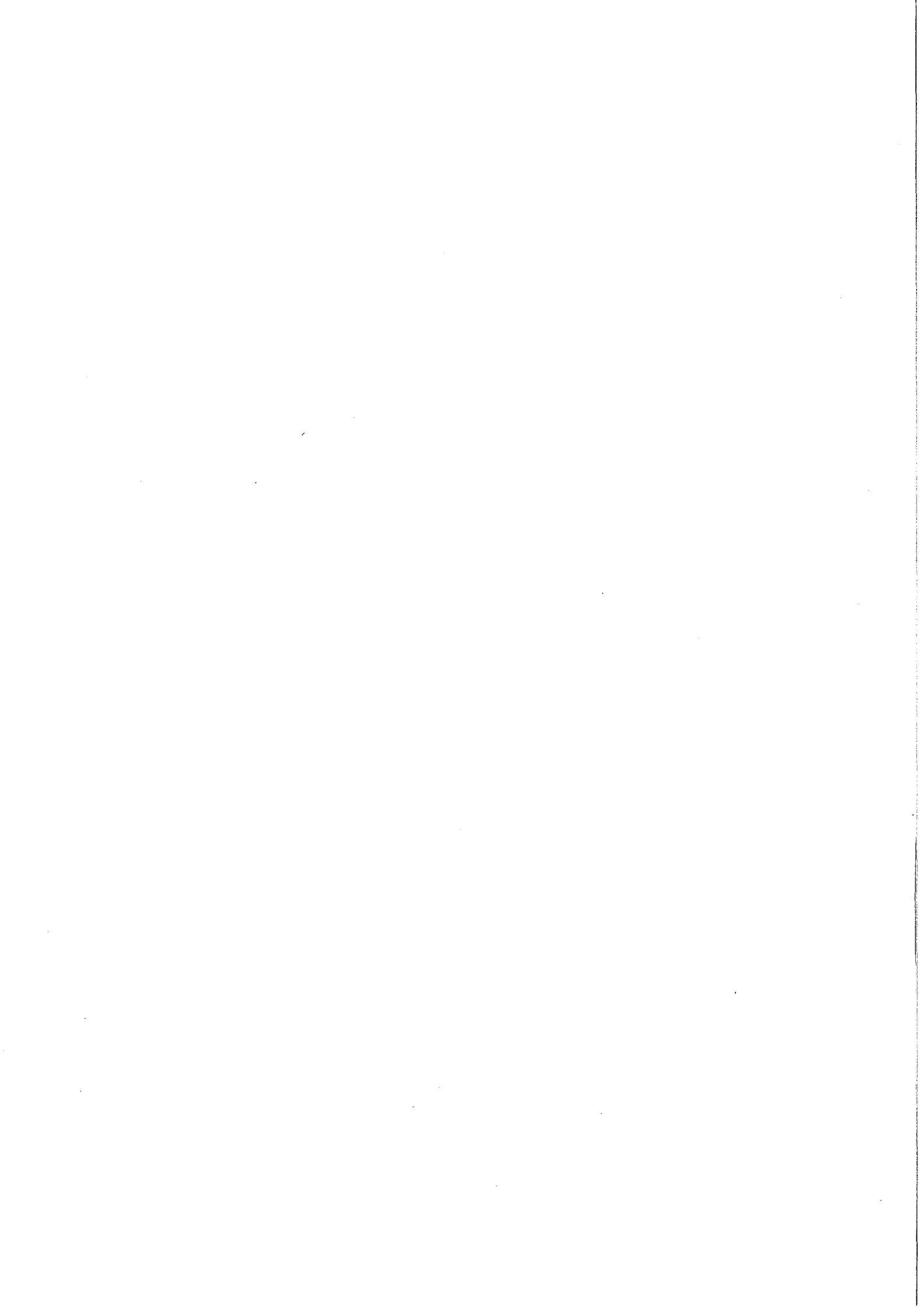
UFR de Médecine Grenoble
Président du jury

Monsieur le professeur E. DROUET

UFR de Pharmacie Grenoble
Directeur de thèse

Madame F. COZZO

Docteur en pharmacie



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38760 LA TRONCHE

Doyen de la faculté : M. Le Professeur **P. DEMENGE**
Vice Doyen : M. le Professeur **J. CALOP**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
RIBUOT	Christophe	Physiologie/Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté
Vice-Doyen
Assesseurs

M. le Professeur J. L. DEBRU
M. le Professeur J. P. CHIROSSEL
M. le Professeur J. LEBEAU
M. le Professeur J.P. ROMANET
M. le Professeur B. SELE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMBLARD	Pierre	Dermato. Vénérologie	HOMMEL	Marc	Neurologie.
MBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie et Mycol.	HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro-Entérol.
BACHELOT	Ivan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	JOUK	Pierre-Simon	Biologie du Dévelop. et de la reproduction.
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique Méd.	JUVIN	Robert	Rhumatologie
BARGE	Michel	Neurochirurgie	LAVIEILLE	Jean-Pierre	O.R.L.
BARRET	Luc	Médecine Légale	LE BAS	François	Biophys. et Trait. de l'Image.
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et Imag. Méd.	LEBEAU	Jacques	Stomat. et Chirurgie Maxillo- Faciale
BEANI	J.-Claude	Dermatologie, Vénérologie	LEROUX	Dominique	Génétique
BENABID	Al.-Louis	Biophys. et Trait. de l'image	LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BENSA	J. Claude	Immunologie	LEVERVE	Xavier	Thérapeutique
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique	LEVY	Patrick	Physiologie
BESSARD	Germain	Pharma. Fondamentale	LUNARDI	Joël	Biochimie et Bio. Molécul.
BLIN	Dominique	Chir. Thor. et Cardio Vascul.	MACHECOURT	Jacques	Cardio. et Maladie Vascul.
BOLLA	Michel	Radiothérapie	MAGNE	Jean-Luc	Chir. Vasculaire
BOST	Michel	Pédiatrie	MALLION	J. Michel	Méd. du Trav. et Risques Prof.
BOUCHARLAT	Jacques	Pédo Psychiatrie	MASSOT	Christian	Médecine Interne
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes	MERLOZ	Philippe	Chir. Ortho. et Traumatol.
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MOREL	Françoise	Bioch. et Biol. Moléculaire
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et Cyto. Pathol.	MICOUUD	Max	Maladies Infect. et Trop.
BRICHON	P.Yves	Chir. Thor. et Cardio.Vasc.	MOUILLON	Michel	Ophthalmologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique	MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
CARPENTIER	Patrick	Méd. Interne	MOUTET	François	Chir. Plast. Reconst. et Esth.
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie	PASQUIER	Basile	Anat. et Cyto. Pathol.
CHAMBAZ	Edmond	Biologie Cellulaire	PASSAGIA	J.-Guy	Anatomie.
CHARACHON	Robert	O.R.L.	PAYEN de LA		
CHIROSSEL	J. Paul	Anatomie	GARANDERIE	J. François	Anesthésiologie
CINQUIN	Philippe	Biostatistique et Inf. Méd.	PELLAT	Jacques	Neurologie
COLOMB	Maurice	Immunologie	PHELIP	Xavier	Rhumatologie
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	PISON	Christophe	Pneumologie
COULOMB	Max	Radiologie et Imagerie Méd.	POLACK	Benoît	Hématologie
COUZET	Guy	Radiologie et Imagerie Méd.	POLLAK	Pierre	Neurologie
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	PONS	Jean-Claude	Gynécologie et Obstétrique
DE GAUDEMARIS	Régis	Méd. du Trav. et des risques professionnels.	RAMBAUD	Pierre	Pédiatrie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistique et Inf. Méd	RAMBEAUD	J. Jacques	Urologie
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie	RAPHAEL	Bernard	Stomato. et Chirurgie Maxillo-faciale
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	REYT	Emile	O.R.L.
DYON	J. François	Chirurgie Infantile	ROMANET	J. Paul	Ophthalmologie
FAGRET	Daniel	Bioph et Trait. Image	SARAGAGLIA	Dominique	Chir. Orthopédique et Traumatologique
FAURE	Claude	Anatomie	SCHAERER	René	Cancérologie
FAVROT	Marie C.	Cancérologie CLB Lyon	SEIGNEURIN	Daniel	Histo.embryo. cytogénét. Reproduction
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie	SEIGNEURIN	J. Marie	Bactério-Viro - Hygiène.
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro-Entéro.	SELE	Bernard	Biologie du Développement et de la Reproduction
FRANCOIS	Alain	Médecine. Interne	SOTTO	J. Jacques	Hématologie et Transfusion
FRANCOIS	Patrice	Épidém., Écon. de la Sant. et Prévention.	STAHL	J. Paul	Maladies Infect. et Trop.
GARNIER	Philippe	Pédiatrie	VANZETTO	Gérald	Clin./Urgences Cardio.
GIRARDET	Pierre	Anesthé. et Réa. Chir.	VIALTEL	Paul	Néphrologie
GOULLIER-FLEURET	Andrée	Parasitologie et Mycologie	VROUSOS	Constantin	Radiothérapie
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire	VUILLEZ	J.-Philippe	Biophys./Méd. Nucléaire
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale	ZARSKI	J. Pierre	Hépto-Gastro-Entérol.
HADJIAN	A.-Jean	Biochimie et biol. Mol			
HALIMI	Serge	Nutrition			

Remerciements

Je remercie le professeur E. Drouet d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse et pour la qualité de son enseignement.

Je remercie le professeur C. Pison d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci à Yves Sion pour toute l'aide qu'il m'a apporté, pour son écoute et sa disponibilité.

Je remercie Frédérique Cozzo d'avoir accepté de juger cette thèse et pour l'enthousiasme qu'elle a exprimé.

Merci à Sylvanna pour les heures passées devant son écran en essayant de me relire.

Merci à Valérie pour tous nos moments de complicité lors de notre année de concours et pour son aide si précieuse.

A Fabien pour ta présence à mes côtés, ta patience et ton optimisme.

Merci à toute ma famille.

Je remercie du fond du cœur ma mère pour sa présence, ses encouragements, pour tous nos moments privilégiés.

Je remercie mon père pour son soutien.

Merci à mes frères pour leurs encouragements.

Merci à ma grande sœur adorée pour ses lettres de soutien et ce malgré la distance.

Merci à tous mes amis...

LA BRONCHIOLITE A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL ET SON TRAITEMENT VERS UNE NOUVELLE PRISE EN CHARGE DES SUJETS A RISQUE

INTRODUCTION.....	8
1. EPIDEMIOLOGIE.....	9
1.1. Quelques chiffres.....	10
1.2. Grandes caractéristiques des épidémies.....	11
1.3. Propagation.....	12
1.4. Facteurs favorisants.....	13
1.5. Mortalité.....	14
1.6. Surveillance nationale du VRS.....	14
2. LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL, VRS.....	16
2.1. Historique et classification.....	17
2.2. L'agent infectieux.....	17
➤ Morphologie et ultrastructure.....	17
➤ Composition chimique du virion.....	18
➤ Propriétés physiques et résistance.....	20
2.3. La multiplication.....	20
➤ Le cycle de réplication.....	20
➤ Effets cytopathogènes.....	21
2.4. Propriétés antigéniques et antigènes.....	21
2.5. Pathologie et immunité.....	21
➤ Cheminement du virus dans l'organisme.....	21
➤ Réponse immunitaire	22
2.6. Diagnostic de l'infection à VRS.....	23
➤ Diagnostic clinique.....	23
➤ Diagnostic différentiel.....	24
➤ Diagnostic biologique.....	25
3. LA BRONCHIOLITE AIGUE DU VRS DU NOURRISSON.....	27
3.1. Définition.....	28
3.2. Physiopathologie.....	28

3.3. Clinique.....	30
3.4. Les examens complémentaires.....	33
3.5. Réinfection, complication de l'infection.....	34
4. THERAPEUTIQUE.....	36
4.1. Traitement symptomatique.....	39
4.1.1. L'oxygénothérapie.....	39
4.1.2. L'inhalation et la ventilation assistée en cas d'insuffisance respiratoire grave.....	39
4.1.3. Assistance nutritionnelle.....	39
4.1.4. Humidification de l'air ambiant.....	39
4.1.5. Hydratation	39
4.1.6. Maintien d'une bonne perméabilité nasale.....	40
4.1.7. La kinésithérapie respiratoire.....	42
4.2. Traitement médicamenteux autre que la voie inhalée.....	45
4.2.1. Les antipyrétiques.....	45
4.2.2. Les mucofluidifiants.....	45
4.2.3. L'antibiothérapie.....	46
4.2.4. Les bronchodilatateurs.....	46
4.2.5. La corticothérapie.....	47
4.3. Le traitement par voie inhalée : l'aérosolthérapie.....	49
4.3.1. Généralités.....	49
➤ La voie inhalée.....	51
➤ La nébulisation	51
4.3.2. Principes généraux : définition, caractéristiques, appareillage... d'un aérosol médicamenteux.....	52
➤ Définition.....	52
➤ Caractéristiques.....	52
➤ Les mécanismes de dépôt.....	56
➤ Facteurs influençant le devenir des particules dans l'organisme.....	59
➤ Les appareils de nébulisation.....	60
✓ Les générateurs d'aérosols pneumatiques.....	60
◆ Principe de fonctionnement.....	60
◆ Caractéristiques de l'aérosol produit par nébulisation pneumatique et de l'appareillage.....	65
◆ Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosols pneumatiques.....	66
✓ Les générateurs d'aérosols ultrasoniques.....	67
◆ Principe de fonctionnement.....	67
◆ Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosols ultrasoniques.....	74
➤ Choix de l'appareil et du petit matériel.....	74
4.3.3. Les produits nébulisés dans le cadre d'une bronchiolite chez un nourrisson.....	78
➤ L'humidification.....	78
➤ Les fluidifiants bronchiques.....	79
➤ Les bronchodilatateurs.....	80
➤ Les corticoïdes nébulisés.....	83
➤ La ribavirine (virazole®).....	86

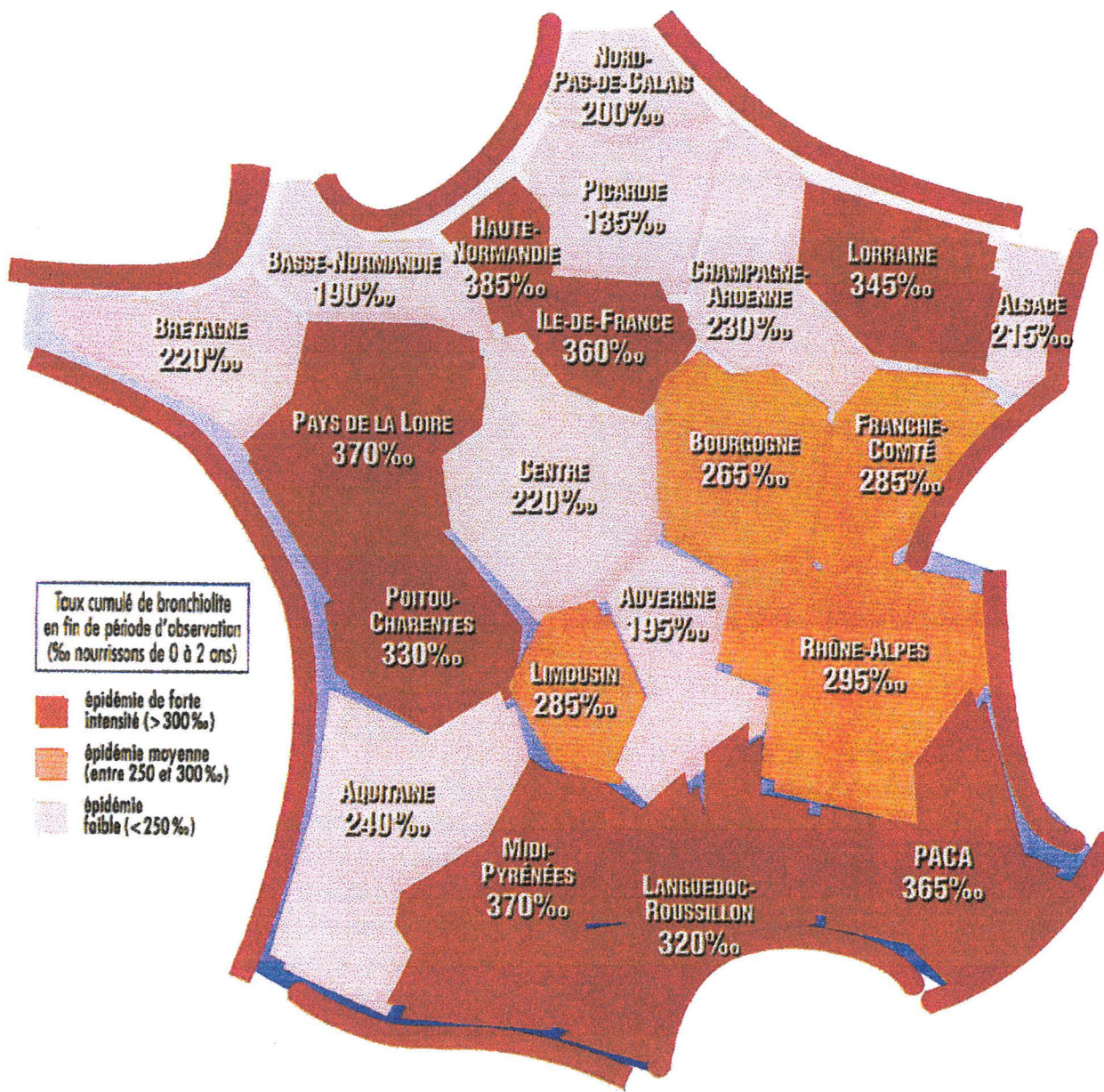
4.3.4.	Aspects administratifs.....	88
>	L'homologation et le marquage CE.....	88
>	La prescription.....	88
>	La prise en charge et remboursement.....	89
4.3.5.	Aspects pratiques : conseils aux patients.....	91
>	Montage du dispositif de nébulisation.....	91
>	Préparation de la solution à nébuliser.....	95
>	L'inhalation.....	95
>	Nettoyage, entretien et désinfection des nébuliseurs et petits accessoires.....	96
4.4.	La recherche.....	97
5.	ESSAIS VACCINAUX.....	99
5.1.	Immunisation Active.....	100
5.1.1.	Vaccins inactivés.....	100
5.1.2.	Vaccins vivants atténués.....	101
5.1.3.	Vaccins sous unitaires.....	102
5.1.4.	Adjuvants vaccinaux et systèmes de délivrance.....	104
5.1.5.	Vaccination des femmes enceintes.....	105
5.2.	Immunisation passive.....	106
5.2.1.	Les Immunoglobulines humaines polyclonales.....	106
>	Les immunoglobulines (Ig) intraveineuses standards.....	106
>	Les Ig intraveineuses enrichies en anticorps anti-VRS : Ig VRS ou RSVIG.....	106
5.2.2.	Les anticorps monoclonaux.....	109
>	Traitement par voie parentérale.....	109
>	Traitement par voie nasale.....	112
6.	LA PREVENTION – l'organisation des soins.....	114
6.1.	Les réalités épidémiques.....	115
6.1.1.	La bronchiolite : une infection nosocomiale virale.....	116
6.1.2.	L'intolérance et le dysfonctionnement hospitalier.....	116
6.1.3.	Les possibilités d'adaptation de l'hôpital.....	118
6.2.	L'avenir ?.....	121
	CONCLUSION.....	122
	BIBLIOGRAPHIE.....	123
	ANNEXE.....	131

Introduction

Pour le stage hospitalier entrant dans le cadre de la 5^{ème} année des études de pharmacie, je fus accueillie dans le service de réanimation et de médecine néonatale à l'hôpital de Grenoble. Arriva dans le service, un nourrisson d'à peine 1 mois qui respirait avec difficulté. Une bronchiolite à VRS fut diagnostiquée. J'apprit que le VRS était le virus respiratoire syncytial. La bronchiolite à VRS est une préoccupation saisonnière majeure chez les jeunes nourrissons. Le VRS est responsable de plus de 70 % des bronchiolites aiguës virales du nourrisson. Ce virus sévit par épidémies d'octobre à mars, avec une période de prédilection de mi-octobre à fin janvier. Ces épidémies sont responsables d'un grand nombre de consultations et d'hospitalisations, et malgré les progrès thérapeutiques actuels, le pédiatre reste toujours aussi démuni lorsqu'il s'agit de prescrire un traitement médicamenteux à son petit patient.

Après l'étude de l'épidémiologie, du virus, de la clinique de la bronchiolite, un point sur le diagnostic, nous passerons en revue les différents traitements de cette pathologie avec, entre autre, l'aérosolthérapie dont la bonne utilisation conditionne la réussite du traitement. Devant la progression de cette maladie et les difficultés thérapeutiques, la recherche s'oriente également vers la mise au point de vaccins. Nous ferons le point sur les études actuelles et sur les moyens de prévention de l'extension de l'épidémie.

1. EPIDEMIOLOGIE



Source : GRIMFELD A. Les bronchiolites aiguës du nourrisson. Actualités pharmaceutiques. 1998. 369 : 11-13

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus mondialement répandu. L'infection à VRS est épidémique. En zone tempérée, elle survient par épidémies hivernales annuelles et inéluctables. Les premiers cas apparaissent souvent en octobre. L'épidémie s'étend sur 3 à 5 mois, elle atteint son maximum en décembre et s'achève en février au moment où apparaissent les épidémies de grippe.

1.1. Quelques chiffres (33, 96, 98, 99)

Aux Etats Unis, le VRS est la cause la plus commune d'infection respiratoire sévère. Ce sont, chaque année, 100 000 hospitalisations qui coûtent 300 millions de dollars. En France, les chiffres parlent d'eux-mêmes : du 15 octobre 1997 au 24 février 1998, 4 671 000 nourrissons ont été victimes de bronchiolite, soit 31% des 0 à 2 ans.(Bronchoservice Théraplix)

	1992/1993	1993/1994	1994/1995	1995/1996	1996/1997
Consultations Nombre	3859	5099	7710	7485	8458
Variation sur 1 an en %		32	51	-3	+13
Variation depuis 92/93 en %		32	100	94	119
Hospitalisations Nombre	1422	1789	2421	2332	2410
Variation sur 1 an en %		26	35	-4	3
Variation depuis 92/93 en %		26	70	64	69

Fig. 1 : Evolution des épidémies de bronchiolites de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP) de 1992/1993 à 1996/1997 (pour 14 semaines de surveillance) (96)

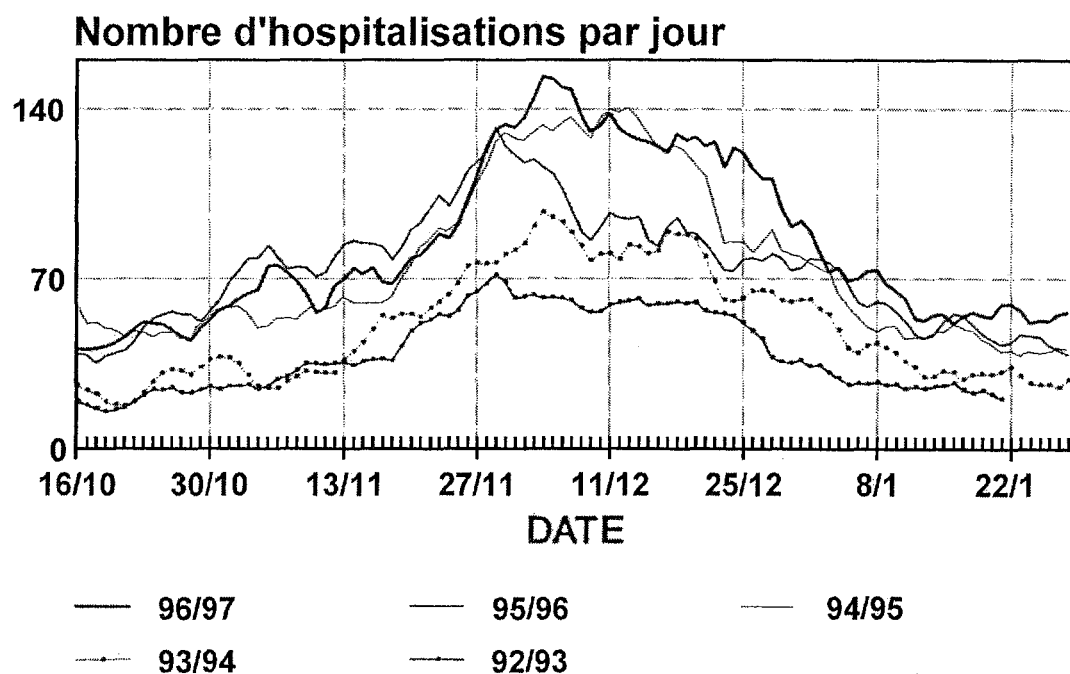


Fig. 2 : Evolution des épidémies de bronchiolites de l'APHP de 1992-93 à 1996-97 : consultations d'urgence (96).

1.2. Grandes caractéristiques des épidémies (45, 98, 99)

L'infection intéresse surtout les nourrissons et les jeunes enfants :

- 69% des nourrissons ont été infectés avant 12 mois
- 82% des jeunes enfants ont été infectés avant 24 mois (Glezen, 1986)

Chez l'adulte, les manifestations à VRS sont rares (4,8%)

Grâce à une large étude multicentrique française de surveillance épidémiologique de la bronchiolite du nourrisson de moins de 2 ans (45), réalisée du 1^{er} octobre 1992 au 30 mars 1993, sous l'égide du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie, nous avons pu déduire les grandes caractéristiques de l'épidémie.

L'âge moyen des nourrissons étudiés était de 213 jours soit 7,1 mois. La distribution des cas selon l'âge montre un pic entre 1 et 3 mois et une prédominance des petits nourrissons (53,2% avaient moins de 6 mois). L'âge moyen des enfants hospitalisés était de 6,4 mois.

Le sex-ratio ne présente pas de variations significatives au cours de l'épidémie. Toutefois, la proportion de garçons était de 58,7%. Il n'a pas été décelé de différence dans l'infection à VRS selon la race.

Le pic de l'épidémie est survenu pendant les mois de décembre et de janvier. Ce pic a varié selon les centres ; décembre pour les centres du Nord et de l'Ile de France et janvier pour les centres du Sud. L'activité a augmenté lentement entre mi-octobre et mi-novembre, puis, plus rapidement, ensuite pour culminer vers le 1^{er} décembre. Selon une autre étude épidémiologique réalisée au cours de l'épidémie 1996/1997, chaque pédiatre de ville voit en moyenne 2,3 nourrissons atteints de bronchiolite par semaine. La répartition de l'activité selon les jours de la semaine a présenté une hétérogénéité significative, tant en consultation qu'en hospitalisation ; un pic de consultation a été enregistré les dimanches (+ 23,2 % par

rapport à la moyenne des autres jours), un pic d'hospitalisation a été enregistré les jeudis (+ 21,6 % par rapport à la moyenne des autres jours). La répartition horaire des consultations a montré sur l'ensemble de la période un maximum d'activité entre 10 et 11 heures ; puis une activité plus stable entre 12 et 20 heures, un minimum entre minuit et 7 heures.

La prévalence de sous types de VRS a été étudiée pendant 8 épidémies consécutives de 1982 à 1990 (14). Un total de 374 souches de VRS a été isolé : 142 étaient du type A et 232 du type B. Le sous type A prédominait pendant l'hiver 1987/1988 et le sous type B pendant les hivers.

1983/1984, 1984/1985 et 1989/1990.

Certains indices de sévérité clinique tels que le degré de détresse respiratoire, la durée de l'hospitalisation et les niveaux de saturation en oxygène étaient corrélés avec les infections dues au sous type A mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Il est tentant de retenir que l'existence de deux sous types de VRS est une des explications de la variabilité de la symptomatologie clinique observée lors de l'atteinte des jeunes enfants et des nourrissons par ce virus. Bien que les résultats de cette étude l'aient objectivé partiellement, il a été montré, dans les séries plus importantes d'infection à VRS, que l'atteinte du VRS A est davantage susceptible d'entraîner une insuffisance respiratoire grave que celle à VRS B.

De futures études restent nécessaires car il persiste de nombreuses interrogations, notamment sur la complexité de la réponse immunitaire lors de l'atteinte virale par le VRS, et sur la gravité des séquelles pulmonaires après l'agression virale. Il est très difficile de les évaluer car ceci exige un grand recul dans le temps et la réalisation d'explorations fonctionnelles fort délicate chez le nourrisson.

1.3. Propagation (19, VII)

La source de contamination est l'homme.

Lors des épidémies, la diffusion dans la population est massive ; elle intéresse alors :

- 100 % des nourrissons vivant en crèche
- 35 à 50 % des nourrissons élevés à domicile
- 20% des enfants d'âge scolaire
- 3 % des adultes
- 17 à 42 % des personnels soignants

La contamination interhumaine s'opère surtout à partir des nourrissons.

Il existe deux modes de contamination :

La voie directe aérienne : le VRS contenu dans les gouttelettes de l'air expiré (gouttelettes de Pflugge) pénètre par les muqueuses, nasales et oculaires.

Les nourrissons peuvent éliminer le virus dans les sécrétions nasales pendant 21 jours, 6 à 7 jours en moyenne, ce qui n'est pas observé avec les autres virus. Ce sont également les enfants de moins de 1 an qui éliminent les quantités les plus importantes de virus.

Le portage dure en moyenne 8,4 jours en moyenne dans les infections des voies aériennes inférieures et 1,5 jour dans les infections rhinopharyngées.

La voie indirecte manuportée : Le VRS survit 30 minutes sur la peau, 6 à 7 heures sur les objets, le linge. Le virus est introduit dans les familles le plus souvent par un écolier.

En milieu hospitalier, la fréquence des infections nosocomiales est de 32 %, elle atteint 45 % chez les enfants hospitalisés pour une autre cause pendant plus de 7 jours, et 42 % des membres du personnel soignant. Le virus peut être transmis par les blouses, le papier, les

mains, mais surtout par voies aériennes. Le VRS est une source d'infection nosocomiale contre laquelle il faut lutter par des mesures de prévention.

1.4. Facteurs favorisants (45, 97)

Outre le degré d'urbanisation et d'industrialisation, la qualité de la fonction respiratoire avant l'affection, la prématurité, le niveau socio économique, le tabagisme passif, la fréquentation de lieux collectifs en bas âge influencent l'apparition et/ou la gravité de la bronchiolite.

➤ Les facteurs environnementaux

La pollution atmosphérique et les conditions climatiques nécessitent une attention particulière. Ils semblent cependant particulièrement importants dans la survenue de pathologies respiratoires sifflantes de l'enfant et de l'adulte et pourraient expliquer la fréquence élevée des récurrences de bronchiolites relevée en Ile de France où l'urbanisation est particulièrement forte. Des études épidémiologiques sont en cours : leur but est d'établir un lien entre la survenue de pics de pollution atmosphérique, les modifications climatiques et la morbidité respiratoire à Paris à partir de multiples marqueurs (urgences pédiatriques, intervention des pompiers, de SOS médecins, suivi d'une cohorte d'enfants asthmatiques etc...)

➤ La fonction respiratoire

Plusieurs études montrent que les nourrissons qui développent une bronchiolite pendant la 1^{ère} année de vie ont, avant l'apparition de celle-ci (à l'âge de 1 mois), une diminution significative des débits expiratoires. De plus, une toux et des sifflements thoraciques sont plus souvent observés avant les épisodes de bronchiolite. Tout se passe comme si une altération préexistante des petites bronches (leur étroitesse) favorisait le développement d'une bronchiolite à VRS, tandis que les nourrissons « normaux » ne développeraient qu'une infection ORL. On a aussi soulevé l'hypothèse d'une prédisposition héréditaire. En somme, « ne fait pas une bronchiolite qui veut ».

Toute pathologie respiratoire préexistante devient un facteur de risque supplémentaire ; ainsi, les nourrissons avec des antécédents familiaux d'asthme, des cardiopathies congénitales, des dysplasies bronchopulmonaires..., sont très souvent atteints de bronchiolites, et sont des sujets à risque de récurrence.

L'eczéma atopique représente aussi un facteur de risque : les enfants atteints sont beaucoup plus sensibles au développement de syndrome asthmatique et de pathologies respiratoires.

➤ La prématurité

Elle fait partie des facteurs de risque. Chez les survivants d'une prématurité extrême (moins de 33 semaines de gestation), l'incidence des sifflements récidivants est 5 fois plus élevée que chez les nouveau-nés à terme (14,5 versus 32).

La supplémentation en oxygène constitue un facteur de risque supplémentaire.

Les agressions respiratoires néonatales et l'immaturation pulmonaire combinent donc leurs effets. Une autre étude montre que la bronchiolite à VRS est beaucoup plus fréquente et plus sévère chez les jumeaux ou les triplés que chez les prématurés uniques (53% versus 24%).

➤ **Le niveau socio-économique**

Le fait de résider dans des quartiers défavorisés augmente le risque d'hospitalisation pour bronchiolite et affection respiratoire aiguë basse. Le risque relatif (RR) d'hospitalisation et de réhospitalisation pour bronchiolite est plus élevé pour les niveaux bas (RR à 2,17 et 2,57) que pour les niveaux moyens (RR= 1,69), privilégiés (RR = 1,1) ou très privilégiés (RR=1). Le risque d'hospitalisation pour bronchiolite sévère est de 1/40 au cours des trois premiers mois de la vie chez les nourrissons résidant en zone industrielle. De plus, la non compréhension des traitements par les parents aggrave ce risque.

➤ **Le tabagisme passif**

Le risque de bronchiolite est étroitement corrélé à la présence d'un fumeur à la maison, fumeur quelconque ou mère. La cotininémie révèle cette présence. Des analyses confirment les effets délétères du tabagisme passif sur l'appareil respiratoire bas. Très récemment, une étude a montré que la cotininémie était plus élevée chez des nourrissons hospitalisés pour bronchiolite que chez ceux qui étaient admis pour des motifs non respiratoires. Chez les premiers, la cotininémie était plus élevée à l'entrée à l'hôpital (10,75ng/ml) qu'à la convalescence (7,43 ng/ml) ; chez les seconds, elle est encore plus basse (3,99 ng/ml). Dans cette étude, la cotininémie est élevée que la mère fume seule ou que les deux parents fument. C'est là, une raison supplémentaire, très importante, pour combattre le fléau du tabagisme passif.

➤ **La fréquentation de lieux collectifs en bas âge (5, 35, 97)**

La présence de frères et sœurs à la maison constitue un facteur de risque. Comme nous l'avons déjà vu, la diffusion dans la population du virus est massive lors des épidémies. L'épidémie 1995-1996 s'est développée différemment des autres : les consultations ont augmenté jusqu'au 29 décembre, et ont baissé dans les premiers jours de décembre. Le service épidémiologique de Paris a pensé que la grève des transports publics, qui a débuté aux alentours du 30 novembre, peut expliquer cette observation. Ces intermédiaires successifs ont enrayé la propagation du virus au sein de la population.

1.5. Mortalité (45)

Dans une étude américaine de 1989, 17% de 1179 nouveau-nés contractaient le VRS avant l'âge d'un an, 2% nécessitaient une hospitalisation et la mortalité globale était de moins de 1% des malades hospitalisés. Donc, la mortalité est très faible, et ceci d'autant plus qu'il existe des unités de soins intensifs et de réanimation de plus en plus performantes. Dans les groupes à haut risque (enfants souffrant de dysplasie bronchopulmonaire, de cardiopathie congénitale, de mucoviscidose, de déficit immunitaire congénital ou acquis), la mortalité est plus élevée. Une mortalité allant jusqu'à 30% a été rapportée chez les enfants porteurs de cardiopathie.

1.6. Surveillance nationale du VRS (96, 98, 99)

La bronchiolite aiguë du VRS est une pathologie fréquente, à saisonnalité marquée, avec un pic en décembre, qui provoque des recours aux soins hospitaliers fréquents en Ile de France notamment.

L'épidémie exceptionnelle de décembre 1991 a entraîné une saturation ponctuelle des capacités de prise en charge en hospitalisation à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP). A la suite de cette épidémie, et afin de contribuer à une meilleure organisation des soins, un réseau épidémiologique de surveillance nommé ERBUS (Epidémiologie et recueil des bronchiolites en urgence pour surveillance) a été mis en place. L'accueil d'enfants en consultation d'urgence et les hospitalisations pédiatriques sont concentrés à l'AP-HP dans 11 hôpitaux, dont 5 à Paris intra-muros, 2 en périphérie nord et 4 en périphérie sud. Un groupe de travail, comportant des médecins cliniciens, des directeurs d'hôpitaux et des administratifs, a été mis en place pour réfléchir à l'établissement d'un plan « bronchiolite », c'est à dire un ensemble de mesures à prendre pour que les hôpitaux et les services aient les moyens de prendre en charge les épidémies à venir quelle que soit leur ampleur.

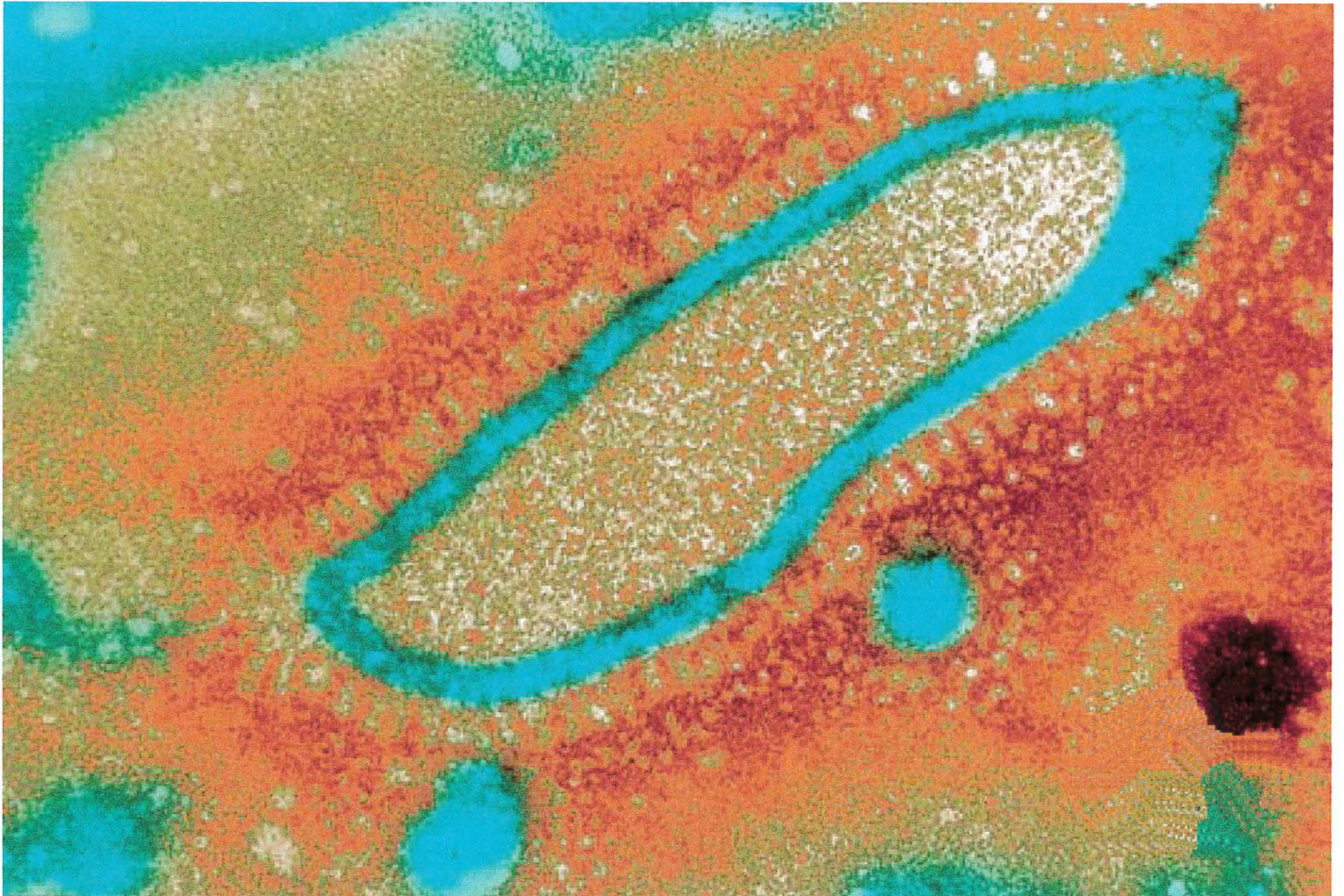
Le recueil ERBUS a donc comme objectifs :

- la connaissance en temps réel de l'évolution de l'épidémie
- la capacité à fournir des informations objectives en période de pic épidémique, permettant des décisions rapides en matière d'organisation hospitalière ou d'allocation de moyens supplémentaires.

Le recueil quotidien des données s'effectue par Minitel. En province, il n'existe pas de réseau de type ERBUS. Des données concernant la France entière sont cependant recueillies par le réseau Broncho-service (soutenu par Théraplix). Il communique tous les 15 jours des chiffres à la presse médicale. Ce dernier fonctionne selon les modalités un peu différentes de celles d'ERBUS, puisqu'il repose sur les déclarations de médecins sentinelles volontaires (750 pédiatres et généralistes de ville) ; mais les données des deux sources vont dans le même sens. S'il existe des variations annuelles des infections à VRS (doublée l'hiver 91-92), les courbes de date de survenue sont presque superposables. Différentes données tendent à montrer que les bronchiolites aiguës sont en augmentation. Mais les données manquent pour conclure formellement à cette augmentation : parmi les nombreuses surveillances de maladies transmissibles mises en place ces quinze dernières années, il y a peu d'informations concernant la bronchiolite. Les groupes régionaux d'observation de grippe (GROG) publient quelques données virologiques sur le VRS.

En conclusion, l'accueil des bronchiolites aiguës et, à travers elles, celui des enfants atteints par les épidémies saisonnières pédiatriques, continuera-t-il à poser des problèmes de santé de public ? En tout cas, il nécessite une meilleure organisation des soins.

2. LE VRS, VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL



Source : LeVRS,
Internet : www.bsip.com

2.1. Historique et classification (19, VII)

Le virus respiratoire syncytial est un des agents infectieux le plus souvent rencontré au cours des infections respiratoires du jeune enfant. Le VRS appartient à la famille des Paramyxoviridae et au genre Pneumovirus.

La famille du Paramyxoviridae comprend quatre genres :

- le genre Paramyxovirus, représenté par les virus parainfluenza 1 et 3
- le genre Rubulavirus, représenté par le virus des oreillons et les virus parainfluenza 2 et 4
- le genre Morbillivirus, représenté par le virus de la rougeole
- le genre Pneumovirus, représenté par le VRS ; le VRS bovin, ovin et caprin.

Le VRS a été isolé pour la première fois par Marris et ses collaborateurs en 1956 dans les sécrétions d'un chimpanzé souffrant d'une infection respiratoire, d'où le nom d'agent du coryza du chimpanzé (CCA) qui lui fut attribué. Ultérieurement, d'autres chimpanzés en contact avec le précédent, présentèrent un coryza et des anticorps spécifiques dans leur sérum. Par ailleurs, l'inoculation de ce virus CCA à d'autres singes permit de reproduire la maladie. L'année suivante, Chanock et Al (1957), retrouve ce virus chez des enfants atteints de pneumopathies et de laryngites. Etant donné son pouvoir pathogène pour l'homme, le terme de CCA ne convenait plus, et comme, d'autre part, ce virus provoque en cultures cellulaires un effet cytopathogène caractéristique par la formation d'important syncytia, le nom de virus respiratoire syncytial (VRS) fut finalement retenu.

La technique des anticorps monoclonaux a permis d'en individualiser deux groupes :

- A qui porte le virus RS prototype et des souches isolées depuis 1973
- B qui groupe les virus isolés depuis 1979

Les types A et B peuvent coexister dans une même épidémie.

2.2. L'agent infectieux (19)

➤ Morphologie et ultrastructure

Le VRS est un virus enveloppé, constitué d'une nucléocapside centrale hélicoïdale composée d'ARN (diamètre de 12 à 15 nm.) et de sous unités protéiques.

L'enveloppe (bicouche lipidique) est hérissée de projections de surface ou spicules ce qui permet le maintien du pelotonnement de la nucléocapside et donne la forme externe aux virions. Le VRS est un virus pléomorphe, d'un diamètre variant de 150 à 300 nm.

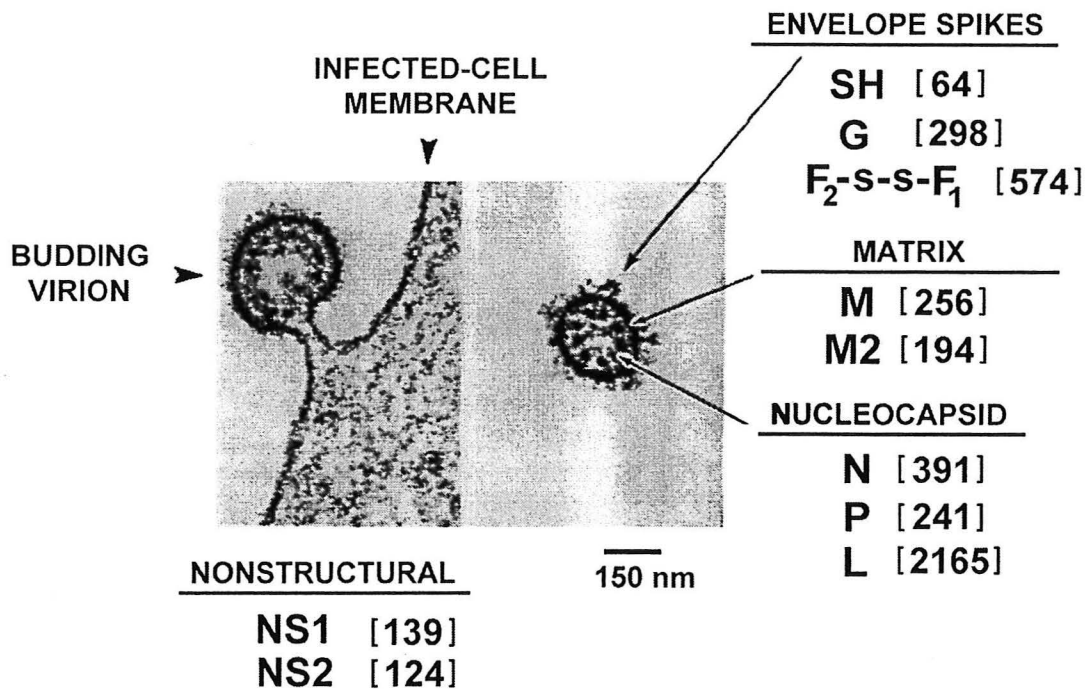


Fig. 3 : Photographie électronique du virion (19)

➤ **Composition chimique du virion**

Le génome du VRS est constitué d'un ARN monocaténaire linéaire, non segmenté, de polarité négative. Sa masse moléculaire est d'environ 5×10^6 daltons. A l'extrémité 3' du génome se trouve le gène promoteur. Il est suivi des 10 gènes, codant chacun pour une protéine, et ce, dans l'ordre qui suit :

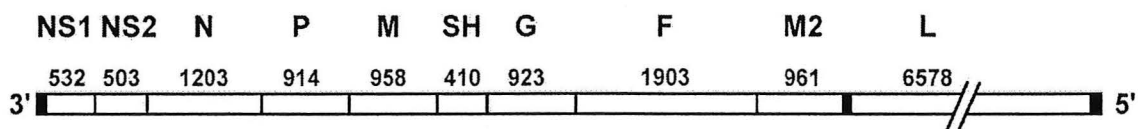


Fig. 4 : Génome ARN du VRS (19)

On dénombre au moins 10 protéines virales par l'ARN viral.
Trois d'entre elles sont des glycoprotéines d'enveloppe : les protéines G, F et SH.
Deux sont des protéines de matrice : M, M2
Trois sont associées avec le génome pour former la nucléocapside : N, P, L
Deux sont des protéines non structurales : NS1 et NS2.

Gène	Longueur gène	Longueur protéine	Masse moléculaire	Fonction
Protéines de nucléocapside				
N	1,203	391	—	Protéine structurale de nucléocapside étroitement lié à l'ARN viral
P	914	241	—	Phosphoprotéine virale
L	6,578	2,165	—	Sous unité de la polymérase
Protéines d'enveloppe				
F	1,903	574	70 kDa	Glycoprotéine d'enveloppe permettant la pénétration du virus et la formation du syncytium
G	923	298	90 kDa	Glycoprotéine d'enveloppe permettant l'attachement du virus. Porte deux sous groupes antigéniques A et B.
SH (ou 1A)	410	64	13-15 kDa ou 21-40 kDa	Fonction inconnue
Protéines de matrice				
M	958	256	—	Protéine probablement impliquée dans l'association de la nucléocapside avec l'enveloppe
M2 (ou 22K)	961	194	—	Unique au Pneumovirus, fonction inconnue
Protéines non structurales				
NS1 (ou 1C)	532	139	?	Unique au Pneumovirus, fonction inconnue
NS2 (ou 1B)	503	124	?	Unique au Pneumovirus, fonction inconnue

Fig. 5 : Les protéines virales du VRS (19)

Les glycoprotéines d'enveloppe sont au nombre de trois.

La glycoprotéine F sert à la fusion du virus et de la cellule hôte. Les anticorps monoclonaux anti F seuls inhibent la fusion des cellules infectées ou les cellules voisines non infectées. Les protéines G et SH seraient importantes pour placer F dans une configuration optimale pour atteindre la cellule cible ou bien participeraient au changement de conformation de la protéine F, nécessaire à la fusion. La protéolyse de F fournit deux segments F1 et F2. La glycoprotéine F est probablement l'Ag protecteur le plus important de par sa participation à l'immunité humorale et cellulaire.

La glycoprotéine G permet la liaison du virus à la cellule hôte. Les anticorps (Ac) monoclonaux anti G inhibent l'adsorption du virion dans les cellules. Cette protéine serait glycosylée dans l'enveloppe virale dans une région hydrophobe. Elle porte deux sous-groupes antigéniques A et B. Le dimorphisme antigénique du VRS est donc attribué à cette protéine.

La glycoprotéine G joue un rôle dans l'induction d'Ac neutralisants, de même que F.

La protéine SH, exprimée en surface des cellules infectées, a toujours une fonction inconnue, peut-être est-elle impliquée dans l'attachement, la pénétration.

On dénombre deux protéines de matrice non glycosylées associées à l'enveloppe ; M et M2. La protéine M est supposée être l'analogie des protéines de matrice des autres virus à ARN enveloppés. Elle est relativement basique et modérément hydrophobe. Elle permettrait l'association de la nucléocapside avec l'enveloppe. La localisation exacte et la fonction de la

protéine M2 ne sont pas claires, M2 est très basique et hydrophile. Elle serait exprimée tardivement dans le cycle infectieux à la surface des cellules infectées.

Trois protéines non glycosylées sont présentes dans la nucléocapside du VRS :

La nucléoprotéine N (43,5 kDa), la phosphoprotéine P (27,1 kDa) et une grande protéine L (pour « large protéine ») de 250 kDa.

La nucléoprotéine N est une protéine structurale et est étroitement liée à l'ARN viral.

La phosphoprotéine P est la seule protéine hautement phosphorylée connue du VRS.

La phosphoprotéine P et la grande protéine L jouent probablement un rôle dans la réplication de l'ARN viral.

Les protéines, NS1 et NS2, ont été trouvées dans les cellules infectées mais pas dans les virions.

L'inactivation de l'infectiosité par les solvants volatils comme l'éther fait supposer que l'enveloppe virale est de nature lipidique.

➤ **Propriétés physiques et résistance**

Le VRS est thermolabile : 90% de l'infectiosité est perdue en 5 minutes à 55°C ou en 24 heures à 37°C ou encore en 4 jours à 4°C. Le pH optimal pour la conservation se situe à 7,5. Les milieux acides et alcalins, ainsi que les solvants organiques détruisent le virus. Le VRS est donc un virus fragile, dont la virulence dépend de la température et du pH. On peut noter que le VRS ne possède ni hémagglutinine, ni neuraminidase.

2.3. La multiplication (19, VII)

➤ **Le cycle de réplication**

La macromolécule de la cellule hôte que le VRS utilise comme récepteur pour son attachement n'est pas encore connue. La glycoprotéine G de surface du virus permet l'attachement, ensuite le virus pénètre dans la cellule hôte par fusion avec la membrane plasmique. C'est la glycoprotéine F qui permet cette fusion. L'enveloppe virale est incorporée à la surface de la cellule hôte et la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme, la transcription et la traduction commencent et l'infection progresse de cellule en cellule.

De nombreuses études ont permis de préciser les systèmes cellulaires sensibles et de décrire les effets cytopathogènes observés.

Pour la culture du virus en laboratoire les cellules Hep2, HeLa et Vero sont utilisées, ainsi que les fibroblastes diploïdes d'embryons humains (qui auraient la même sensibilité que les lignées cellulaires). La sensibilité des lignées cellulaires varie et beaucoup de lignées (y compris Hep2) perdent leur sensibilité après un certain nombre de passages.

Plusieurs modèles animaux sont utilisés : cochons d'Inde, rats, rats du cotonnier, souris. Ces espèces peuvent être infectées par inoculation directe du VRS dans la trachée. D'autres espèces, comme le chimpanzé, peuvent être infectées par instillations intranasales du virus. Enfin, on peut étudier le VRS bovin chez son hôte naturel. Il est toutefois difficile de conclure sur ces modèles animaux, de ce fait, les expériences « in vivo » sont limitées.

➤ Effets cytopathogènes

Le VRS produit des cellules multinuclées géantes et provoque la destruction ultérieure de ces cellules. La concentration en CO₂ et en glutamine dans le milieu de culture est importante pour cette forme d'effet cytopathogène. Les syncytia formés et rendus fluorescents sont comptés grossièrement à l'aide d'un microscope.

2.4. Propriétés antigéniques et antigènes (19, 39)

On dénombre 8 protéines (F, G, SH, N, P, L, M, M2) dans le virion. Trois d'entre elles (F, G, SH) et peut-être la protéine M2 sont exprimées à la surface des cellules infectées. Mais seules les glycoprotéines de surface F et G jouent un rôle dans l'induction d'Ac neutralisants. Des antisérums monospécifiques, purifiés par immunoaffinité, contre les glycoprotéines F ou G neutralisent très efficacement le VRS. Les anticorps monoclonaux anti F seuls inhibent la fusion des cellules infectées avec les cellules voisines non infectées. Seule une petite partie des Ac monoclonaux anti G neutralise le VRS. Ces deux glycoprotéines F et G seraient donc les antigènes (Ag) majeurs.

Les protéines N et M2 jouent probablement un rôle dans l'immunité protectrice par leur participation à la réponse cellulaire T spécifique. Les études sur la souris et sur l'homme ont montré que ces protéines N et M2 servaient de cible aux lymphocytes T spécifiques du VRS (cible moins importante que la glycoprotéine F).

Ni la glycoprotéine F, ni la protéine SH ne semblent impliquées dans la réponse cellulaire T. La glycoprotéine F, qui est probablement l'Ag protecteur le plus important de par sa participation à l'immunité humorale et cellulaire, a été étudiée de manière approfondie dans le but de définir ses épitopes protecteurs. Il a été montré une relative stabilité des épitopes protecteurs dans le temps.

Le VRS présente un dimorphisme antigénique. Deux sous types antigéniques A et B ont été identifiés et rattachés à la glycoprotéine G. Une étude réalisée par Brouard et Coll au CHU de Caen a montré que ces deux sous types coexistent au cours de chaque épidémie, sans prédominance nette de l'un durant 5 hivers alors que le VRS A prédomine en 1987/1988, 1990/1991 ; et le VRS B en 1983/1984, 1984/1985 et 1989/1990. Il a été observé le remplacement progressif d'un sous type dominant par l'autre au terme d'un cycle variant de 3 à 5 ans. Dans cette même étude, il est apparu que le sous type A entraînait une symptomatologie plus grave que celle retrouvée avec le sous type B. Cependant aucune différence statistique significative n'a été mise en évidence.

2.5. Pathologie et immunité (10, 19, 39)

➤ Cheminement du virus dans l'organisme

Le VRS infeste électivement les cellules de l'épithélium respiratoire, se propage par contiguïté du nez vers les sinus et l'oreille moyenne puis il peut gagner les voies aériennes inférieures en 2 à 4 jours. L'incubation est courte : 2 à 4 jours. Il n'y a jamais de virémie. L'excrétion virale plus prolongée que les autres virus à tropisme respiratoire est de 6 à 8 jours chez l'immuno compétent. En cas de déficit immunitaire, l'infection peut toucher exceptionnellement le rein, le foie, le myocarde, mais son tropisme essentiel reste pulmonaire. L'effet cytopathogène du virus peut directement expliquer l'importance des symptômes. La sévérité du tableau respiratoire de la bronchiolite est liée au tropisme particulier du VRS pour l'épithélium respiratoire, et à l'anatomie des bronchioles du nourrisson qui s'obstruent

facilement par l'œdème et la nécrose épithéliale. Il y a nécrose de l'épithélium bronchiolaire, altération des cellules ciliées. Il se forme une infiltration pérbronchiolaire de lymphocytes, plasmocytes et macrophages. Le tissu sous muqueux paraît œdémateux.

➤ Réponse immunitaire

✓ Réponse humorale

Au cours de la primo infection, les immunoglobulines M (IgM) apparaissent en 5 à 8 jours et persistent 1 à 3 mois environ. Les immunoglobulines G (IgG) apparaissent en 10-15 jours et atteignent leur taux maximal en 3 semaines. Dans le poumon, les Ig G sont présentes vers le 15^{ème} jour et les Ig A vers le 21^{ème} jour. Les anticorps ont un rôle négligeable dans l'élimination du VRS lors de la primo infection. Les Ac neutralisants protecteurs sont induits par les protéines F et G. Les Ac neutralisants dirigés contre la glycoprotéine F assurent une protection indépendante du sous-groupe. En revanche, les Ac neutralisants dirigés contre la protéine G sont spécifiques des sous-groupes A et B. Au cours des réinfections, la réponse anticorps est plus importante et plus prolongée. Les titres élevés en Ac circulants sont liés à la protection des enfants contre l'infection, bien qu'il ait été admis que la protection est corrélée plus étroitement avec les IgA trouvées dans les muqueuses. Presque tous les enfants atteints de bronchiolite produisent des IgA sécrétoires dirigées contre le VRS et plus de 75% produisent une réponse détectable en IgM dans les sécrétions nasales et dans le sérum. La réponse en IgG dans le sérum et dans les sécrétions nasales est généralement faible surtout chez les enfants âgés de moins de 6 mois. Ceci semblerait dû à la présence d'Ac maternels qui masqueraient toute augmentation d'IgG. Chez les enfants, la réponse en IgG est essentiellement due aux IgG et IgG2 dirigées contre les protéines de surface F. Les IgG3 se fixent particulièrement et fortement sur les macrophages alvéolaires. En conséquence, les IgG3 ont un rôle protecteur important chez les enfants. Certains travaux ont montré une corrélation entre un taux élevé d'Ac maternels transmis et la sévérité des bronchiolites. On incrimine le rôle délétère d'Ac non protecteurs responsables d'un conflit Ag-Ac et d'une réaction d'Arthus pulmonaire. Seuls les Ac neutralisants sont protecteurs.

La fréquence et la sévérité des bronchiolites sont inversement proportionnelles au taux d'Ac neutralisants maternels transmis. Ces Ac appartiennent à la sous classe IgG3 qui traverse mal la barrière placentaire. Le rôle des sous classes d'IgG dans la protection contre l'infection et dans la pathogénie devra être précisé. Le rôle des IgE est bien documenté. L'infection à VRS est suivie d'une élévation des IgE totales, des IgE humorales spécifiques des virus et enfin des IgE locales spécifiques également. L'élaboration des IgE prédomine au niveau de la muqueuse, elle est plus forte chez les sujets atteints d'hyperréactivité bronchique.

Ci dessous un tableau récapitulant les différentes immunoglobulines :

IMMUNOGLOBULINES	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgAs	IgD	IgE
Constante de sédimentation	7S	7S	7S	7S	19S	7S	7S	11S	7S	8S
Poids moléculaire	146 000	146 000	170 000	146 000	970 000	160 000	160 000	385 000	184 000	188 000
Nombres de domaines de la chaîne lourde	4	4	4	4	5	4	4	4	4	5
Pourcentage de sucres	2-3	2-3	2-3	2-3	12	7-11	7-11	7-11	9-14	12
Demi-vie (jours)	21	21	7	21	5	6	6	7-11	3	2,5
Taux sérique (g/l)	9	3	1	0,5	1,5	3	0,5	0,05	0,03	150 KU
Fixation du complément	++	++	+++	-	+++	-	-	-	-	-
Transfert placentaire	+	+-	+	+	-	-	-	-	-	-
Fixation sur les :										+++
Basophiles	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Monocytes	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
neutrophiles	+	-	+	+	-	+			-	+
lymphocytes	+	+	+	+	+	+			-	

✓ Réponse immunitaire cellulaire

Comme l'ont montré les travaux faits chez la souris, dans le poumon, les cellules Natural Killer sont présentes dès le 2^{ème} jour et les lymphocytes cytotoxiques au 6^{ème} jour. La disparition du VRS est contemporaine de l'apparition des lymphocytes cytotoxiques spécifiques. La souris déplétée en lymphocytes T a des concentrations pulmonaires de VRS élevées et excrète du virus de façon prolongée. Les mêmes constatations sont faites chez l'enfant atteint d'un déficit de l'immunité cellulaire T. A l'opposé, un excès de lymphocytes cytotoxiques entraîne chez la souris une aggravation de la symptomatologie et une augmentation des lésions histologiques pulmonaires. La réponse immunitaire est donc un équilibre précaire.

Les techniques de génie génétique ont permis d'identifier les protéines cibles de cette cytotoxicité cellulaire.

Protéines	Lymphocytes T-helper	Lymphocytes T-cytotoxiques
F	+++	+++
N	++	++
M2	-	++++
G	-	-

Fig. 6 : Protéines du VRS impliquées dans la réponse immunitaire des cellules (19)

En conséquence, les cellules T cytotoxiques jouent un rôle important dans la guérison.

2.6. Diagnostic de l'infection à VRS

➤ Diagnostic clinique (7, 23, 30, 31)

En période d'épidémie, le diagnostic est facile devant un tableau de gêne respiratoire avec râles crépitants et sibilants diffus.

➤ **Diagnostic différentiel (7, 23, 30, 31)**

L'affirmation du diagnostic de bronchiolite aiguë à VRS chez un nourrisson ne peut être faite qu'après avoir éliminé toutes les autres pathologies pouvant prêter à confusion.

- ◆ Une myocardite, due au virus Coxsackie B4, peut être révélée également par un tableau clinique similaire.
Les examens indispensables à la différenciation étiologique sont l'ECG, la radiographie du thorax, l'échographie cardiaque.
- ◆ La défaillance cardiaque sur myocardiopathie (on observe une cardiomégalie) ou sur shunt gauche droit doit être éliminée.
- ◆ La coqueluche caractérisée par une toux quinteuse, peut exister sous une forme apnéisante. On observe une hyperlymphocytose (plus de 15000 de lymphocytes par ml). Le bacille de Bordet et Gengou peut être recherché par immunofluorescence et culture ; un diagnostic sérologique peut être pratiqué. Il faut vérifier l'absence de vaccination et une éventuelle notion de portage familial.
- ◆ La pneumopathie à *Chlamydia*.
- ◆ Une surinfection bactérienne sous forme de pneumonie à *Haemophilus influenzae* ou à pneumocoque le plus souvent se caractérise par l'apparition de foyers pulmonaires importants sur la radiographie du thorax. Chez le petit nourrisson, une staphylococcie pleuropulmonaire peut se révéler par un ballonnement abdominal, des vomissements, une altération de l'état général, un foyer pulmonaire et une atteinte pleurale.
- ◆ D'autres virus peuvent être responsables de 20 à 25% des bronchiolites aiguës :
virus parainfluenzae de type 3 ou plus rarement de type 2 ou 1, bien moins souvent adénovirus, rhinovirus, virus influenzae.
Par ailleurs, une infection simultanée à VRS et à un autre agent infectieux respiratoire est possible. Une étude, portant sur 189 enfants hospitalisés avec une infection documentée à VRS, a permis de mettre en évidence 9 cas d'association et de complication attribuables au deuxième germe :
 - 4 cas d'association VRS-adénovirus
 - 4 cas d'association VRS-pneumocoque
 - 1 cas d'association VRS-cytomégalovirus
 - 1 cas d'association VRS-pneumocystis cariniiLe tableau de la bronchiolite à VRS, en cas d'association à une infection par un autre germe peut être atypique et inhabituellement grave.
L'identification rapide du VRS est importante mais ne doit pas faire renoncer à un bilan bactériologique et virologique complet.
- ◆ La décompensation d'une maladie respiratoire chronique peut passer inaperçue : mucoviscidose, arc vasculaire anormal, malformation pulmonaire, cardiopathie.
- ◆ Un corps étranger est à rechercher systématiquement devant tout épisode asthmatique chez un nourrisson de 9 à 36 mois (auscultation asymétrique, trapping gazeux à la radiographie du thorax en expiration, fibroscopie bronchique au moindre doute).

➤ **Diagnostic biologique (38, 39, 40)**

Seules les données biologiques peuvent donner la certitude d'une infection à VRS.

✓ **Dosage des anticorps anti VRS**

L'intérêt de cet examen est très réduit chez le nourrisson, qui élabore de faibles quantités d'anticorps au cours de la primo-infection et chez lequel l'immunité anti VRS a disparu au bout de quelques mois. Le dosage des anticorps anti VRS n'est pas une méthode de diagnostic rapide car il se fait sur deux sérums prélevés à environ vingt jours d'intervalle, à la recherche d'une séroconversion. On utilise les réactions de neutralisation ou de fixation du complément, ou la technique ELISA. Une élévation du titre des anticorps dans le second prélèvement, d'au moins quatre fois celui du premier, est significative. A la phase aiguë de l'infection, une réponse en IgM est trouvée dans 60 à 70% des cas chez l'enfant de moins de 6 mois ; ces anticorps IgM apparaissent dans la première semaine de la maladie et persistent de 20 jours à 3 mois. Les résultats peuvent être difficiles à interpréter en raison de la faiblesse des titres observés et des problèmes classiques de spécificité liés à la détection des IgM. La recherche des IgA spécifiques peut permettre le diagnostic en l'absence d'IgM anti VRS. La réactivité des sous classes IgG a été étudiée, mais son utilisation pour le diagnostic reste à préciser.

✓ **Isolement du VRS en culture de cellule**

Le VRS se multiplie in vitro sur certains types de cellules humaines : MRC-5, Hep-2, mais les lésions cellulaires spécifiques (effet cytopathique) apparaissent tardivement, entre le 5^e et le 10^e jour de culture. Bien que des Ag viraux intracellulaires puissent être décelés par marquage immunologique quelques jours avant l'apparition de l'effet cytopathique, cette méthode ne permet pas un diagnostic rapide. De plus, l'isolement du VRS est difficile car de nombreux facteurs peuvent gêner la culture virale ; l'instabilité et la thermolabilité du virus, qui exigent l'utilisation de milieux de transports spécifiques et une inoculation rapide du prélèvement ; les inhibiteurs éventuellement présents dans l'aspiration nasale : Ac, interférons... ; la contamination bactérienne qui peut lyser les cultures. Toutefois, les résultats apportés par cette technique ne sont pas négligeables. La sensibilité est excellente : 3.5% des résultats négatifs par immunofluorescence se révèlent positifs après culture. Cette technique permet d'autre part la détection des sous-types du VRS (sur des cellules MRC 5)

✓ **Recherche immunologique d'antigènes du VRS**

L'adaptation de la méthode d'immunofluorescence au diagnostic de l'infection à VRS a été décrite par Gardner et Mc Quillin, et introduite en France en 1980. Des Ac spécifiques du virus conjugués à un fluorochrome réagissent avec les cellules infectées fixées sur une lame. L'éclairage de la préparation avec une source lumineuse de longueur d'onde appropriée met en évidence une émission de radiations caractéristiques du fluorochrome dans le cas où les Ac réagissent avec les Ag. L'immunomarquage d'Ag du VRS dans les prélèvements respiratoires ou naso-pharyngés est la méthode de choix du diagnostic étiologique. C'est en effet une méthode rapide, efficace et simple. Le résultat est obtenu en 30 à 120 minutes. Le prélèvement est le plus souvent d'origine nasale. En raison de sa grande spécificité (Ac monoclonaux), et devant un résultat négatif, il faudra évoquer et rechercher d'autres agents viraux (virus para influenzae, virus influenzae A et B, adénovirus ou rhinovirus), les aspects cliniques étant très proches.

✓ **Tests immunoenzymatiques**

On utilise la technique ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Le principe est celui de toute réaction indirecte : l'Ag est absorbé sur le support solide. Après lavage, l'Ac, s'il est présent dans le milieu réactionnel, se fixe sur l'Ag. Après lavage, on fait agir une antiglobuline anti-anticorps marquée à l'enzyme. La réaction enzyme-substrat est proportionnelle à la quantité d'Ac présents. La technique est simple, mais elle impose un contrôle en cas de positivité alors que ce résultat est obtenu rapidement (1 à 4 heures). Toutefois la recherche d'autres virus pathogènes potentiels n'est pas possible avec ce test immunoenzymatique.

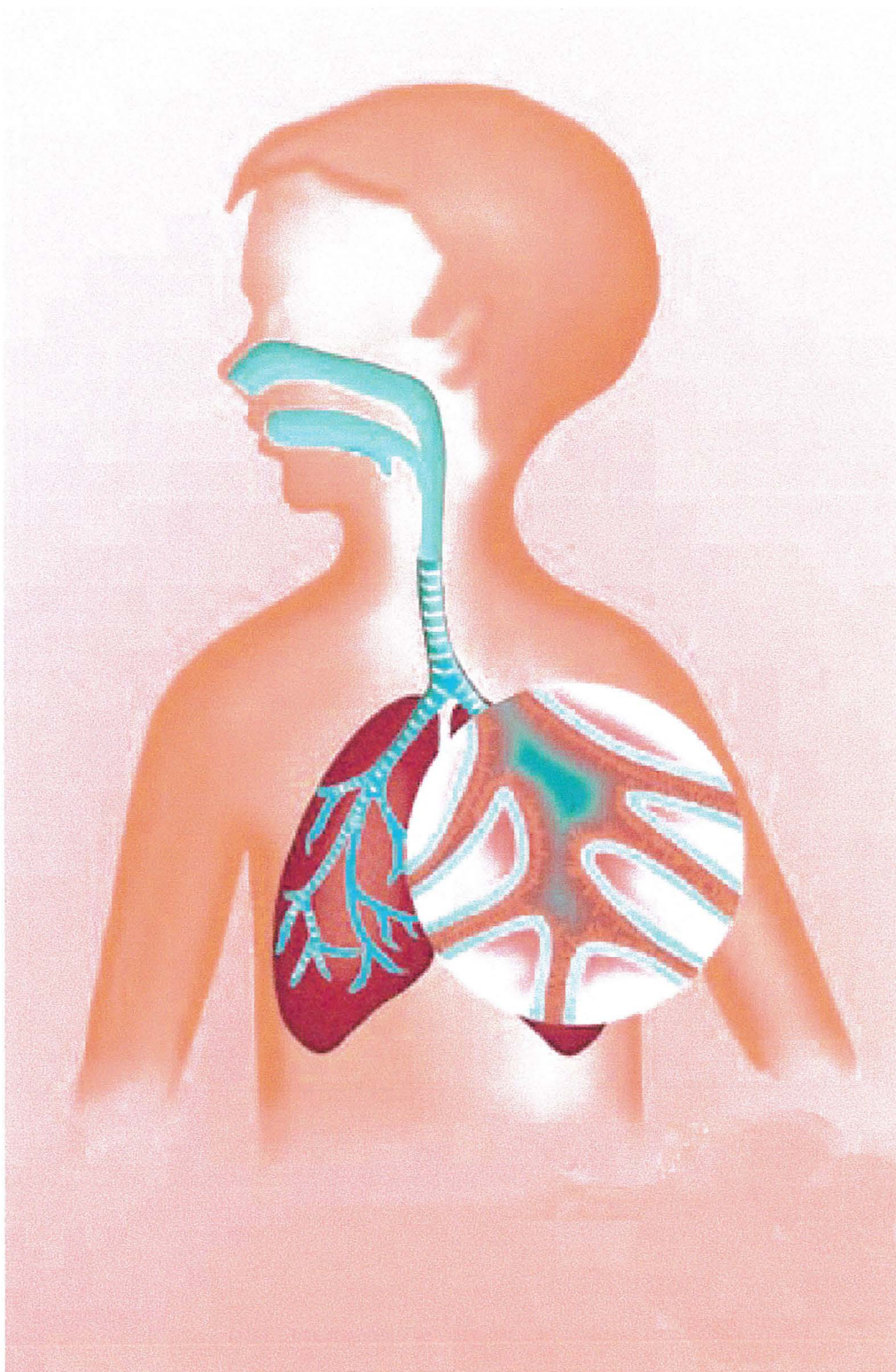
✓ **Amplification génique PCR**

La recherche direct de l'acide nucléique viral (ARN) dans les prélèvements respiratoires par la méthode d'amplification enzymatique de gènes implique un protocole technique complexe associant plusieurs étapes : lyse-extraction de l'ARN viral ; rétrotranscription ; amplification à l'aide d'amorces encadrant une séquence génomique conservée dans les VRS A et B ; détection par migration sur gel d'agarose et marquage. La technique basée sur l'amplification d'une séquence conservée de la sous-unité F1 de la protéine G, a une très grande sensibilité et spécificité. Toutefois, cette technique est complexe, longue et d'un coût élevé. Il n'existe aucune justification théorique à son utilisation en routine pour le diagnostic de l'infection à VRS du jeune enfant.

✓ **Conclusion**

La recherche des Ag viraux par immunofluorescence indirecte avec les Ac monoclonaux reste la technique de choix pour établir un diagnostic rapide, mais nécessite un personnel technique parfaitement entraîné et du matériel.

3. LA BRONCHIOLITE AIGUE DU VRS DU NOURRISSON



Source : Internet : www.bsip.com

3.1. Définition (6, 22, 30, 31)

La bronchiolite aiguë du nourrisson est définie par un ensemble de cinq critères :

- âge inférieur à 24 mois et pour certains à 12 mois
- polypnée et distension thoracique
- râles crépitants en fin d'inspiration
- premier ou à la rigueur second épisode de ce type
- frein expiratoire avec sibilances surtout en cas d'atteintes des bronches proximales.

La bronchiolite se définit comme une broncho-pneumopathie virale du nourrisson, caractérisée par des lésions prédominantes de l'épithélium bronchiolaire, auxquelles peuvent s'associer des lésions bronchiques, alvéolaires ou interstitielles.

On la nomme également : bronchite sifflante ou dyspnéisante, bronchite asthmatiforme, broncho-pneumopathie aiguë dyspnéisante.

3.2. Physiopathologie (23, 30, 31, 61, VII)

L'infection primaire à VRS se rencontre souvent chez le nourrisson et elle peut même toucher le nouveau-né, c'est-à-dire un sujet ayant des anticorps anti-VRS :

- Anticorps d'origine maternelle, transmis par voie transplacentaire ;
- Chez l'enfant au sein, anticorps du colostrum et du lait maternel, qui contiennent de grandes quantités d'IgA dont certaines spécifiques du VRS, à un moindre degré des Ig G anti-VRS, et des lymphocytes T réactifs au VRS avec une fréquence pouvant atteindre 40 %.

Certains faits sont paradoxaux ; en effet, un taux élevé d'anticorps sériques chez la mère a un effet protecteur, et le rôle des anticorps est attesté par la rareté des atteintes respiratoires sévères avant l'âge de 4-6 semaines.

Cependant, à partir du 2^{ème} mois, on peut observer des infections sévères alors que l'enfant présente un taux d'anticorps sériques d'origine maternelle encore élevé.

Plusieurs schémas pathogéniques ont été proposés pour expliquer ces faits :

1. Aggravation de la maladie par formation d'immuns complexes antigène et anticorps maternels transmis, d'où activation des polynucléaires neutrophiles, libération des médiateurs chimiques à action bronchoconstrictive.
2. Un taux faible d'anticorps Ig G3, qui protègent électivement l'appareil respiratoire contre le VRS et l'on sait que cette sous classe d'anticorps est un composant mineur des anticorps transmis par voie transplacentaire, qu'ils ont une courte durée de vie, et que leur taux baisse jusqu'à un minimum atteint à l'âge de 4 à 6 semaines.
3. Immaturité immunologique du nourrisson qui fabrique peu ou pas d'anticorps Ig G contre la glycoprotéine G associée à l'infectivité virale.
4. La sécrétion d'un inhibiteur de l'interleukine 1 qui retarde les modifications au site de l'inflammation.

Les virus pénètrent par le rhino-pharynx (rhino-pharyngite) . Ils se propagent de proche en proche tout en se répliquant et, à partir des voies aériennes supérieures infectées en premier, ils gagnent les voies aériennes inférieures en 2 à 4 jours. Le VRS provoque une nécrose diffuse des cellules de l'épithélium bronchique et alvéolaire. La desquamation cellulaire dans les petites voies aériennes provoque des troubles de la ventilation (atélectasies et emphysème obstructif). La conséquence mécanique globale est le piégeage diffus de l'air, source de distension pulmonaire et d'hypoventilation alvéolaire. La réparation du revêtement épithélial demande plusieurs semaines.

Les conséquences de ces lésions sont multiples, anatomiques, fonctionnelles et immunologiques :

- Destruction de l'appareil ciliaire
- Augmentation de la viscosité du mucus aggravée par la déshydratation.
- Prolifération des bactéries favorisée par l'insuffisance d'épuration mécanique et la nécrose ciliaire.
- Augmentation de l'adhésion des bactéries
- Inflammation bronchique qui facilite la pénétration des allergènes
- Mise à nu des récepteurs bronchiques sensibles à l'irritation qui favorise l'hyperréactivité bronchique.

L'atteinte des petits conduits aériens (bronchioles) dont le diamètre s'étend de 75 à 300 microns est précoce et prédominante. Une réaction allergique a été mise en cause dans la pathogénie de la bronchiolite.

De plus, il a été montré que le VRS déclenche une élévation importante des IgE locales spécifiques et, à un moindre degré, des IgE spécifiques sériques, ainsi que des anticorps anti-VRS IgG4 (or les IgG interviennent dans les phénomènes d'hypersensibilité). Les complexes Ag viral – Ac de type IgE ou Ig G provoquent la libération de nombreux médiateurs chimiques : histamines, prostaglandines, leucotriènes. La leucotriène C4 (LTC4), molécule pro-inflammatoire de l'acide arachidonique a une action bronchoconstrictive – LTC4 est présente chez 83 % des nourrissons qui ont des IgE anti-VRS. Ces médiateurs sont responsables du bronchospasme et de l'hypersécrétion de mucus bronchique.

Quoi qu'il en soit, les lésions bronchiolaires obstructives sont à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire responsable d'hypoxie et d'hypercapnie.

D'autres atteintes peuvent être notées :

- des altérations bronchiolo-alvéolaires rendent compte de la présence possible de râles crépitants diffus.
- l'obstruction des bronches de plus gros calibre est responsable de râles sibilants et elle participe à la constitution de la dyspnée expiratoire.

Cette physiopathologie peut être résumée par le schéma suivant :

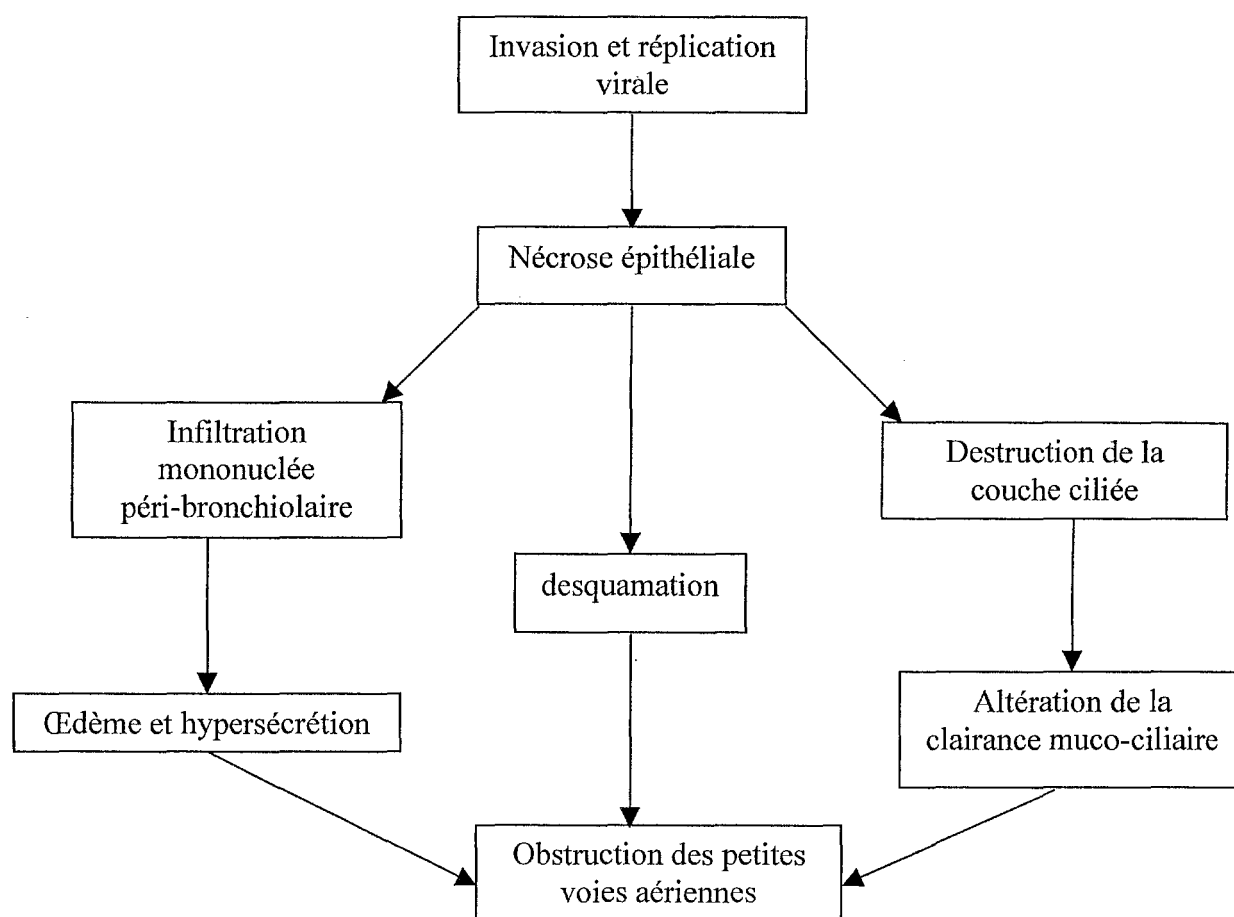


Fig. 7 : Physiopathologie de la bronchiolite (22)

L'arrêt de l'infection semble dû essentiellement à des processus locaux :

- Il s'agit d'anticorps IgG et IgA sécrétoires. On a démontré qu'il existe un anticorps particulier capable de prévenir la formation de syncytium ce qui empêche la propagation du virus de cellules en cellules.
- Le rôle de l'immunité cellulaire doit être pris en compte.

3.3. Clinique (23, 30, 31, 101)

Le VRS est véritablement "le virus de la bronchiolite" chez le tout petit. En période épidémique, il est responsable de plus de 80 % des cas chez les enfants de moins de 6 mois. Les épidémies de bronchiolite justifiant l'hospitalisation dans la population infantile suivent d'ailleurs très exactement les périodes où le VRS est prévalent. Les réinfections à VRS, observées après 3 ans le plus souvent, sont fréquentes mais revêtent rarement l'aspect d'une bronchiolite aiguë ni d'ailleurs celui d'une pneumopathie aiguë.

L'inventaire des manifestations cliniques est fourni lors des épidémies. Ainsi, dans une collectivité d'enfants de 4 mois à 4 ans dont 71 % ont été infectés, on a relevé : pharyngites congestives exsudatives (34 %), laryngites (1%), atteinte des voies aériennes inférieures (bronchiolite et pneumonie) (31 %), toux (80 %), fièvre isolée (24 %), aucun signe (10 %). L'incubation est de 4 à 5 jours.

Le premier signe, la rhinite, est le seul symptôme à la fois constant et dépendant de l'âge, il peut rester isolé mais précède toutes les autres formes.

En ce qui concerne la bronchiolite, le tableau constitué comporte dans sa forme habituelle :

- un syndrome infectieux d'importance et de durée variables. L'apyrexie est possible, comme à l'inverse l'hyperpyrexie prolongée, en plateau.
- Des signes fonctionnels respiratoires : toux sèche puis grasse, parfois incessante, dyspnée expiratoire avec polypnée.
- L'état général est en règle conservé
- Sur le plan respiratoire on observe une distension du thorax avec tirage sous-costal et inter-costal
- L'auscultation révèle des sibilances (râles sifflants produits par le passage de l'air dans les bronches encombrées) ou des crépitants (bruits fins éclatants en bouffées à la fin de l'inspiration) parfois audibles à distance.
- Wheezing : sifflement expiratoire imitant le bruit du vent dans bronches.

Cet ensemble, malgré la polypnée, a permis d'associer le terme de bronchiolite à celui de bronchite asthmatiforme.

Les signes associés sont ceux :

- De l'insuffisance respiratoire débutante et de ses conséquences à rechercher : tachycardie, élévation tensionnelle, sueurs, cyanose péribuccale, difficultés alimentaires, aggravation de la polypnée (supérieure à 80 par minute), tirage (battement des ailes du nez), puis signes d'épuisement avec instabilité du rythme respiratoire, altération de la vigilance ;
- De l'infection virale causale et variable selon le virus : diarrhée, polyadénopathies cervicales, rhinite, conjonctivite, otite.

Il existe différentes formes cliniques de broncho-alvéolites selon la localisation de l'atteinte bronchique, le terrain, la gravité des signes et les complications (30).

- Une atteinte proximale donne un tableau de type bronchite avec toux bruyante, râles crépitants, meilleure tolérance fonctionnelle.
- Une atteinte plus distale donne le tableau de broncho-alvéolite, avec, à l'auscultation, un ou plusieurs foyers de râles crépitants, et radiologiquement des opacités nodulaires disséminées, ou des foyers de comblement alvéolaire non systématisés.

Les broncho-alvéolites ont une gravité particulière (42, 52) :

- Chez les mucoviscidosiques ;
- Chez les sujets immunodéprimés ;
- Chez les anciens prématurés atteints de dysplasie bronchopulmonaire, éventuellement encore oxygénodépendants ou ventilés artificiellement ;
- Chez les sujets porteurs d'une malformation thoracique ou endothoracique (cardiopathie congénitale, hernie diaphragmatique opérée).

Dans la forme commune (22, 30), le médecin traitant s'attache à identifier les signes de bonne tolérance qui permettront de traiter et de surveiller ce nourrisson à domicile. Le rythme respiratoire est inférieur à 40/minutes. Il n'existe pas de signes de lutte. Le rythme cardiaque est inférieur à 130/ minutes. L'enfant s'alimente correctement. Sa température est inférieure à 38°C. Sous réserve d'un traitement symptomatique simple, ce nourrisson guérit en 8 à 10 jours.

La fréquence des formes sévères, (30, 36, 42) dépasse 30 % en milieu hospitalier. Parmi ces formes graves, la mortalité est chiffrée à 2-3 %.

- Détresses respiratoires aiguës :

La fréquence respiratoire est supérieure à 50/ minutes avec des signes de lutte ; tirage intercostal, sus-sternal, épigastrique ; battement des ailes du nez, balancement thoraco.-abdominal; cyanose des extrémités, sueurs. Le rythme cardiaque est supérieur à 140-150/minutes. L'hospitalisation s'impose en urgence. L'examen radiologique montre 3 types d'anomalies : un syndrome bronchiolaire, bronchique et alvéolaire.

- Apnée et mort subite :

La bronchiolite peut aussi se manifester par des apnées, surtout chez les nourrissons de moins de trois mois. Il s'agit d'apnées, uniques ou multiples. Une apnée peut mener d'une forme banale vers une situation très grave à la suite d'une simple obstruction nasale. Elles imposent une hospitalisation d'urgence.

Des cas de mort subite, suite à ces apnées, ont été rapportés.

- Formes graves :

Certaines bronchiolites se manifestent d'emblée par des signes graves (grande détresse respiratoire, cyanose, hypoxie) chez des nourrissons jusque là bien portants et, surtout, chez des nourrissons porteurs d'une pathologie préexistante (dysplasie broncho-pulmonaire, mucoviscidose, cardiopathie congénitale, anciens prématurés). Ces nourrissons doivent être placés en réanimation, intubés et ventilés.

L'évolution se fait vers la régression des symptômes dans des délais plus longs que dans la forme commune. Des séquelles pulmonaires sont fréquentes. La mortalité peut atteindre 40 % des cas.

Les formes d'évolution prolongées (30, 31, 52) sont définies par la persistance de symptômes (toux, gêne respiratoire, sibillances) pendant plus de 8 jours. Ces formes exposent à des séquelles.

En résumé, les critères d'admission aux urgences et à l'hospitalisation sont les suivants :

- Difficultés d'alimentation (refus du biberon, essoufflement à la tétée, vomissements)
- Polypnée (fréquence respiratoire supérieure à 50-60/minute)
- Signes de lutte respiratoire
- Cyanose, troubles de l'oxygénation périphérique
- Tachycardie supérieure à 130-140/minute
- Opacité pulmonaire
- Terrain particulier (âge inférieur à 3-6 mois, prématurité, hypotrophie, dysplasie broncho-pulmonaire, cardiopathies, mucoviscidose, syndromes immunodéficients)
- SaO₂ < 95%
- Mauvaises conditions socio-économiques
- Tabagisme passif
- Défaut de compréhension
- Difficultés d'accès aux soins

3.4. Les examens complémentaires (23, 101)

➤ La radiologie thoracique

Facile à mettre en œuvre, elle est indiquée dans les formes graves ou traînantes et lors de l'hospitalisation.

Son interprétation permet de mettre en évidence :

- Un syndrome bronchiolaire dont le signe essentiel est la distension thoracique. On observe une horizontalisation des côtes, un aplatissement des coupes diaphragmatiques, une hyperclarté pulmonaire prédominante aux bases de lobes pulmonaires.
- Un syndrome bronchique avec une image en rails provenant de l'épaississement des parois bronchiques par l'œdème inflammatoire ;
- Un syndrome alvéolaire en cas d'atteinte alvéolaire associée caractérisé par des opacités floconneuses périhilaires.

La radiographie du thorax permet également la recherche d'éventuelles complications :

- Foyer pulmonaire parenchymateux, surinfection bactérienne ;
- Une atteinte interstitielle due au virus lui-même ou à des germes responsables de pneumopathies atypiques (Chlamydia, mycoplasme) ;
- Des troubles de la ventilation avec atelectasie (par encombrement bronchique dû à une toux inefficace) ;
- un pneumothorax
- un pneumomédiastin

➤ Gazométrie

La gazométrie peut se réaliser en urgence par prélèvements capillaires, veineux ou artériels.

Elle permet de rechercher :

- Une hypoxie ($PO_2 < 60$ mmHg)
- Une normocapnie voire une hypercapnie ($PCO_2 > 60$ mmHg) entraînant une intubation et une ventilation assistée. Le passage d'une normocapnie à une hypercapnie est un signe de gravité traduisant l'encombrement et l'épuisement respiratoire.
- Une acidose respiratoire ($pH < 7,20$)

➤ Bilan sanguin

On peut pratiquer un bilan sanguin comprenant :

- 1 – Une numération formule sanguine (NFS). Le plus souvent celle-ci est normale. Une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles évoque une neutropénie ;
- 2 – Le dosage de la protéine C réactive ($N < 10$ mg/l) et de l'orosomucoïde ($N = 0,3 - 1,2$ g/l) qui sont des protéines de la réaction inflammatoire aiguë augmentant rapidement en cas de surinfection bactérienne ($CRP > 10$ mg/l, orosomucoïde $> 1,2$ G/l)
- 3 – Un ionogramme sanguin ayant pour but de rechercher une hyponatrémie de dilution témoin d'une sécrétion inappropriée d'ADH.

➤ Bilan infectieux

Le bilan infectieux est pratiqué lorsque la température corporelle dépasse 38 °C. Il consiste en une hémoculture aérobie et anaérobie, une uroculture voire une ponction lombaire.

➤ Recherche du VRS dans les aspirations rhinopharyngées

cf. partie diagnostic

3.5. Réinfection, complication de l'infection

La réinfection est fréquente. Selon une enquête prospective concernant une population où pratiquement tous les enfants avaient été infectés durant la première année de vie, 53 % des sujets ont été réinfectés entre 13 et 60 mois, proportion qui s'est élevée à 76 % entre 13 et 24 mois et à 33 % durant la 4^{ème} année. Le risque de réinfection varie en raison inverse du titre des anticorps neutralisants persistants et du nombre des infections antérieures. Les réinfections sont plus souvent modérées dans leur expression clinique : il est rare qu'une atteinte des voies aériennes inférieures se répète. Le risque de réinfection est d'autant plus grand que l'infection primaire est plus précoce. Ce fait est probablement lié, au moins en partie, à la faiblesse de la réaction immunitaire chez le petit nourrisson.

Des complications (10, 15) à court et long termes peuvent apparaître.

A court terme on observe :

- L'insuffisance respiratoire grave est fréquente. L'hypercapnie a une signification péjorative. Environ 5 % des bronchiolites se compliquent ; 2 % vont nécessiter une intubation avec ventilation assistée, la mortalité est faible.
- Les apnées sont observées dans 6 à 20 % des cas, surtout dans l'infection à VRS. Elles sont dépistées par le monitoring cardiorespiratoire.
- Le risque de fausses routes alimentaires est important du fait de la polypnée
- Les taux de surinfections varient de 1,2 % à 30 %. Les germes les plus fréquemment en cause sont le pneumocoque, *Haemophilus influenzae* et *Branhamella catarrhalis*. Il s'agit souvent d'otites moyennes aiguës et de surinfections pulmonaires. Les surinfections systémiques sont rares. L'antibiothérapie de première intention ne paraît pas justifiée. Les critères habituellement retenus pour le diagnostic de surinfection sont :
 - Otite moyenne aiguë suppurée
 - Persistance ou réascension thermique
 - Aggravation de l'état clinique avec des signes radiologiques
 - Augmentation de la polynucléose ou des protéines de l'inflammation
 - Isolement d'une bactérie dans les crachats
 - Hémodéculture positive

En cas d'infection virale, plusieurs travaux montrent que l'action bactéricide totale dans le poumon est diminuée.

Les complications à long terme (8, 16, 80, 81, 83) observées :

- Dans moins de 1 % des cas, des lésions bronchiolaires ne régressent pas et évoluent vers une bronchiolite oblitérante, avec détresse respiratoire persistante, insuffisance respiratoire chronique et troubles de la croissance staturo-pondérale. Il existe d'autres entités radiocliniques : l'emphysème obstructif localisé, l'atélectasie périphérique, le poumon clair unilatéral (syndrome de MacLeod), la fibrose interstitielle, la dilatation de bronches.
- Des épisodes répétés de wheezing, dont la survenue serait corrélée à l'importance de l'élévation des IgE sériques anti-VRS lors de l'épisode aigu.
- Asthme bronchique :

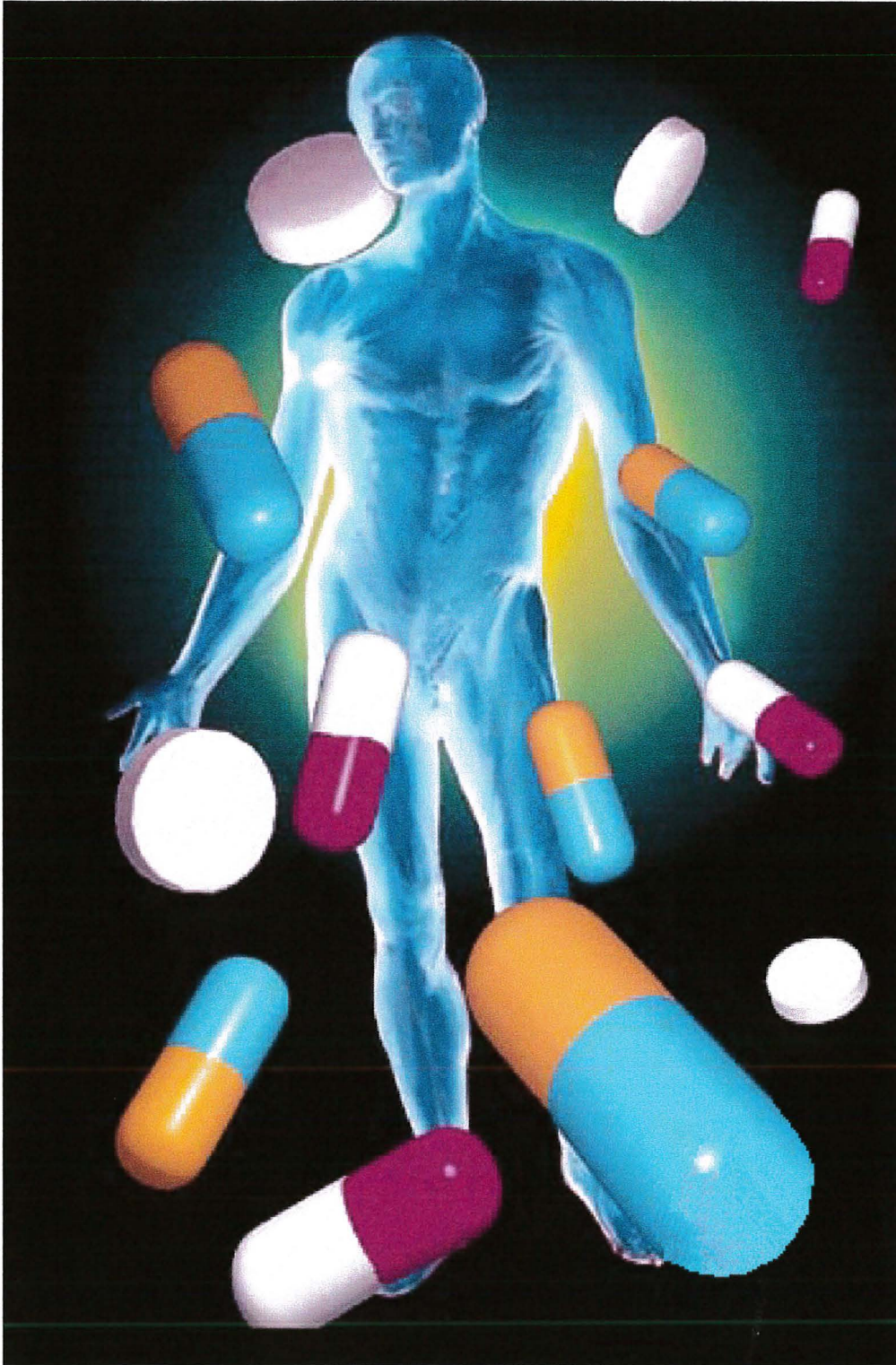
Huit à dix ans après la bronchiolite initiale, l'hyperréactivité bronchique (isolée ou associée à un état allergique) est fréquente mais inconstante. L'agression virale est

capable d'induire (ou de révéler si elle persiste) cette hyperréactivité bronchique non spécifique, par atténuation de l'épithélium rendu perméable, par production d'un état inflammatoire prolongé.

Les complexes virus anticorps de type IgG ou IgE sont susceptibles de provoquer la sécrétion de nombreux médiateurs (histamine, leucotriènes...). En ce qui concerne l'activité de phosphodiesterases au niveau des membranes leucocytaires, elle augmente avec l'âge, aussi bien chez le sujet sain que chez le sujet malade, mais les enfants asthmatiques ou les nourrissons atteints de bronchiolite ont dès les premières manifestations pathologiques une activité diminuée par rapport aux témoins. La diminution et ou le défaut d'augmentation de ces activités pourraient être un marqueur intrinsèque de l'asthme allergique, ou de l'asthme, ou du terrain allergique. La virose ou les viroses répétées pourraient, avec ou sans terrain allergique associé, mais d'autant plus facilement que l'association existe, être le facteur déclenchant de la maladie allergique, surtout, mais non exclusivement au niveau respiratoire. Les lymphocytes à IgE proliféreraient dans l'organisme en général, favorisant par le biais des lésions inflammatoires et de l'augmentation de la perméabilité épithéliale de la muqueuse respiratoire, la pénétration des pneumallergènes et leur contact avec les cellules immunocompétentes.

Tous les facteurs susceptibles de majorer ou d'entretenir l'inflammation muqueuse sont alors des facteurs de risques supplémentaires.

4. THERAPEUTIQUE



Source : Internet : www.bsip.com

Le traitement est différent en pédiatrie ambulatoire (formes modérées) , en salle d'urgence (évaluation de la sévérité, décision d'hospitalisation ou du retour à domicile) et en hospitalisation conventionnelle (formes sur terrain à risque, formes prolongées et non sévères).

Les modalités thérapeutiques dont les cliniciens disposent actuellement sont nombreuses et coûteuses pour certaines et leur efficacité n'est pas toujours démontrée.

Aucune modalité thérapeutique ne semble faire l'objet de consensus latent, mis à part la kinésithérapie respiratoire qui était prescrite dans plus de 95 % des cas.

D'après une étude multicentrique réalisée en 1992-1993 par le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, les autres traitements étaient présents avec les fréquences suivantes : bronchodilatateurs par aérosol 71 %, corticothérapie orale 45%, antibiothérapie orale 75.7%.

Les chiffres variaient de façon importante selon les centres hospitaliers et témoignaient soit de l'absence de consensus, soit de position d'école.

Une autre étude réalisée au cours de l'épidémie 1996-1997, a étudié la prise en charge de la bronchiolite en pédiatrie libérale (73). Les traitements mis en œuvre étaient :

- La kinésithérapie dans 81,5 % des cas.
- Les bronchodilatateurs dans 73,5 % des cas (63 % par voie inhalée)
- Un corticoïde dans 60 % des cas (36 % par voie inhalée)
- Un mucofluidifiant dans 58,5 % des cas.
- Un antibiotique dans 64 % des cas.
- Une hospitalisation dans 5,6 % des cas.

Enfin, pour démontrer que la prise en charge ambulatoire est différente de l'hospitalière, une étude, réalisée à Clermont-Ferrand en 1996-1997, a comparé les traitements.(51)

- L'antibiothérapie est prescrite dans 100 % des cas en milieu hospitalier versus 79 % en ville.
- La corticothérapie (3 % à l'hôpital versus 51 % en ville)
- L'utilisation de bronchodilatateurs (92 % en ville versus 34 % à l'hôpital).

Il est toutefois difficile de standardiser les différentes prises en charges.

En effet, un nourrisson présentant des signes de gravité ne nécessitera pas les mêmes traitements qu'un nourrisson où les signes sont absents.

Nous allons donc essayer d'élaborer un arbre décisionnel face à une bronchiolite aiguë du nourrisson.

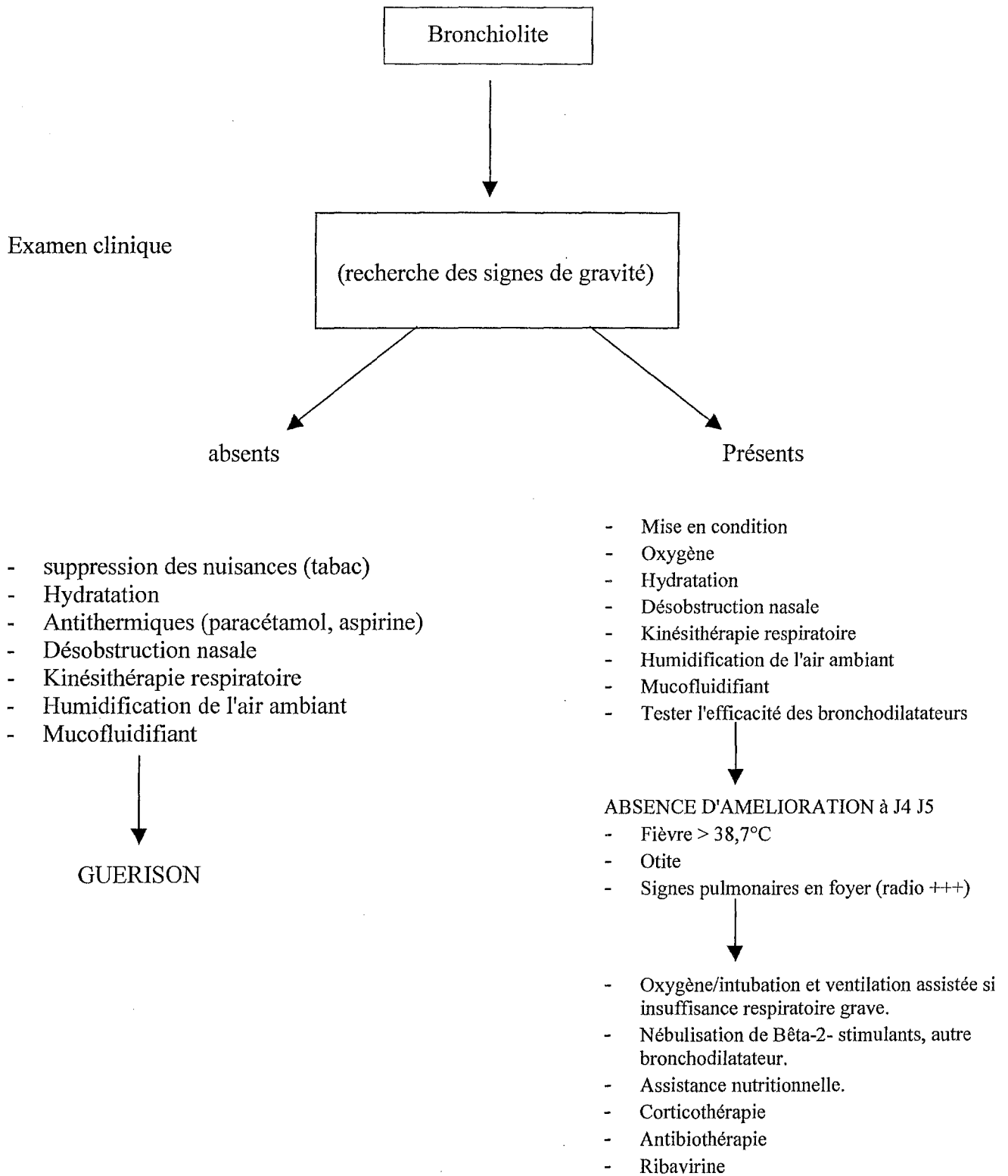


Fig. 8 : Arbre décisionnel thérapeutique face à une bronchiolite aiguë à VRS du bronchiolite aiguë du nourrisson.(23,30,31)

4.1. Traitement symptomatique

4.1.1. L'oxygénothérapie (23, 30, 31)

L'oxygénothérapie demeure essentielle dans le traitement de la bronchiolite accompagnée d'hypoxie. Son efficacité est connue depuis très longtemps. Les premiers travaux publiés datent de 1941. La quantité d'oxygène nécessaire est déterminée par l'intermédiaire d'un Hood ("cloche") le plus souvent s'il s'agit de petits nourrissons. Il peut être aussi administré par l'intermédiaire d'un masque ou d'une canule nasale. La position ventrale surélevée du bébé est favorable à l'amélioration de l'état clinique.

4.1.2. L'inhalation et la ventilation assistée en cas d'insuffisance respiratoire grave

Les nourrissons avec une apnée périodique, une désaturation en oxygène importante, ou avec une acidose ($\text{pH} < 7.2$) nécessitent une ventilation mécanique. L'inhalation peut s'avérer nécessaire chez des nourrissons avec une conscience altérée, une PaCO_2 élevée ou SaO_2 restant basse et ce malgré une concentration en oxygène qui dépasse les 60%. Chez les nourrissons qui n'ont pas répondu à la ventilation conventionnelle, les méthodes d'oxygénation corporelle (ECMO extracorporel membrane oxygénation) ont été tentées avec succès.

4.1.3. Assistance nutritionnelle (23, 30, 31)

Certains nourrissons, gravement atteints, refusent de s'alimenter. Il faut fractionner l'alimentation en espaçant les biberons. On peut proposer un gavage et/ou une perfusion si les troubles digestifs sont majeurs. Le traitement antireflux est non systématique, mais les nourrissons dont le reflux gastro-œsophagien (RGO) est aggravé par la bronchiolite ou révélé par celle-ci sont nombreux. Le RGO est favorisé par les symptômes (distension pulmonaire, toux) par les aspirations nasopharyngées qui doivent être douces, et par la kinésithérapie faite en position déclive. On préconise, dans ce cas, l'orthostatisme, le cisapride (Prépuksid®) : 1ml/5kg 3 à 4 fois/jour, le dompéridone (Motilium®) : ½ mesure ou 1,5 ml/5kg, 3 fois/jours.

4.1.4. Humidification de l'air ambiant (23, 30, 31)

Pas de chauffage au-delà de 19°C, avec interdiction formelle de fumer.

4.1.5. Hydratation (30)

Il faut maintenir une hydratation satisfaisante pour faciliter l'expectoration des sécrétions et éviter les bouchons. En moyenne, le nourrisson reçoit 60 à 80 ml/kg de liquide avec un supplément de 20 à 25 ml/kg en cas de fièvre ou de polypnée, en fractionnant les prises.

4.1.6. Maintien d'une bonne perméabilité nasale (30, 105)

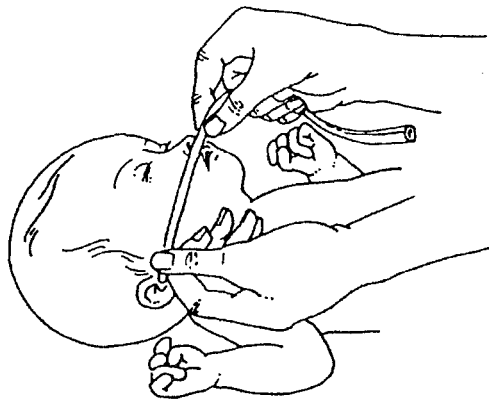
L'enfant jusqu'à 6 semaines respire uniquement par le nez. Ensuite le nourrisson n'acquiert que progressivement la faculté de respirer par la bouche. C'est dire que plus il sera petit, et bien évidemment chez le nouveau-né, plus l'obstruction nasale sera un obstacle à la ventilation. L'obstruction nasale du nourrisson pose quelques problèmes de gravité variable :

- Difficultés d'alimentation
- Respiration difficile
- "Sucement" du pouce compromis
- Entretien de l'infection

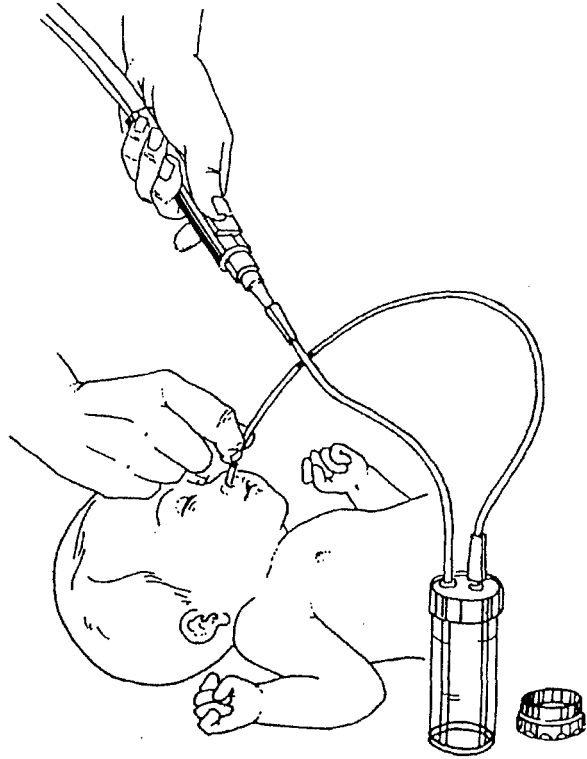
La désobstruction nasopharyngée est donc pour le kinésithérapeute, comme pour l'infirmière ou la mère, un geste de bon sens.

- On peut donc maintenir une bonne perméabilité nasale par instillation de sérum physiologique dans chaque fosse nasale et aspiration des sécrétions à l'aide d'un mouche bébé.
- Le kinésithérapeute peut réaliser des aspirations nasopharyngées.

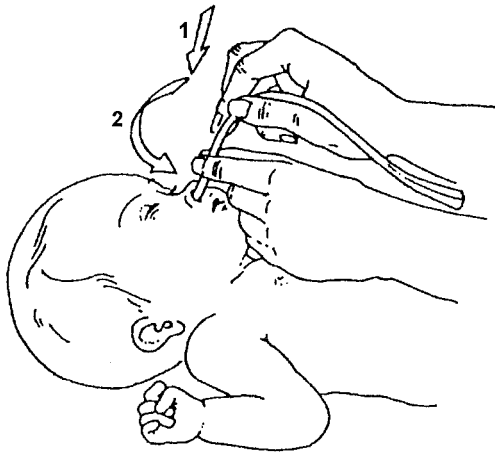
Ces techniques, plus puissantes, sont utilisées le plus souvent à l'hôpital et peuvent déclencher des réflexes nauséux et former le reflux gastro-oesophagien. L'aspiration nasopharyngée est aseptique et le calibre de la sonde est choisi en fonction de l'âge de l'enfant. Il faut bien évidemment être à distance d'un repas (> 1 heure). Après un lavage soigneux des mains, le kinésithérapeute mouille la sonde stérile dans un flacon de sérum ou d'eau stérile. Une fois l'orifice de la narine franchie, il faut diriger la sonde en bas et en arrière, le long du plancher de la fosse nasale, l'enfant étant couché sur le dos. La progression se fait sonde clampée, d'une longueur égale à une fois la distance aile du nez – tragus de l'oreille (fig. 9-1). Il faut viser le lobe de l'oreille en longeant le toit du palais. On atteint ainsi le pharynx. Pour faciliter sa progression, on peut lui donner de légers mouvements de rotation (fig. 9-2). Il faut laisser l'enfant tousser, avant de remonter la sonde en aspirant doucement. On peut avant d'aspirer, instiller des mucolytiques, ou de sérum physiologique, afin de fluidifier les sécrétions et faciliter le passage.



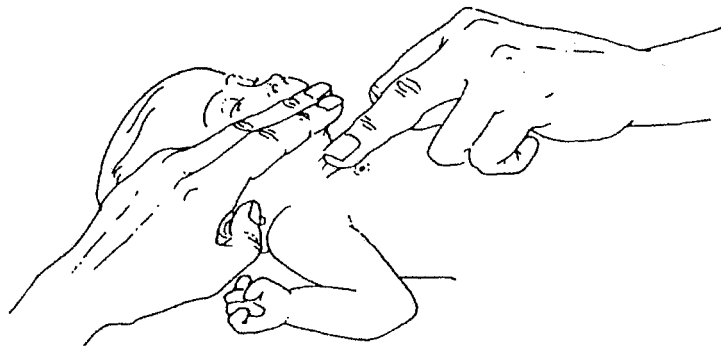
1. Repérage



3. Désobstruction



2. Progression



Technique du "moucher nasal"

Fig. 9 : Désobstruction naso-pharyngée (105)

4.1.7. La kinésithérapie respiratoire (30, 31, 105)

La lutte contre l'encombrement est le but principal de la kinésithérapie respiratoire du nouveau-né, du nourrisson et du petit enfant. En ventilation spontanée comme en ventilation contrôlée, l'encombrement modifie les échanges gazeux, appelle et entretient la surinfection trachéo-bronchique, perturbe la circulation pulmonaire. Le geste de désencombrement peut être curatif et préventif. Le médecin est le prescripteur du geste kinésithérapique de désencombrement. Cette prescription doit préciser la technique souhaitée, le nombre de séances par jour et la durée du traitement. La durée d'une séance est variable puisqu'elle doit tenir compte de l'importance de l'encombrement, de la fatigue de l'enfant, de son âge, de sa maladie, de sa tolérance au traitement. En effet, un enfant fatigué ne sera pas coopérant : il vaut mieux 3 séances courtes dans la journée qu'une seule plus longue. Le kinésithérapeute fait partie de l'équipe médicale. Il doit donc alerter le médecin s'il constate une aggravation, et rassurer les familles. Avant chaque séance de kinésithérapie, un examen clinique est réalisé, il met en évidence l'importance de l'encombrement.

Dans la majorité des cas, la bronchiolite évolue en 3 phases :

1. Une phase inflammatoire ou sèche qui dure 36 heures et où la kinésithérapie n'est pas utile.
2. Une phase sécrétante où la kinésithérapie est essentielle.
3. Une phase de surinfection éventuelle.

La kinésithérapie débute tôt, après la phase dite "sèche" soit vers la 36^{ème} heure.

Le kinésithérapeute possède plusieurs techniques de désencombrement :

- La toux est un moyen physiologique de désencombrement des voies aériennes supérieures et du système bronchopulmonaire. Elle est largement utilisée par le kinésithérapeute, en association avec les techniques de désencombrement :
 - Postures de drainage
 - "Clapping"
 - Vibrations manuelles et mécaniques
 - Accélération du flux expiratoire

Il est impossible d'obtenir une toux volontaire et efficace avant l'âge de 2-3 ans, sauf par imitation. Le kinésithérapeute doit donc déclencher ce mécanisme par voie réflexe. Les récepteurs les plus importants et les plus accessibles se situent au niveau de la trachée et des voies aériennes supérieures. La toux est donc provoquée et ce, de la façon suivante : on exerce une pression dans le creux sussternal sur le temps inspiratoire. Le nourrisson tousse immédiatement et rejette des sécrétions qui l'encombraient.

- Les postures de drainage sont connues depuis longtemps et doivent favoriser l'écoulement et le drainage des sécrétions vers les gros troncs. Toutefois, le nourrisson peut pour des raisons hémodynamiques ne pas supporter longtemps une telle contrainte. Le thorax du nourrisson est malléable et rapidement la compression entraîne une hypoventilation du côté sain. Cette technique tend à être supprimée au profit de l'accélération du flux expiratoire.

- Le "clapping" est lui aussi connu depuis longtemps, il s'agit de percussions thoraciques, qui provoquent un déplacement des sécrétions dans les gros troncs bronchiques et la trachée. Le "clapping" se fait avec la main en cupule, afin de créer un coussin d'air qui amortit la frappe. Le nourrisson, ayant un thorax malléable, l'effet mécanique des percussions est considérablement diminué. Il faudrait donc appliquer une énergie plus importante que chez l'adulte. Cette technique n'est efficace qu'à l'instant où elle devient dangereuse (fracture des côtes) ; c'est pourquoi elle tend à être remplacée.

- Les vibrations sont aussi utilisées, elles peuvent être d'origine manuelles ou mécaniques.

- Manuelles : la fréquence est comprise entre 20 et 25 Hz. suivant les opérateurs. Elles sont produites par une tétanisation des muscles du bras et de l'avant-bras, et transmises par le poignet à l'ensemble de la main ou à la pulpe des doigts. Elles sont de courte durée, et fatigantes pour le kinésithérapeute.

- Mécaniques : suivant les appareils, la fréquence est comprise entre 20 et 80 Hz (vibreurs spécifiques professionnels).

Les vibrations semblent fluidifier les sécrétions, suivant les règles physiques de la thixotropie, c'est-à-dire, le phénomène par lequel des gels se transforment en liquide sous l'effet d'une certaine agitation mais qui se régénèrent par le repos.

Les vibrations sont intéressantes en association avec l'accélération du flux expiratoire.

- L'accélération du flux respiratoire est de la technique actuelle de kinésithérapie de désencombrement la plus proche de l'expulsion physiologique des sécrétions pulmonaires. L'accélération peut être définie comme : "un mouvement thoraco-abdominal synchrone, créé par les mains du kinésithérapeute sur le temps expiratoire. Il débute au niveau du plateau inspiratoire et ne dépasse pas habituellement les limites physiologiques expiratoires de l'enfant". Cette technique est possible grâce à la compliance élevée du nourrisson. En effet, un nourrisson possède une cage thoracique très souple. Cette compliance élevée explique le fait que l'enfant respire vite, freine l'air à l'expiration. Le but de cette technique vise à expulser l'air des poumons à une vitesse approchant celle de la toux. Il existe alors :

- Un effet "sarbacane" qui favorise la progression et l'expulsion des sécrétions en fonction des lois de la dynamique des fluides dans l'arbre trachéo-bronchique.

- Un meilleur renouvellement gazeux par augmentation du volume courant,

- Une mobilisation de la mécanique thoracique.

La technologie de l'accélération est la suivante :

- La main thoracique se place entre la fourchette sternale et la ligne inter-mamelonnaire.

- La main abdominale se centre sur l'ombilic.

Les appuis et les prises

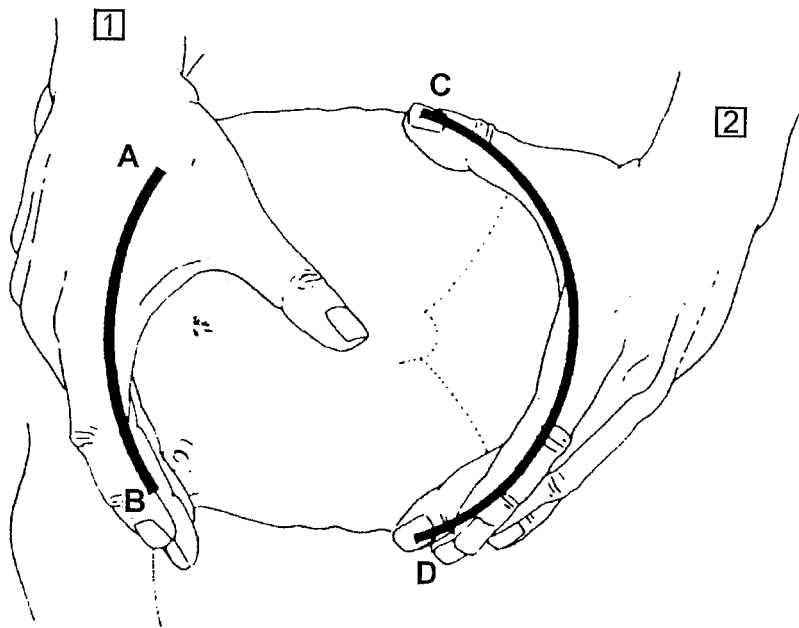
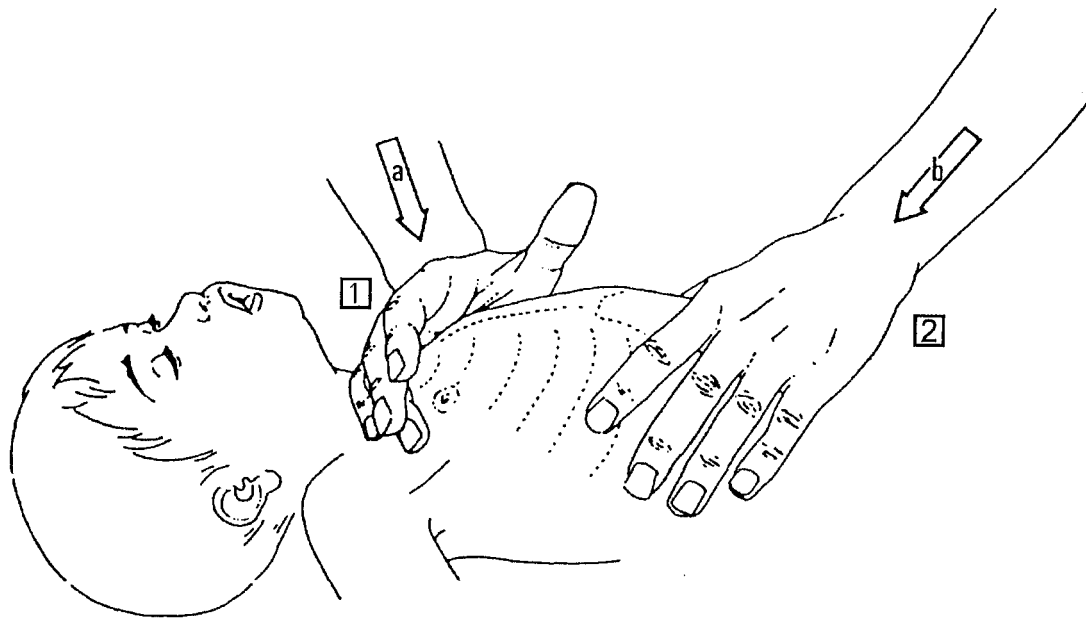


Fig. 10 : Technologie de l'accélération du flux (105)

La difficulté réside dans l'appréciation du départ de l'accélération du flux : il faut commencer ce geste lors du début de l'expiration. L'accélération de référence décrite ci-dessus est la plus fréquemment utilisée : la main thoracique et la main abdominale sont synchrones.

Il existe plusieurs types d'accélération du flux expiratoire :

- On peut agir à vitesse modérée, ou à vitesse rapide et petit volume, ou à vitesse lente et grand volume.
- Si le problème respiratoire est unilatéral, on peut pratiquer l'accélération sur un seul poumon.

Lorsque l'on accélère l'expiration d'un enfant pour le désencombrer, il faut obtenir une majoration sonore de l'expiration et une éjection des sécrétions. Si ces deux critères ne sont pas obtenus, le geste est inefficace.

D'après la conférence de consensus de Lyon en 1994, l'accélération du flux expiratoire est la meilleure technique.

Dans la majorité des cas, en ville, une kinésithérapie bien faite permet une guérison rapide à peu de frais. Un petit nombre d'enfants est dirigé sur le secteur hospitalier par le prescripteur ou le kinésithérapeute en accord avec lui.

L'indication peut être faite sur les éléments suivants :

- refus alimentaire important,
- diarrhées et déshydratation,
- Fatiguabilité importante,
- Majoration importante des signes de détresse respiratoire.

4.2. Traitement médicamenteux autre que la voie inhalée

4.2.1. Les antipyrétiques (30, 31, VI)

En cas de fièvre associée, on prendra les mesures habituelles, c'est-à-dire découvrir le nourrisson, essayer de faire baisser la température en lui donnant un bain 2°C en dessous de sa température corporelle, et aussi en l'hydratant.

Si ces mesures ne suffisent pas, on peut lui administrer du paracétamol à la dose de 30 à 50 mg/kg/jour en plusieurs prises espacées d'au moins 4 heures en alternance avec de l'aspirine à la dose de 50 à 100 mg/kg/jour aussi en plusieurs prises.

4.2.2. Les mucofluidifiants (VI)

Pour faciliter le désencombrement chez le nourrisson, on peut utiliser des mucofluidifiants. Le plus utilisé est l'acétylcystéine qui est un mucomodificateur de type mucolytique. Il exerce son action sur la phase gel du mucus en rompant les ponts disulfure des glycoprotéines. Il n'existe pas d'études rigoureuses comparatives des effets des différents mucolytiques. Toutefois, ils sont utilisés car ils permettent, avec l'aide du kinésithérapeute, un désencombrement plus efficace. La posologie moyenne pour un nourrisson de 1 mois à 1 an est de 100 mg 2 fois par jour. Nous verrons, plus loin dans l'exposé, que ces médicaments sont aussi utilisés en aérosol.

4.2.3. L'antibiothérapie (10, 30, 31, 44, 73)

Une antibiothérapie systématique de première intention ne paraît pas justifiée. Les taux de surinfection bactérienne des infections à VRS rapportés dans la littérature sont extrêmement variables, puisqu'ils vont de 1,2 à 39 %. Les trois bactéries incriminées sont *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*.

Une étude prospective de 9 ans, portant sur 565 infections à VRS, a été publiée par Hall en 1984. Parmi les 352 enfants n'ayant pas eu d'antibiotiques, il y a eu deux surinfections bactériennes. Les 213 enfants dont l'état a été jugé grave et qui ont été traités par les antibiotiques, ont comptabilisé cinq surinfections dans les 15 jours. En conclusion, la réalité et surtout la fréquence des surinfections bactériennes des bronchiolites à VRS restent à établir. Les indications des antibiotiques sont empiriques : pathologie pulmonaire ou cardiaque antérieure, aspect purulent des sécrétions bronchiques visualisées par le kinésithérapeute, fièvre élevée (supérieure à 39°C) ou durable (plus de 2-3 jours), protéine C réactive élevée, présence d'une otite moyenne aiguë, foyer pulmonaire systématisé ou non. L'antibiothérapie doit être "probabiliste", c'est-à-dire active sur les 3 germes les plus fréquemment rencontrés. L'association amoxicilline + acide clavulanique (80mg/kg/jour d'amoxicilline et 10 mg/kg/jour d'acide clavulanique, en 3 prises =Augmentin® ou Ciblor®) ou une céphalosporine sont préconisées.

4.2.4. Les bronchodilatateurs (23, 30, 31, 63, 73)

Les analogies cliniques et fonctionnelles entre asthme et bronchiolite ont conduit de nombreux cliniciens à étudier l'efficacité des bronchodilatateurs. Malgré des controverses tant sur l'efficacité que l'innocuité des bronchodilatateurs, différentes enquêtes aux Etats-Unis et France montrent que pédiatres, généralistes, allergologues et pneumologues les utilisent dans la majorité des cas. Toutes les classes de médicaments ont été utilisées : Théophylline, β 2-adrénergiques, atropiniques de synthèses, association β 2-adrénergiques et atropiniques, α -adrénergiques. Nous verrons plus loin, dans cette étude, que la plupart de ces substances sont administrées par voie inhalée. Des perfusions de bronchodilatateurs sont utilisées dans les formes graves avec insuffisance respiratoire. Ces perfusions à débit contrôlé et constant ont des résultats parfois décevants car l'obstruction est plus d'origine mécanique que liée à un bronchospasme.

On utilise :

- Soit la théophylline, éventuellement l'aminophylline (80 % de théophylline); soit en dose de charge (20.min) 6mg/kg, et en entretien 1mg/kg/h d'aminophylline.
La théophylline ne semble présenter un intérêt que dans les formes apnéisantes.
Trois précautions sont à prendre :
 - Pas de théophylline avant 24 mois, en théorie, ce qui en limite l'intérêt.
 - Surveillance de sa toxicité par l'accélération du rythme cardiaque et par le dosage sérique de la xanthinémie.
 - Interaction médicamenteuse avec l'érythromycine.
- Soit surtout le salbutamol : en dose de charge 5 μ g/kg (5 minutes) et en entretien 0,5 à 1 μ g/kg/min. Surveillance : tachycardie, élévation tensionnelle.

4.2.5. La corticothérapie (23, 30, 31, 32, 53, 60, 63, 73, 90)

Malgré l'absence de preuves scientifiques d'une efficacité clinique ou fonctionnelle de la corticothérapie par voie générale à la phase aiguë de l'affection, les corticoïdes sont largement employés.

Comme nous l'avons vu en physiopathologie de la maladie, il existe bien une participation inflammatoire importante dans les lésions de bronchiolite. Cette inflammation pourrait en théorie être améliorée par un traitement corticoïde. Nous allons cependant voir que le bénéfice d'un tel traitement n'apparaît pas évident au vu des données de la littérature. De nombreuses études ont été réalisées sur l'effet de la corticothérapie par voie orale.

	Nombre de cas	Corticoïde utilisé	Posologie par jour	Durée (jour)
Oski (1961)	20	Dexaméthasone	2-4 mg	2
Dennis (1963)	98	Prednisone	1 mg	4
Sussman (1964)	49	Dexaméthasone	0.14-0.25 mg	9
Danus (1965)	44	Méthylprednisone	2.5-5 mg	2
Dabbous (1966)	60	Prednisone	1 mg	4
Connolly (1969)	95	Prednisone	15 mg...2.5 mg	7
Leer (1969)	297	Bétaméthasone	3.5mg/5kg	3
Tal (1983)	32	Dexaméthasone	-	2
Labbé (1985)	59	Bétaméthasone	0.16 mg/kg	7
Springer (1990)	50	Hydrocortisone IV puis Prednisone	1.5mg/kg/ 2 mg/kg	1 5
Roosevelt 1996)	118	Dexaméthasone	1mg/kg	3
Klassen (1997)	67	Dexaméthasone	0.5mg/kg...0.3mg/kg	2
Van Woensel (1997)	54	Prednisolone	1m/kg/jour	7

Fig. 11 : Etudes de l'effet de la corticothérapie par voie orale des bronchiolites aiguës du nourrisson (58)

Il est clair que la grande majorité de ces contributions ne retrouvent pas d'effets cliniques bénéfiques de l'emploi de la corticothérapie par voie générale lors d'un accès aigu qu'il soit inaugural ou récidivant. Seul Oski a retrouvé, chez les 9 nourrissons traités par dexaméthasone une réduction significative de la durée d'oxygénothérapie, une sortie plus rapide de l'hôpital. Toutefois, Oski n'a jamais pu confirmer ces données dans des études plus larges.

D'autres études ultérieures portant sur un plus grand nombre d'enfants : 49 dans celle de Sussman, 44 dans celle de Dabbous, 95 dans celle de Connolly, 297 dans celle de Leer, ne retrouvent pas d'effet de la corticothérapie sur l'histoire naturelle de la bronchiolite aiguë. A la suite des ces publications, le comité américain des médicaments conclut en 1970 qu'"il n'y a pas de base scientifique à l'administration des corticoïdes en routine dans la bronchiolite". Peut être à cause de cette affirmation, peu d'études ont porté sur ce sujet dans les dix années suivantes. Une étude réalisée par Tal en 1983 a relancé la polémique.

Tal a montré que le score clinique et la durée d'hospitalisation étaient identiques chez les enfants traités par placebo, salbutamol seul ou dexaméthasone seule mais que la combinaison salbutamol et dexaméthasone permettait une amélioration deux fois plus rapide qu'avec les autres traitements. L'auteur conclut en disant que les corticoïdes pourraient avoir un effet potentialisateur sur la réponse β -adrénergique en augmentant l'effet des β 2-mimétiques sur la

production d'AMPc- mais certaines critiques peuvent être formulées vis à vis de cette étude : ce ne sont pas que des bronchiolites puisqu'il y a au moins 13 asthmatiques dans cette population ; la fréquence des antécédents atopiques et des IgE totales élevées est supérieure à celle qui est retrouvée dans la population générale. Il existe donc un biais de recrutement.

Les 4 études suivantes n'ont montré aucun bénéfice à traiter les bronchiolites en phase aiguë avec un corticoïde per os.

En contraste total avec les précédentes, l'étude de Van Woensel relance la polémique en montrant une efficacité de la corticothérapie. Il est observé une diminution plus rapide des scores cliniques pendant les 3 premiers jours chez les enfants traités par corticoïdes, la durée d'hospitalisation est également plus courte. Le bénéfice thérapeutique apparaît plus important chez les enfants les plus sévèrement malades.

En conclusion, dans les rares études montrant l'efficacité des corticoïdes, il ne s'agit pas toujours du premier épisode de bronchiolite, les antécédents atopiques familiaux sont supérieurs à ceux de la population générale et les symptômes apparaissent particulièrement sévères. De plus, il n'est généralement pas mentionné l'existence de râles crépitants dans les critères d'inclusion alors que l'on sait que si le diagnostic de bronchiolite est limité à l'existence de râles crépitants et non pas sibilants, la relation entre atopie et bronchiolite disparaît. De façon intéressante, une des études les plus largement négatives vis à vis du rôle bénéfique des corticoïdes est celle de Leer, où la présence de râles crépitants était un des critères d'inclusion. En ce qui concerne les études négatives, elles portent toutes sur des enfants ayant des pathologies modérées. Ceux-là réagissent habituellement rapidement à l'administration d'oxygène, à la réhydratation et à la kinésithérapie respiratoire et ne restent hospitalisés que peu de temps. Ainsi, même si l'administration de corticoïdes a modérément amélioré leur état, cet effet peut ne pas être visible et il est de toute façon certainement inférieur aux mesures non médicamenteuses énoncées ci-dessus. Enfin, l'âge de l'enfant intervient : même les enfants de moins de 2 ans avec un véritable asthme répondent peu aux corticoïdes alors que les enfants plus grands répondent bien. Il s'agit peut-être d'un problème anatomique (voies aériennes plus petites). Les corticoïdes peuvent agir sur l'inflammation et non au niveau anatomique. Malgré toutes ces études, il est bien sûr impossible de répondre aux interrogations des adeptes de la corticothérapie qui considèrent que cette thérapeutique diminue les séquelles à long terme et permet d'éviter des complications graves comme la bronchiolite oblitérante. Seuls des travaux prospectifs comparant l'évolution à long terme de 2 catégories de patients traités ou non par corticoïde par voie générale à la phase initiale permettrait peut-être de répondre à cette question mais cela n'a pas été encore réalisé.

Il n'y a donc pas d'indication à mettre en place une corticothérapie par voie orale dans les bronchiolites modérées du nourrisson. Ce traitement peut en revanche être justifié dans les récidives, dans les formes sévères hospitalisées et chez des nourrissons présentant des dysplasies broncho-pulmonaires. Les formes sévères hospitalisées seront la cible d'une corticothérapie par voie orale d'autant plus qu'elles requièrent une ventilation assistée.

Si l'on ne connaît pas l'efficacité d'une corticothérapie per os pendant l'épisode aigu, il semble cependant intéressant dans certains cas d'utiliser la corticothérapie inhalée ; c'est ce que nous allons étudier dans la suite de l'exposé.

4.3. Le traitement par voie inhalée : l'aérosolthérapie

4.3.1. Généralités

La bronchiolite est une inflammation des petites bronches ou bronchioles causée par un virus, le plus souvent le VRS. Au niveau de la division de la trachée naissent les deux bronches souches, droite et gauche, chacune destinée à chacun des deux poumons. A l'endroit où elles pénètrent dans le poumon, ces bronches souches vont se diviser successivement pour former des bronches plus petites : les bronches lobaires puis les bronches segmentaires lesquelles vont se diviser en bronchioles. Ces bronchioles se ramifient pour former les bronchioles terminales. Il s'agit là des plus fines ramifications des bronches dépourvues d'alvéoles. On peut ainsi comprendre l'intérêt de traitement efficace pour éviter des complications respiratoires.

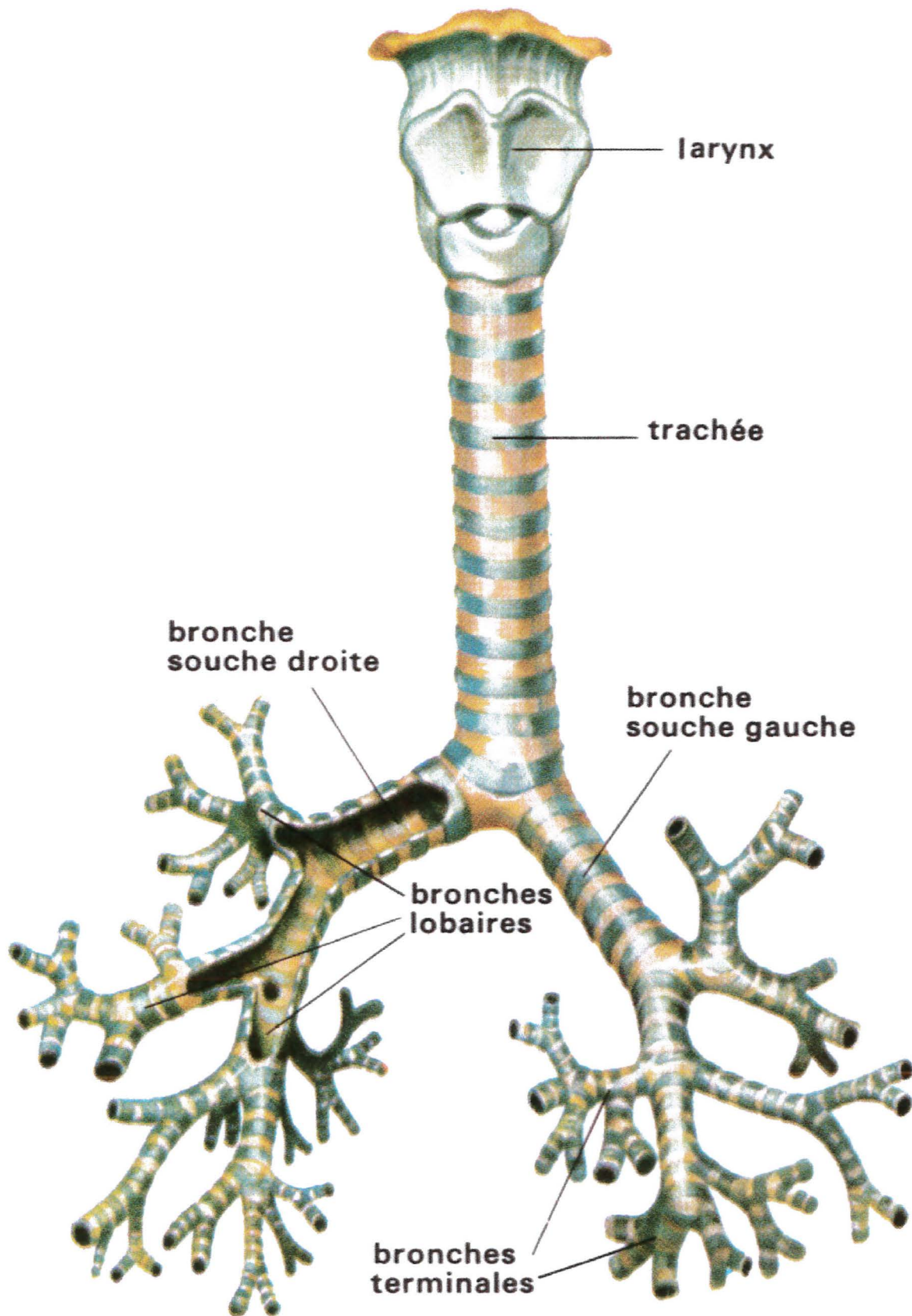


Fig. 12 : Représentation anatomique des voies respiratoires

➤ **La voie inhalée**

Elle a pour but d'amener au niveau bronchopulmonaire des substances qui peuvent atteindre localement une concentration importante et efficace en évitant des effets systémiques secondaires et en présentant un délai de réponse plus court que les autres voies d'administration (76, 88). La substance choisie va donc agir de manière sélective au niveau même du site pathologique. Le fait d'être en présence d'un site à traiter de petit volume, possédant un faible régime de transfert du médicament entre le site et la circulation générale (faible passage systémique) permettra d'utiliser de faibles doses de médicaments tout en ayant une action locale optimale. Par cette voie d'administration, on évitera ainsi l'action parfois destructrice des sucs digestifs sur les médicaments.

Mais il faut cependant garder en mémoire plusieurs faits (76, 88) :

- Dans tous les cas, seule une faible quantité du produit administré atteindra la cible à traiter (de l'ordre de 10 % de la dose initiale inhalée) ; le reste pouvant être résorbé par la muqueuse buccale ou dégluti, parvenant ainsi au niveau digestif.
- Le principe actif ne pourra atteindre les voies aériennes distales que si les bronches ne sont pas obstruées ; en cas d'encombrement bronchique important, il faudra passer par une autre voie. Rien ne sert d'augmenter les doses de médicaments. Dans ce cadre, on voit toute l'importance de la kinésithérapie de désencombrement.
- Faire pénétrer un aérosol dans les voies respiratoires (surtout inférieures) ne sera pas facile. Certaines règles d'administration doivent être expliquées à l'utilisateur.

Dans le cas de maladie respiratoire, l'administration directe des médicaments par aérosols apparaît d'un grand intérêt.

➤ **La nébulisation** (34, 64, 76, 88)

L'aérosolthérapie par nébulisation est une méthode basée sur la production d'un aérosol médicamenteux délivré au moyen d'un générateur (pneumatique ou ultrasonique) qui provoque une très fine pulvérisation mécanique.

L'aérosolthérapie par nébulisation constitue une technique d'administration de particules médicamenteuses utilisées aussi bien dans les services hospitaliers qu'à domicile.

Elle est particulièrement proposée chez le jeune enfant et le nourrisson du fait de la difficulté à cet âge d'utiliser les autres modes d'administration par voie inhalée (aérosols doseurs plus ou moins associés à une chambre d'inhalation, inhalateurs de poudre sèche).

Les avantages et inconvénients de la nébulisation par rapport aux autres techniques aérosols doseurs, pulvérisateurs de poudre sèche sont cités dans le tableau ci-dessous :

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none">- Pas de problème de coordination main-poumon- Possibilité d'utiliser et/ou mélanger des produits non disponibles en aérosols doseurs ou en poudre- Possibilités d'utiliser l'Oxygène comme gaz vecteur.- Utilisable à tous les âges de la vie (nourrisson)- Technique de choix dans les cas graves, sévères (fortes doses administrables, association possible avec la voie injectable)	<ul style="list-style-type: none">- Technique compliquée, encombrante, longue à mettre en place- Nécessité d'une source d'énergie- Entretien méticuleux (nettoyage, désinfection)- Technique coûteuse- Formes médicamenteuses disponibles inadaptées à la nébulisation.

Fig. 13 : Avantages et inconvénients de la nébulisation par rapport aux autres techniques

4.3.2. Principes généraux : définition, caractéristiques, appareillage... d'un aérosol médicamenteux

➤ Définition (IV, V)

Un aérosol (étymologie grecque : aéro = air et sol = solution) est défini par la Pharmacopée française comme une suspension de fines particules solides ou liquides en dispersion dans l'air atmosphérique ou dans un gaz.

Un aérosol est donc constitué par le mélange non miscible d'une phase gazeuse dispersante et d'une phase médicamenteuse à disperser (liquide ou solide) en particules sphériques dont les propriétés physico-chimiques s'identifient à celle d'un système colloïdal. Une caractéristique essentielle d'un aérosol est sa stabilité : les particules ne doivent pas s'agréger entre elles. C'est à partir de préparations d'inhalations (liquide ou solide : poudre) contenant un ou plusieurs principes actifs et à l'aide de trois types de dispositifs différents (générateurs pneumatiques ou ultrasoniques appareils qui nous intéressent en nébulisation, mais aussi aérosols doseurs et inhalations de poudre sèche) que les aérosols médicamenteux seront fabriqués. Ceux-ci doivent pénétrer jusque dans le poumon et s'y fixer c'est à dire ne pas être exhalés. Les particules de dimensions supérieures à $8\mu\text{m}$ sont en majorité arrêtées dans l'oropharynx. Les particules de dimensions inférieures à $1\mu\text{m}$ sont en majorité exhalées, et ne véhiculent qu'une quantité très faible de produit. Pour cette raison, parlant d'aérosols médicamenteux à visée bronchopulmonaire, on retient généralement la plage de 1 à $8\mu\text{m}$.

➤ Caractéristiques

La pénétration d'un aérosol est d'abord conditionnée par la dimension de ses particules. La mesure de la granulométrie (V) d'un aérosol permet de caractériser de façon précise la répartition par taille des particules qui le constituent. Cette notion est très importante car elle permet d'étudier le devenir des particules dans l'arbre respiratoire. La granulométrie décrit la distribution des particules en fonction de leur diamètre. La distribution granulométrique peut s'exprimer en nombre de particules ou en masse. Mais la donnée intéressante est la quantité d'aérosol déposé, c'est à dire la masse, plus que le nombre de particules. Pour cette raison, les résultats granulométriques sont toujours exprimés en masse. Cette distribution en masse est généralement exprimée en valeur cumulée.

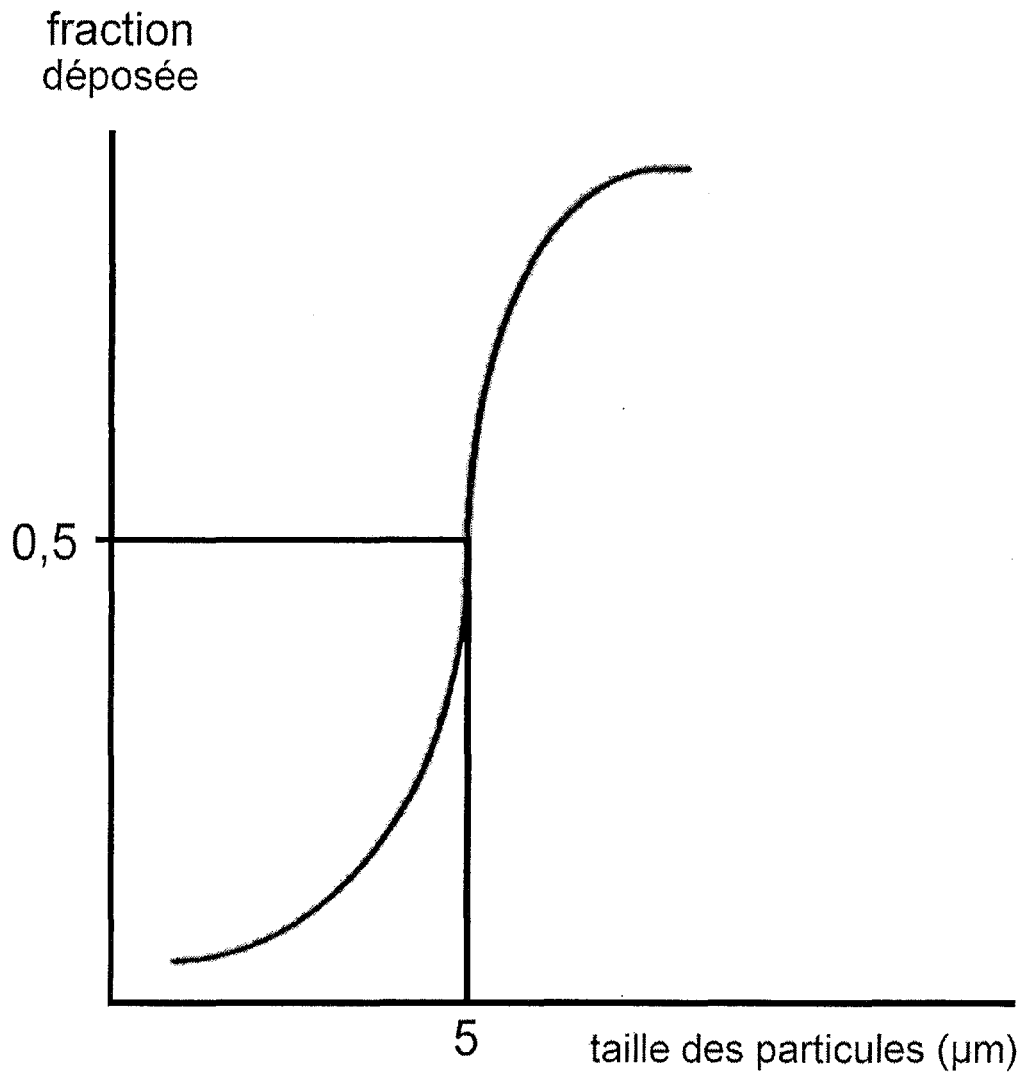
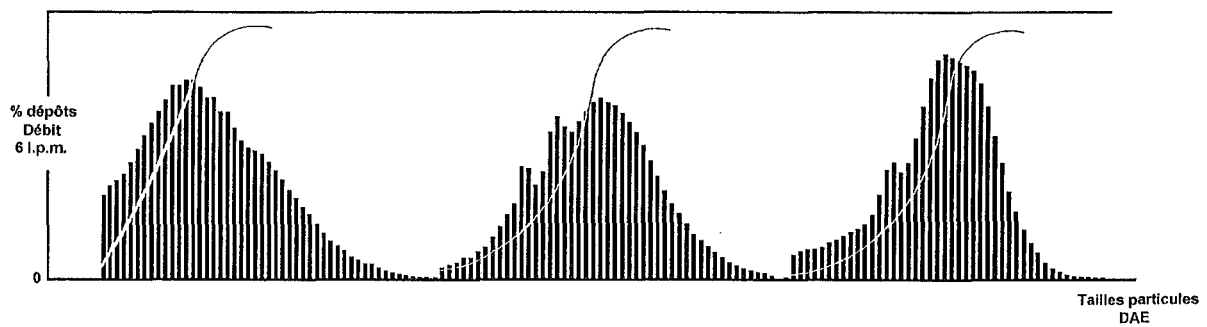


Fig. 14 : Distribution granulométrique d'un aérosol en valeur cumulée (V)

Pour illustrer une distribution granulométrique, on peut proposer ces schémas :



COURBES DE GRANULOMÉTRIE DE NOS 3 NÉBULISEURS

Fig. 15 : Courbe de granulométrie de 3 nébuliseurs (III)

Quatre paramètres granulométriques (76, II, V) dont deux principalement (M.M.A.D et G.S.D.) sont à considérer pour définir un aérosol. Ils seront déterminés à partir de la courbe de distribution granulométrique en masse (exprimée en valeur cumulée).

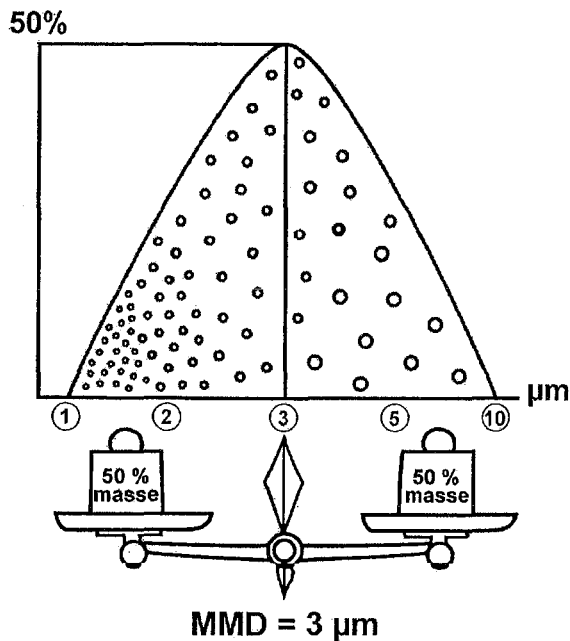
Ils caractérisent l'aérosol.

→ le M.M.D (Mass Median Diameter ou diamètre massique médian)

Il correspond au diamètre des particules de part et d'autre duquel se situe une masse équivalente de solution nébulisée c'est à dire que 50% de la masse des particules aura un diamètre inférieur au M.M.D. et les 50% restant un diamètre supérieur au M.M.D.

Cette valeur est exprimée en μm .

• MMD = Mass Median Diameter



Diamètre de part et d'autre duquel se situe la moitié de la masse de la solution nébulisée.

COURBE DE DISTRIBUTION D'UN AEROSOL

Fig. 16 : Courbe de distribution aérosol (II)

→ le A.D. (Aerodynamic Diameter ou diamètre aérodynamique)

L'aérosol étant constitué le plus souvent de particules de formes irrégulières et complexes, il est difficile d'évaluer mathématiquement leur taille. On rapporte la cinétique de la particule considérée à celle d'une sphère de densité unitaire (1g/cm^3): le diamètre aérodynamique sera donc le diamètre d'une sphère de densité unitaire ayant la même cinétique dans le même gaz que la particule étudiée de forme et de densité différente. De ce fait, on pourra comparer le comportement de différentes particules indépendamment de leur densité et structure.

→ le M.M.A.D (Mass Median Aerodynamic Diameter ou diamètre aérodynamique massique médian)

Très expressive, cette valeur est fréquemment utilisée pour caractériser un aérosol médicamenteux. Elle correspond au diamètre aérodynamique autour duquel la masse des particules se répartit de façon équivalente. L'aérosol est donc composé de particules de taille définie par une valeur globale. Exprimé en μm , il constitue le

meilleur paramètre pour déterminer le site de déposition des particules. Pour une même molécule, le M.M.A.D varie selon le type de générateur utilisé, ce qui conditionne le choix de celui-ci.

→ le G.S.D (Geometric Standard Deviation ou Déviation Géométrique Standard)
C'est le rapport du diamètre à 84,1% sur le diamètre à 50%. Le G.S.D donne une image de la dispersion de l'aérosol. C'est un nombre sans dimension.

$$\text{G.S.D} = dg = \frac{\phi \text{ à } 84\%}{\phi \text{ à } 50\%}$$

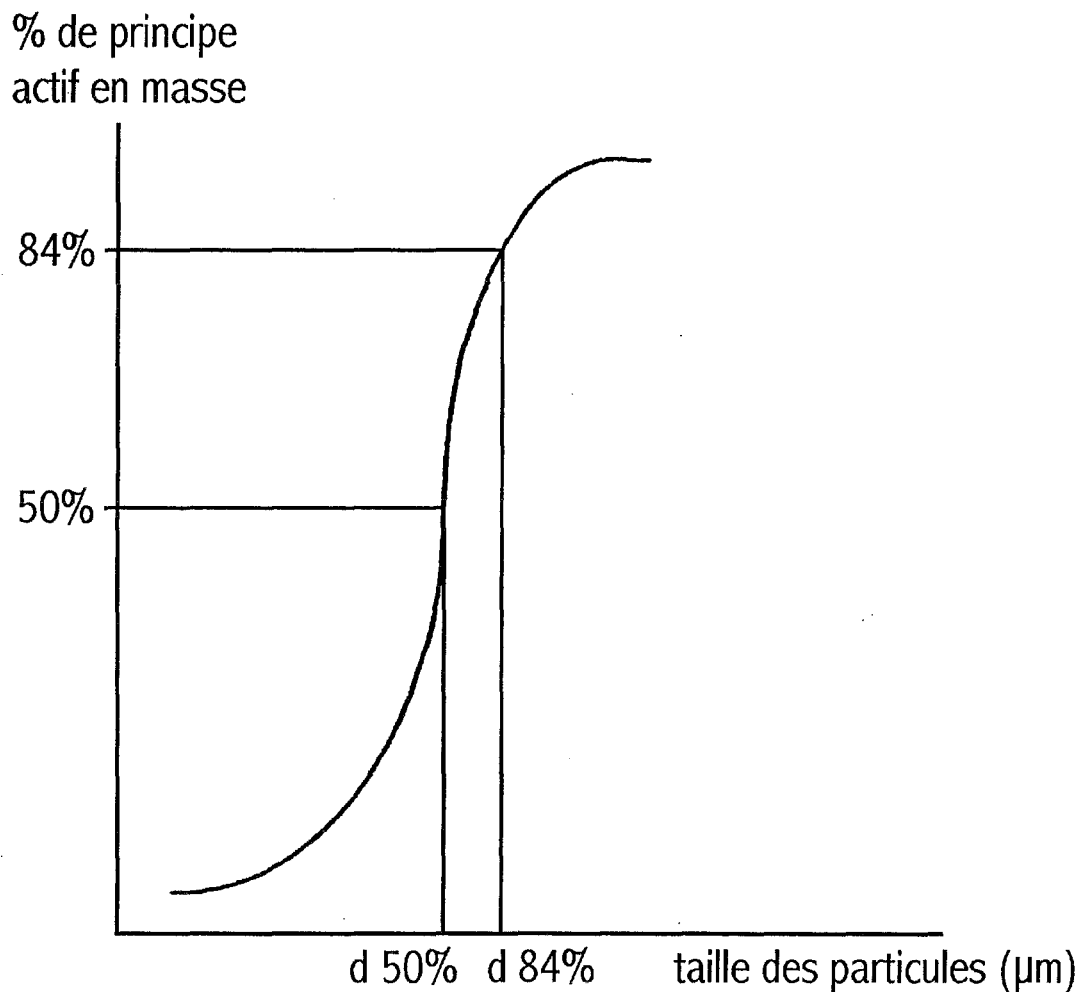


Fig. 17 : Détermination de la G.S.D (II)

Ces deux valeurs (M.M.A.D et G.S.D) sont les principales caractéristiques de granulométrie d'un aérosol médicamenteux.

On exprime également cette dispersion en qualifiant l'aérosol :

- les aérosols monodispersés : ils seront constitués de particules dont la courbe de distribution granulométrique est resserrée. La dispersion est faible (GSD < 1,2)

- les aérosols polydispersés : ils seraient constitués de particules dont la courbe de distribution granulométrique est relativement étalée. La dispersion est importante (GSD>1,2)
- ces aérosols sont utilisés en thérapeutique.

➤ **Les mécanismes de dépôt (76, V, IV)**

Bien que le comportement pharmacocinétique d'un aérosol soit complexe, il faut avoir une idée du devenir des particules une fois inhalées.

Les particules d'aérosol vont se déposer dans l'arbre respiratoire selon trois mécanismes principaux :

- l'impaction
- la sédimentation
- la diffusion

L'impaction concerne les particules les plus grosses. Ce sont celles qui vont le plus vite ; entraînées par leur élan ; elles manquent leur virage comme une voiture et s'écrasent dès leur entrée dans les voies aériennes. Ce mode de dépôt intéresse les grosses particules de diamètre aérodynamique d'environ $8\mu\text{m}$ et de plus animées d'une vitesse linéaire importante. Ces grosses particules seront entraînées par leur masse et leur vitesse dans les zones où le flux d'air est rapide et percuteront les obstacles placés sur leur parcours. Ce phénomène se produit surtout à l'endroit où le débit aérien est le plus élevé et le plus turbulent c'est à dire au niveau des parties hautes du tractus aérien (nez, pharynx) et des voies aériennes de gros calibres (trachée, bronches). L'importance de l'impaction augmentant avec le diamètre des particules, les plus grosses particules seront impactées au niveau de l'oropharynx, tandis que les particules les plus petites pénétreront plus profondément dans l'arbre bronchique. L'impaction sera augmentée par une inspiration rapide et favorisée par les obstacles des voies respiratoires. Ce mode de dépôt est recherché pour le traitement des pathologies ORL.

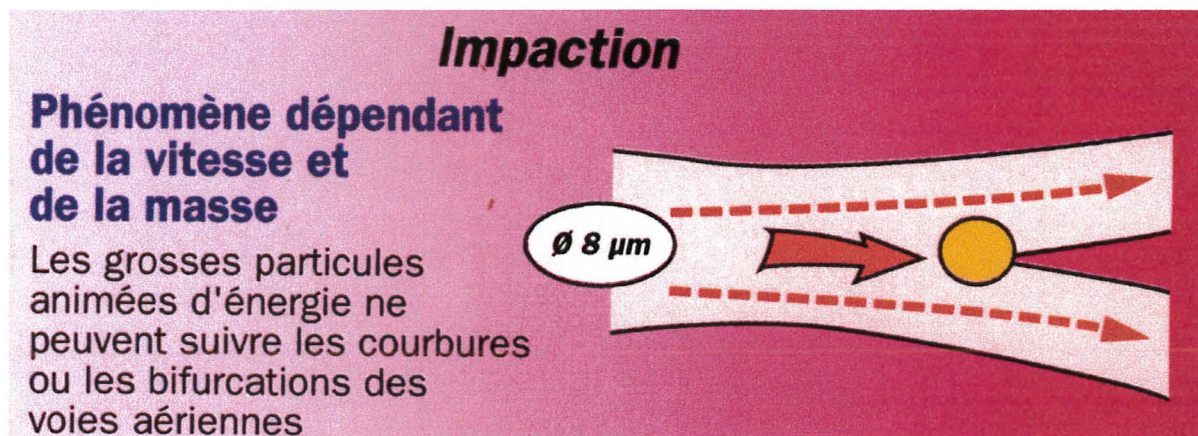


Fig. 18 a : Déposition par impaction (76)

La **sédimentation** résulte de l'action des forces de la pesanteur qui entraînent les particules dans un mouvement de descente vers la paroi bronchique. Elle intéresse principalement les petites particules de M.M.A.D compris entre $1\mu\text{m}$ et $5\mu\text{m}$ et concerne la trachée, les bronches et bronchioles. Ce phénomène se situe surtout dans les dernières divisions bronchiques, là où la vitesse du courant gazeux est presque nulle. La sédimentation étant fonction du temps, elle sera favorisée par une pause respiratoire après l'inspiration ceci augmentant le temps utile pour la déposition des particules sur les parois bronchiques. Une inspiration lente et profonde favorise une sédimentation périphérique. C'est par la sédimentation que les médicaments se

déposent dans les territoires pulmonaires profonds; ce qui est recherché dans le traitement des pathologies broncho-pulmonaires.

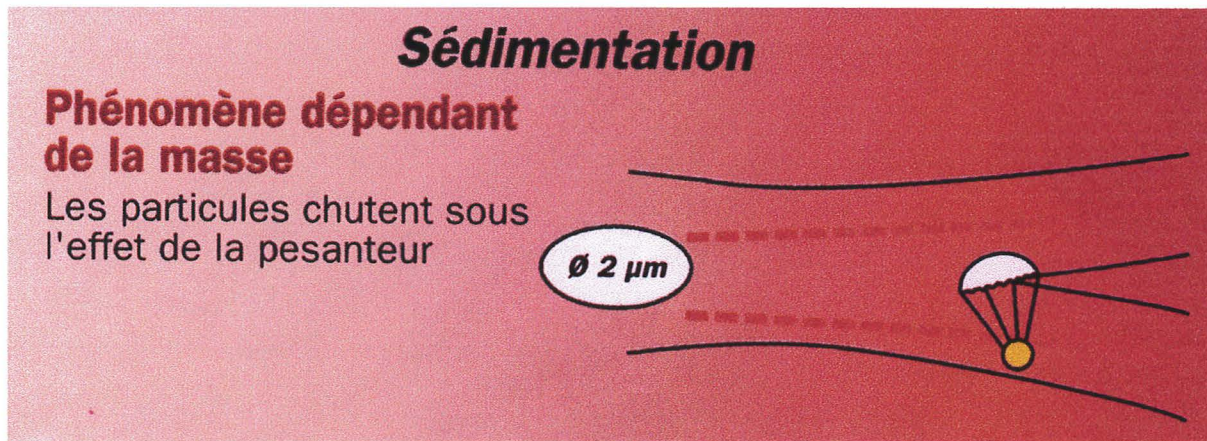


Fig. 18 b : Déposition par sédimentation (76)

La **diffusion** résulte du mouvement brownien des particules provoqué par leur collision avec les molécules de gaz. Les particules sont alors entraînées en dehors du flux gazeux, ce qui favorise leur dépôt. Ce mécanisme s'applique aux particules les plus fines, et assure leur dépôt dans les bronchioles terminales et les alvéoles. L'importance de ce phénomène dans l'aérosolthérapie est insignifiante car d'une part 80% des particules inférieures au μ restent en suspension et sont éliminées lors de l'expiration, et d'autre part la quantité de produit actif véhiculé par ces particules est peu importante.

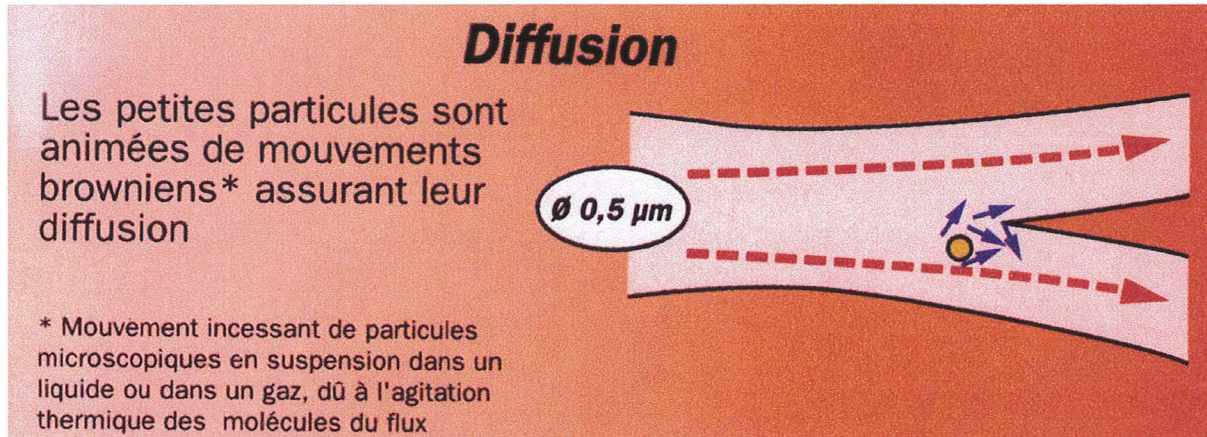


Fig. 18 c : Déposition par diffusion (76)

Selon le diamètre des particules, les sites de déposition sont différents. Dans la voie aérienne extra-thoracique, le dépôt se fait par impaction et concerne des particules de $MMAD > 8\mu m$. Dans la trachée et les bronches, le dépôt se fait par impaction et sédimentation, et concerne des particules dont $5\mu m < MMAD < 8\mu m$. Dans les bronchioles et alvéoles, le dépôt se fait par sédimentation et diffusion, et concerne les particules dont $1\mu m < MMAD < 5\mu m$. De façon schématique, les mécanismes de dépôt des particules d'aérosol dans les voies respiratoires en fonction de la granulométrie peuvent être résumés ainsi. Mais la granulométrie ne suffit pas à elle seule à déterminer la rétention des particules dans le tractus respiratoire. D'autres facteurs ont une influence parfois importante.

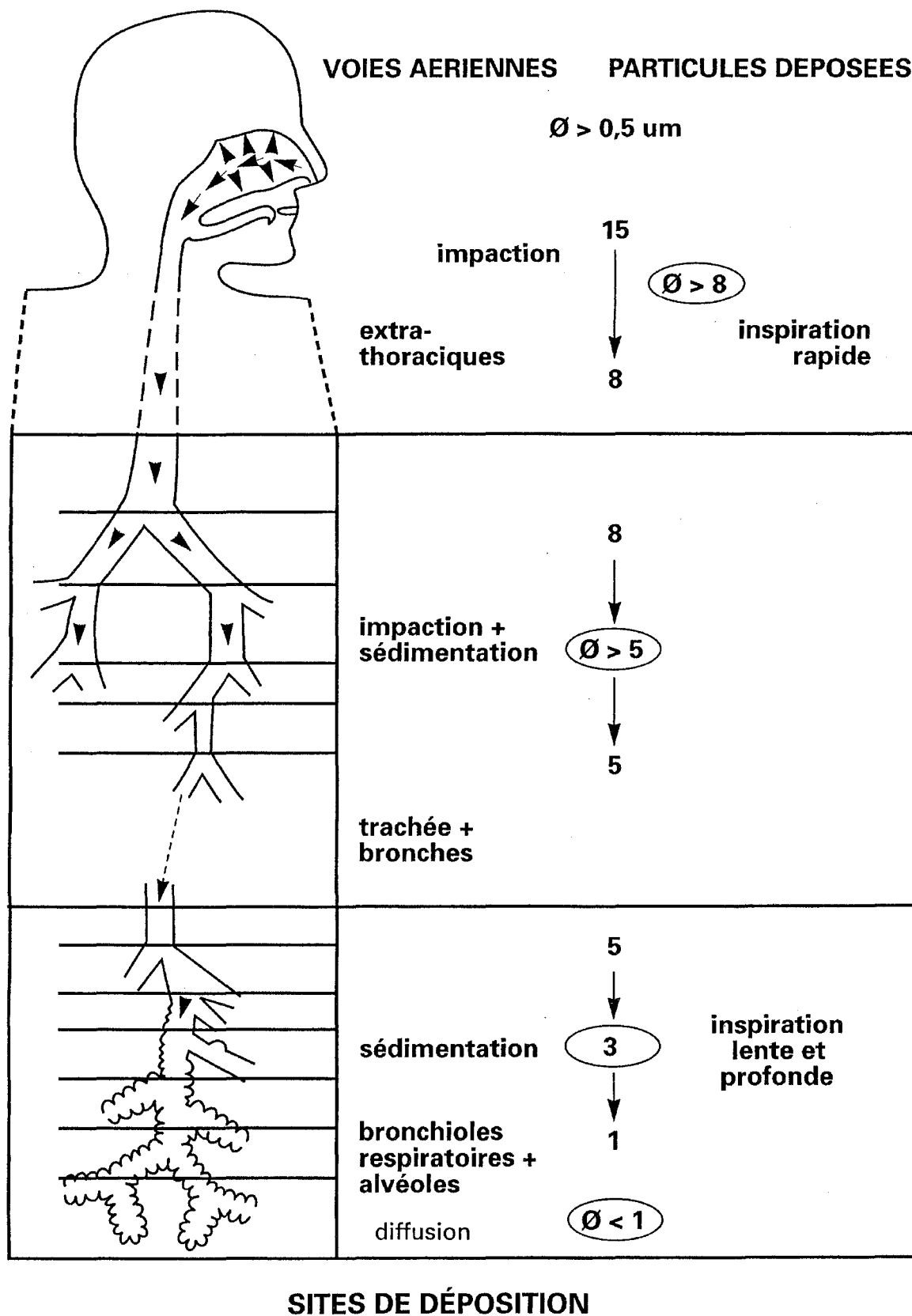


Fig. 19 : Schéma de la déposition préférentielle dans les voies aériennes en fonction de la taille des particules (II)

➤ **Facteurs influençant le devenir des particules dans l'organisme (V, II)**

La connaissance des principaux facteurs influençant le devenir (pénétration, déposition) des particules inhalées dans les voies aériennes supérieures et inférieures est indispensable dans le domaine des aérosols. Elle permet en effet de mieux déterminer les conditions optimales de pénétration et de déposition. L'extrême complexité des combinaisons entre ces paramètres rend difficile l'estimation de la dose exerçant réellement l'action souhaitée.

Certains facteurs sont liés aux propriétés physico-chimiques de l'aérosol :

- la taille des particules

La dimension des particules joue un rôle important dans la pénétration de l'aérosol. La taille idéale, comme nous l'avons vu sur la figure 17, sera de 2 à 5µm pour un dépôt trachéo-bronchique et de 1 à 3µm pour un dépôt broncho-alvéolaire.

- le poids des particules

A volume égal, les particules les plus denses se déposeront plus rapidement.

- la vitesse des particules

La vitesse des particules influera également sur le mode de déposition. Les particules pénétrant à grande vitesse se déposeront rapidement par impaction. L'augmentation de la vitesse sera due essentiellement à un débit inspiratoire important.

- l'hygroscopie des particules

En raison de l'humidité et de la température régnant dans les voies respiratoires, les particules hydrophiles auront tendance à se charger en humidité. Il en résulte une augmentation de la taille de ces particules qui seront alors arrêtées plus tôt dans le tractus. L'accroissement sera d'autant plus important que le diamètre initial est plus petit. L'humidité des voies respiratoires augmente de l'orifice buccal aux sacs alvéolaires de 8 à 44 g d'eau/m³. Ces variations de taille affecteront la déposition pulmonaire des aérosols. Il faut donc interpréter les M.M.A.D annoncés par les fabricants de générateurs d'aérosols en fonction des caractéristiques chimiques (hydrophile ou non) du produit administré ce qui est le cas de la plupart des médicaments inhalés.

- la température de l'aérosol

Un aérosol inhalé à une température inférieure à celle du corps est réchauffé et humidifié par l'organisme, ce qui risque d'augmenter la taille des particules.

D'autres facteurs sont liés à l'individu :

- les caractéristiques anatomiques des voies aériennes (V)

La longueur, le calibre, les courbures des conduits aériens sont autant de facteurs qui peuvent entraîner des variations de débit d'air et de régime tout au long du tractus respiratoire.

- les caractéristiques pathologiques (IV)

Toute atteinte pathologique de l'arbre respiratoire va modifier les paramètres ventilatoires (fréquence respiratoire, vitesse et nature des flux respiratoires) et la géométrie des voies aériennes et ainsi va influencer le devenir des particules inhalées perturbant la pénétration et le dépôt. Ces troubles respiratoires peuvent être une bronchoconstriction, une hypersécrétion de mucus, une anomalie des bronches créant ainsi une obstruction bronchique avec diminution du calibre des voies, augmentation de la fréquence respiratoire et baisse du volume respiratoire.

- le mode ventilatoire (V)

De nombreux travaux ont mis en évidence l'influence du mode ventilatoire sur la déposition pulmonaire des aérosols. Les critères à prendre en compte sont :

- le volume inspiratoire : lorsqu'il est augmenté, la pénétration des particules est facilitée et donc la quantité de particules déposées augmentée.
- le débit inspiratoire : lent, il favorise la profondeur de pénétration et réduit l'impaction des particules dans les voies aériennes supérieures et les bronches proximales.
- la fréquence respiratoire : sa diminution favorise la déposition

En conclusion, une inspiration lente et profonde (volume respiratoire élevé, fréquence respiratoire faible) assure un dépôt maximal des aérosols inhalés. Ceci se vérifie surtout pour des particules dont la taille se situe entre 1 et 5 μm . Pour des particules plus grosses ($>5\mu\text{m}$), l'inspiration devra être rapide afin d'avoir un dépôt alvéolaire.

- la voie d'inhalation

Il faut privilégier la voie nasale pour le traitement des pathologies ORL (masque ou embout narinaire) et la voie buccale pour les pathologies bronchopulmonaires (embout buccal).

➤ **Les appareils de nébulisation** (25, 34, 43, 64, 88, II, IV, V)

Les générateurs d'aérosols médicamenteux disponibles sont de plusieurs types.

Une première distinction doit être faite entre les aérosols doseurs et les générateurs d'aérosols.

Deux types de générateurs sont utilisés pour la nébulisation :

- les générateurs d'aérosols pneumatiques
- les générateurs d'aérosols ultrasoniques

✓ **Les générateurs d'aérosols pneumatiques**

◆ Principe de fonctionnement

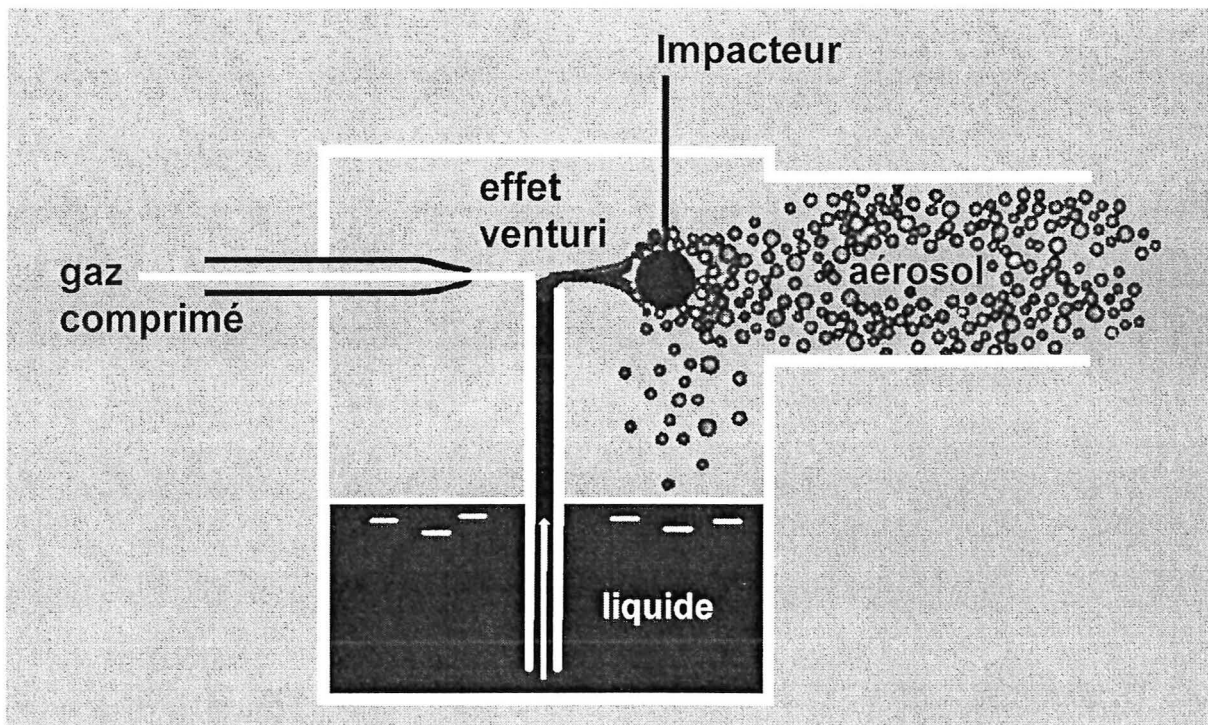


Fig. 20 : Principe de nébulisation d'un générateur pneumatique (88)

Dans les générateurs pneumatiques, une fine couche de solution est aspirée du réservoir par un flux de gaz comprimé accéléré par une buse (effet Venturi) qui fait éclater la surface de ce film liquidien par un impacteur (effet Bernouilli).

Ces appareils sont les plus anciens et les plus utilisés.

Ils se composent de trois parties distinctes :

- la source de pression :

Cette source d'énergie peut être un compresseur ou un gaz comprimé. Le compresseur peut être rotatif ou à membranes. Il alimente le circuit en air comprimé.

- le nébuliseur :

Il s'agit d'un réservoir dans lequel on dispose la solution à nébuliser.

- l'embout :

Il peut être buccal ou nasal. Les pneumatiques sont aussi utilisés avec des masques.

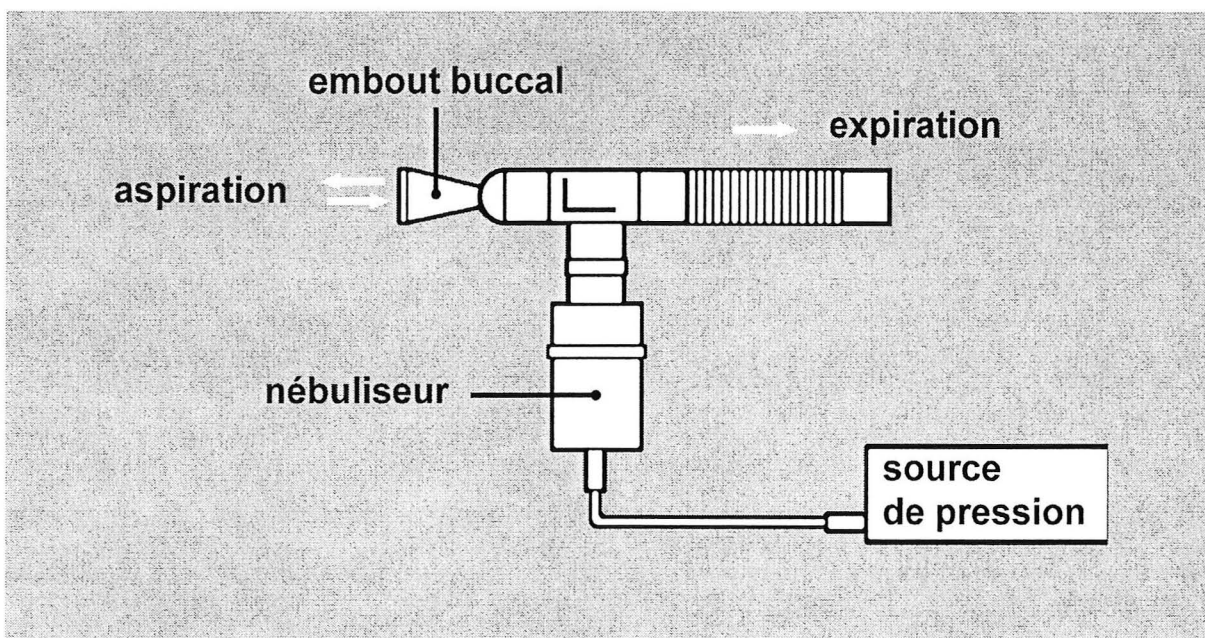
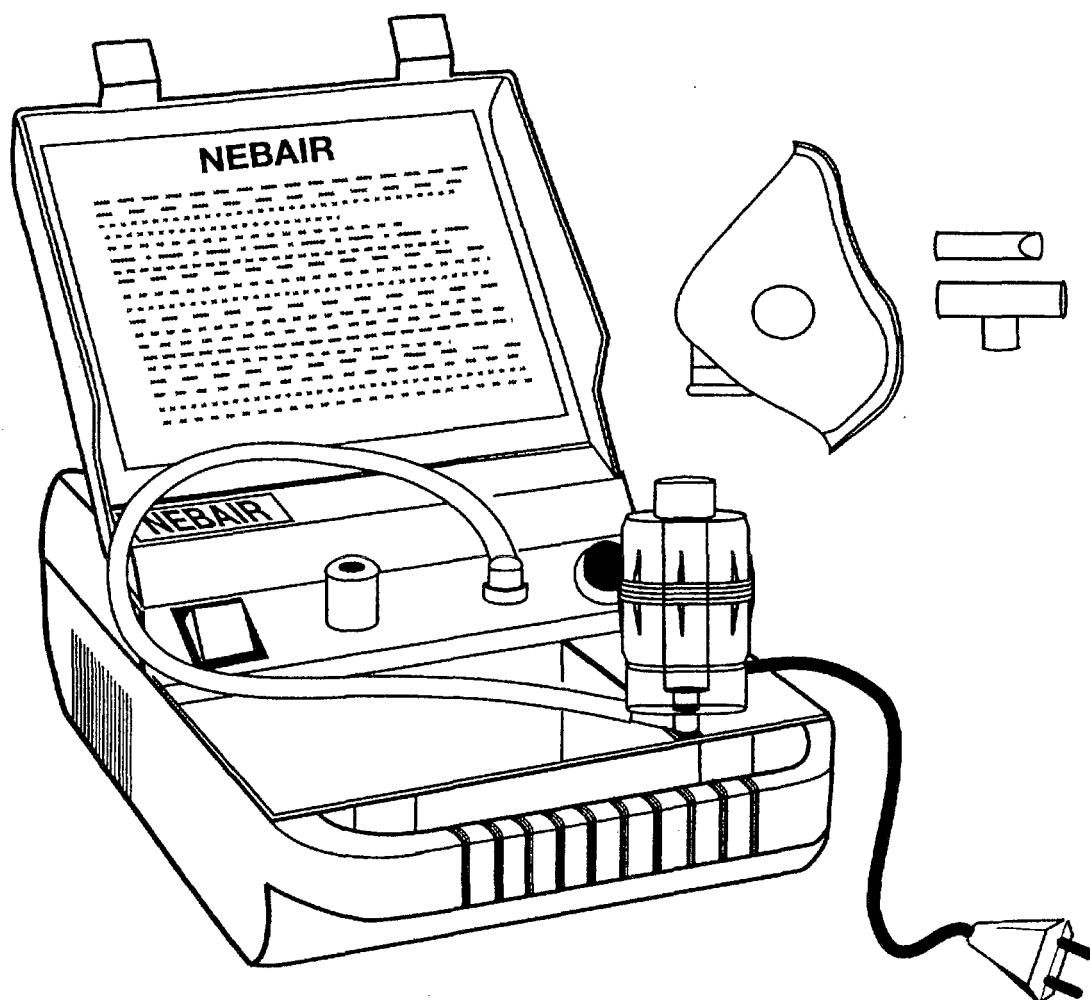


Fig. 21 : Circuit de nébulisation d'un générateur pneumatique (88)

Plusieurs types d'appareils pneumatiques sont disponibles. Les appareils existent avec ou sans générateur de vapeur (avec générateur, humidificateur)

L'appareil standard

Son fonctionnement est très simple. Les kits pour cet appareil comportent le masque, les tubulures, la cuve de nébulisation. Avec cet appareil, on pourra avoir soit le masque (affection haute), soit l'embout buccal (affection basse). Il permet de traiter les pharyngites, les laryngites, les bronchites.

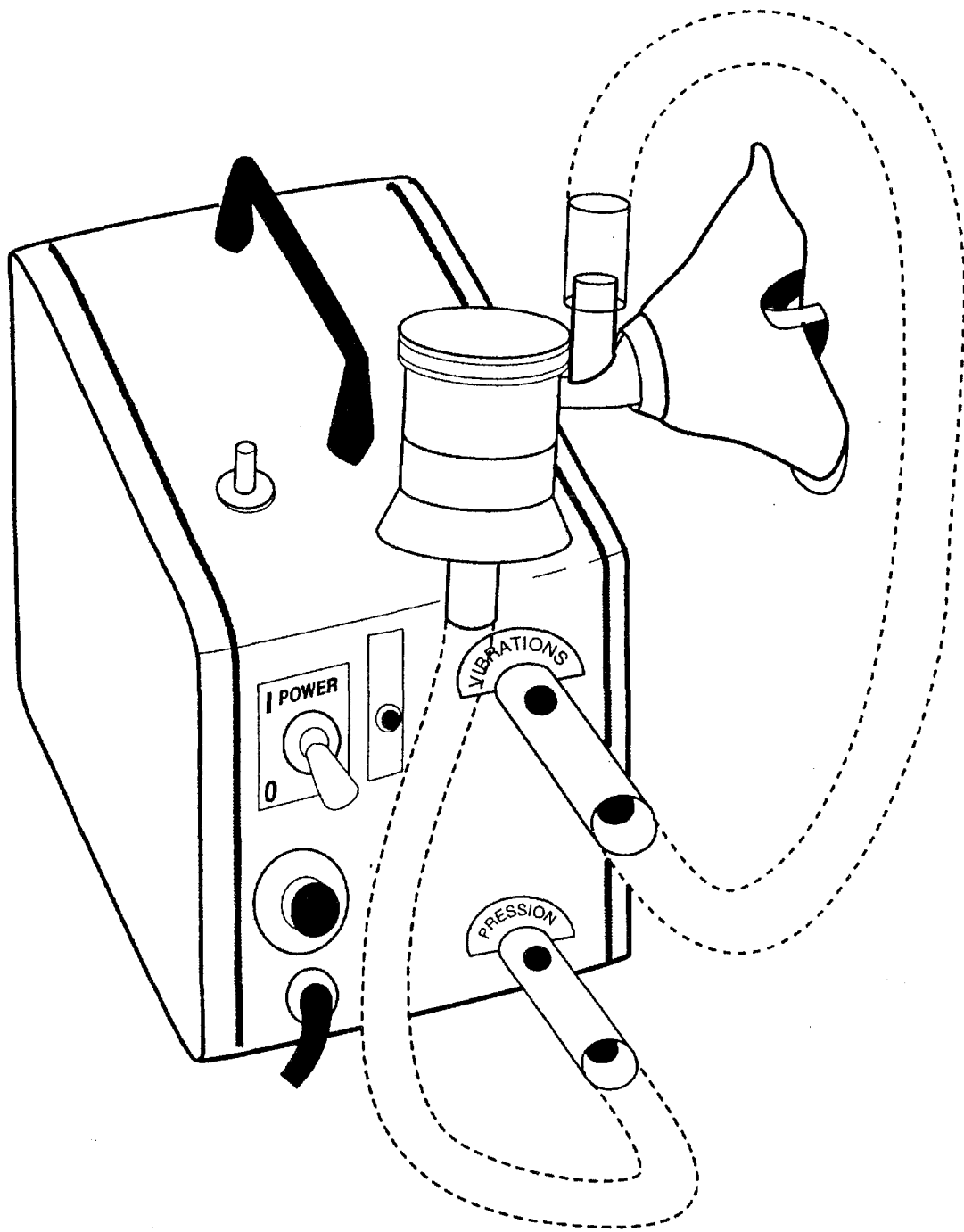


AÉROSOL NEBAIR

Fig. 22 : Aérosol (II)

L'appareil sonore

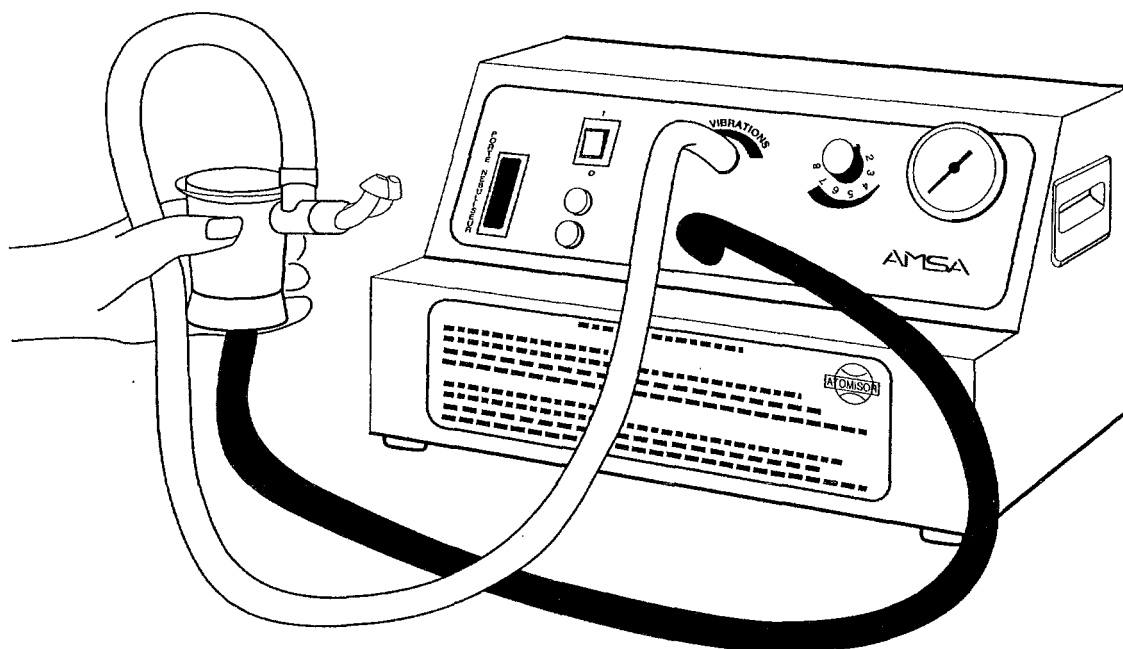
L'aérosol est produit par un compresseur pneumatique, de façon classique. Une capsule vibrante produit des vibrations à la fréquence de 100Hz. Sous l'effet des vibrations, l'aérosol est qualifié de sonore. L'émission des vibrations soniques ne modifie pas la granulométrie de l'aérosol. Une commande permet d'alterner les phases avec vibration et sans vibration pour faciliter le cycle pénétration sédimentation de l'aérosol dans les sinus. Le nébuliseur complet, avec ses deux tuyaux, est renouvelé à chaque patient. Pour être efficace, le nébuliseur doit être appliqué directement sur le nez par un masque ou un embout narinaire évitant toute perte dans la propagation du son. Cet appareil est utilisé de préférence dans les affections ORL, essentiellement les sinusites.



AÉROSOL SONIQUE "DTF"

Fig. 23 : Aérosol sonore (II)

L'appareil manosonique



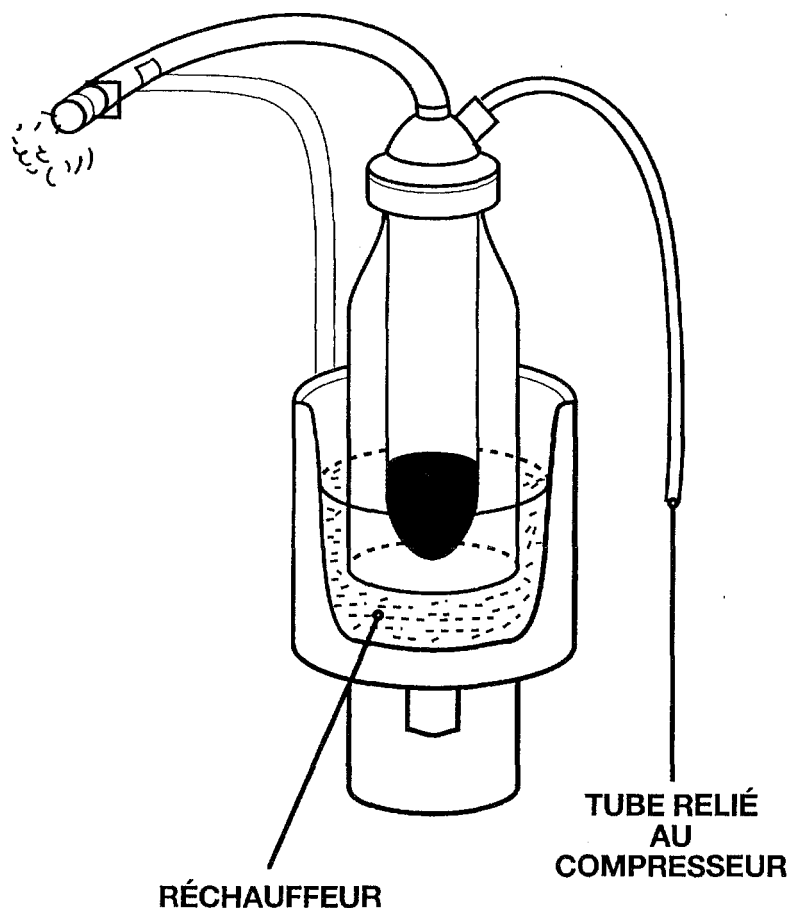
AÉROSOL MANOSONIQUE "AMSA"

Fig. 24 : Aérosol manosonique AMSA (II)

Grâce à l'administration d'une surpression, il crée des particules pouvant mieux pénétrer dans les trompes d'Eustache. Il est utilisé avec le kit MS1 qui comporte seulement un embout narinaire. L'indication de cet appareil est l'otite sérumuqueuse.

Le nébuliseur humidificateur pneumatique

Cet appareil n'est quasiment plus utilisé. Il vaporise de l'eau à partir d'un flacon de grande capacité.



NÉBULISEUR HUMIDIFICATEUR ARP 7 "PIERRE MÉDICAL"

Fig. 25 : Nébulisateur humidificateur (II)

♦ Caractéristiques de l'aérosol produit par nébulisation pneumatique et de l'appareillage

L'aérosol produit possède plusieurs caractéristiques :

- granulométrie

Elle est déterminée par la conception du nébulisateur en relation avec la pression délivrée. Le tri des particules est effectué de diverses façons dans la chambre de nébulisations. Le M.M.A.D varie de 1 à 8 μ m.

- dispersion

Les aérosols produits sont le plus souvent polydispersés.

- température de l'aérosol

Avec le générateur pneumatique, il n'y a pas d'élévation de température. La température du gaz vecteur provoque une chute dans les 10 premières minutes, qui se stabilise ensuite autour de 15°C.

Selon le type d'appareil, les caractéristiques sont variables.

- vitesse d'aérolisation

La quantité d'aérosol produits par unité de temps est rarement supérieure à 0,5 ml/minute. Le rendement est faible.

- volume mort (volume qui ne sera jamais nébulisé)

Le volume mort de ces appareils est d'environ 0,5ml.

- débit de production

Il est continu et non réglable. Les performances sont très variables en fonction du compresseur. Le débit est fonction de la pression du gaz. La contrainte de granulométrie impose un débit de gaz vecteur de 6 à 12l/minute.

- les caractéristiques de l'appareil sont dépendantes des variations de tension du courant électrique de secteur.

◆ Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosols pneumatiques

Avantages	Inconvénients
Nébuliseur loin de l'appareil donc pas de destruction de molécules thermosensibles. Possibilités d'aéroliser tous les médicaments sous toutes leurs formes (aqueuse, huileuse, suspension). Coût faible ; appareil robuste en mallettes portatives légères et peu encombrantes.	Bruyant (compresseur) Débit de production continu, non réglable. En fonction du compresseur, ils ne sont pas toujours très puissants.

Il conviendrait donc d'établir pour chaque couple compresseur-nébuliseur, le débit d'air, la pression à la sortie du nébuliseur mais aussi le M.M.A.D pour une solution donnée. Il est donc important de choisir un nébuliseur avec un compresseur qui lui correspond sous peine d'inefficacité.

✓ Les générateurs d'aérosols ultrasoniques

◆ Principe de fonctionnement

PIEZO ÉLECTRICITÉ

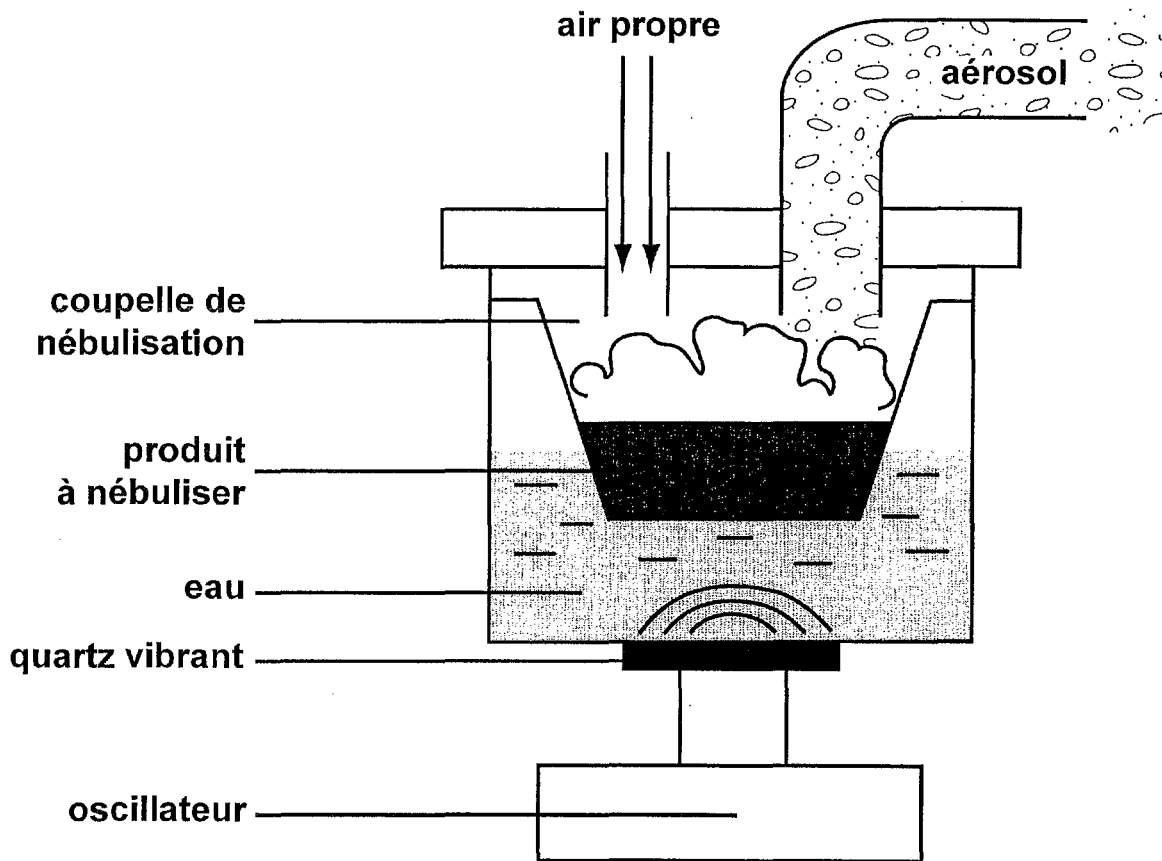


Fig. 26 : Principe de fonctionnement d'un aérosol ultrasonique (II)

Le principe physique est la piézoélectricité et ceci quels que soient la marque, le modèle et la capacité. Les appareils ultrasoniques utilisent un quartz (ou cristal piézo-électrique) vibrant à une haute fréquence (de 1 à 4 MHz). Cette fréquence sera créée à partir d'un champ électrique alternatif produit par un oscillateur électronique. Ce cristal en vibration, situé au fond de la cuve, va produire une alternance d'ondes de pressions et de dépressions qui vont progresser jusqu'à la surface du liquide. A son arrivée à la surface, cette succession d'ondes de haute pression fait éclater la surface en fines gouttelettes. Pour les appareils de grande capacité, les vibrations seront transmises à la solution par l'intermédiaire d'eau placée dans la cuve de nébulisation. Pour les appareils de petite capacité, la solution à nébuliser est directement en contact avec le quartz.

La composition d'un appareil ultrasonique sera sensiblement différent selon que l'appareil est de faible capacité, de grande capacité ou que l'on fonctionne en mode « médicamenteux » ou mode « humidificateur ». Quelque soit la capacité ou le mode choisi, on retrouve des éléments fondamentaux communs :

a. un générateur ou oscillateur électronique : il fournit la tension alternative à haute fréquence.

b. une cuve de nébulisation : au fond de cette cuve est soudé le quartz. Il assure vibration et dispersion du produit.

c. le circuit de délivrance :

Il existe des kits d'accessoires à patient unique (adulte ou enfant) qui sont rendus au malade.

→ Pour les appareils de petite capacité, nous disposerons d'une coupelle de médication d'une capacité maximale de 10-12cc ; d'un masque, d'un embout buccal et nasal.

→ Pour les appareils de grande capacité, nous disposerons de plusieurs coupelles de médication de capacité maximale de 35cc ; d'un masque, d'un embout buccal et nasal ; de tuyaux annelés ; de filtres antibactériens.

d. certains appareils peuvent être munis d'un ventilateur intégré.

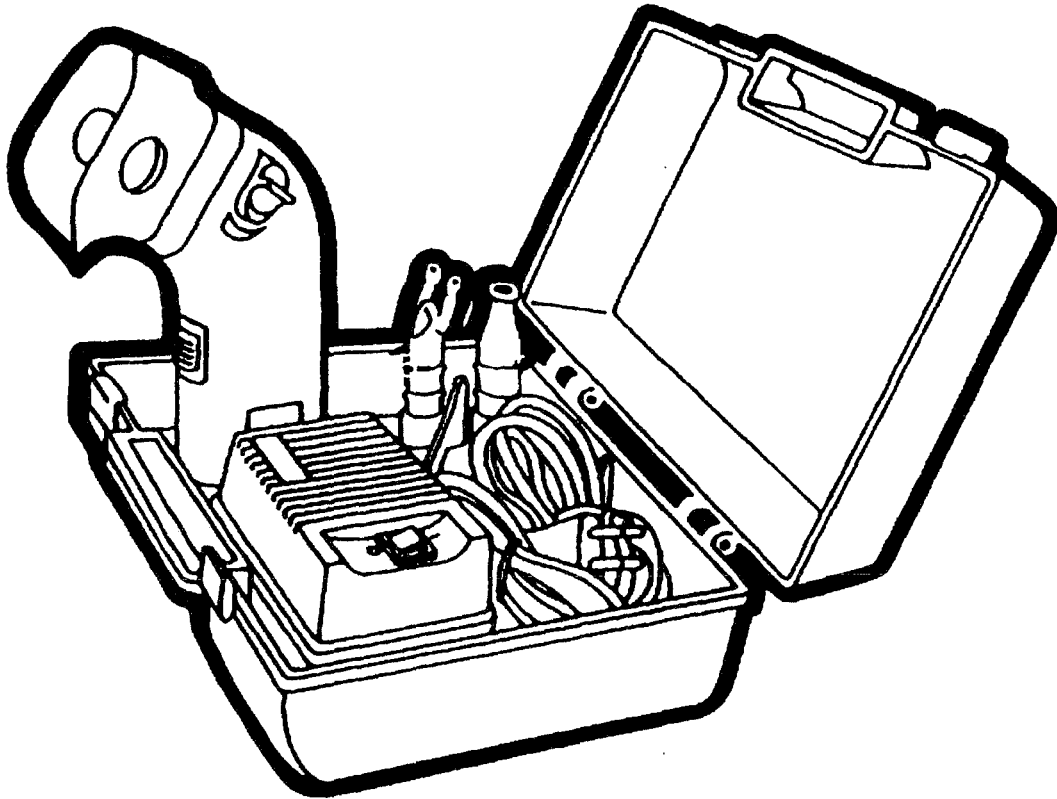
De débit plus ou moins réglable (bouton, valve antiretour), la ventilation assurera une délivrance continue de l'aérosol.

L'utilisation de ce type d'appareil est adaptée dans le traitement de pathologies chez le nourrisson, les enfants en bas âge (<5ans) et également chez des personnes incapables d'inspirer profondément et régulièrement (insuffisances respiratoires graves).

N.B : Pour les appareils fonctionnant en mode « médication » et « humidification », ils peuvent être munis d'une résistance qui réchauffe l'aérosol.

Il existe des appareils de petite et grande capacité.

→ Avec les appareils de petite capacité (capacité < 250cc), les vibrations du quartz sont transmises directement au liquide. Le quartz est en contact direct avec la solution à nébuliser (exception : avec certains appareils PROJET²), la solution médicamenteuse est déposée dans une coupelle indirectement au contact du quartz. La transmission des ondes se fait grâce à un faible volume d'eau.



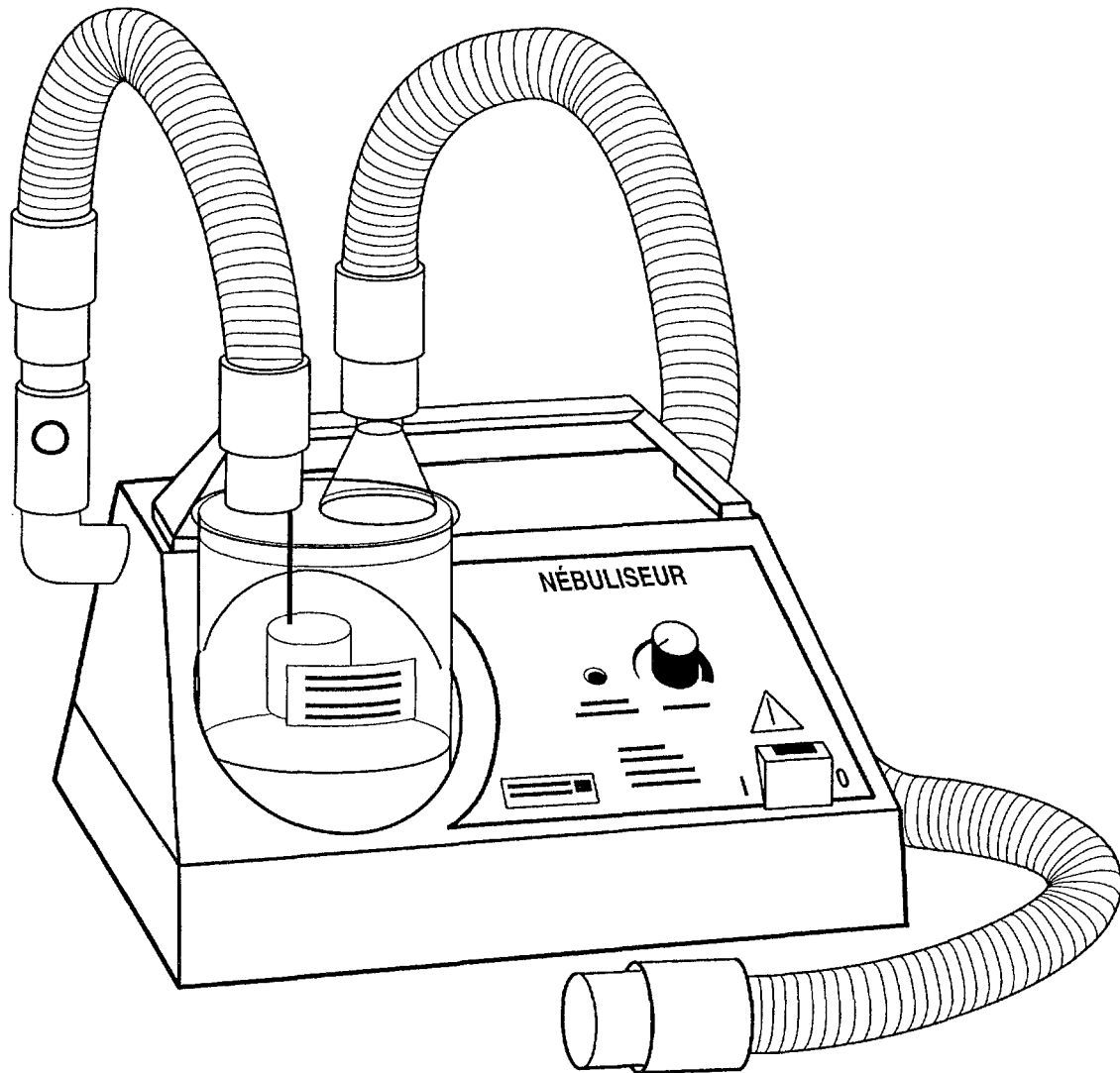
AÉROSOL NÉBUS

Fig. 27 : Nebus, aérosol de petite capacité (II)

→ Avec les appareils de grande capacité (capacité > 250cc), le quartz transmet indirectement ses vibrations haute fréquence à la solution médicamenteuse contenue dans une coupelle de médication par l'intermédiaire d'une cuve remplie d'eau. Ces appareils peuvent fonctionner en mode « médication » (grâce à la coupelle) ou en mode « humidification ».

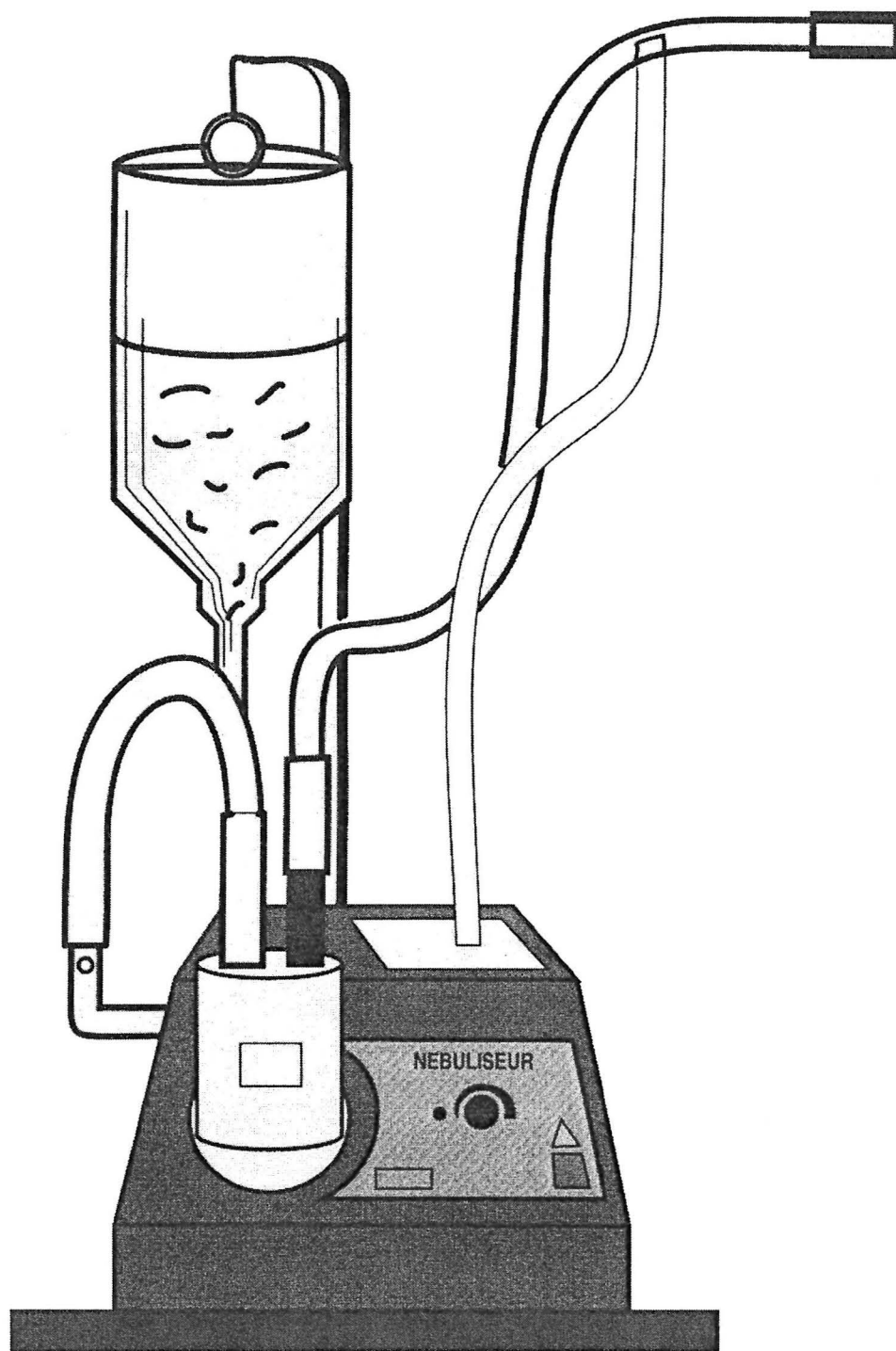
Fig.28 : Aérosol de grande capacité (II)

1) mode médication



**NÉBULISEUR NEB 99 "DEVILBISS"
MODE MÉDICATION**

2) mode humidification



NÉBULISEUR NEB 99 "DEVILBISS" MODE HUMIDIFICATION

La cuve de nébulisation sera louée avec le générateur. Elle n'est pas à patient unique.

L'aérosol produit possède plusieurs caractéristiques :

- Granulométrie :

Elle est déterminée par la fréquence de vibration du quartz. Celle-ci doit théoriquement approcher 2MHZ pour produire des particules de diamètre inférieur à 2 μ m.

Le M.M.A.D varie de 1 à 3 μ m.

- Dispersion :

Les aérosols produits sont le plus souvent monodispersés.

- Température de l'aérosol :

Avec le générateur à ultrasons, la température du liquide à nébuliser s'élève régulièrement, jusqu'à 40°C, au bout de 30 minutes. Ce phénomène s'observe surtout avec les vieux appareils et les appareils de petite capacité où la solution à nébuliser est en contact direct avec le quartz. Cette chaleur dégagée peut dénaturer les structures des molécules fragiles et ainsi diminuer l'efficacité. Avec les appareils de grande capacité, l'eau placée dans la cuve de nébulisation, permet l'absorption de cette chaleur.

Selon le type d'appareil, les caractéristiques sont variables :

- Vitesse d'aérolisation

Elle atteint 1ml/mn, ce qui réduit la durée de prise de médicaments.

- Volume mort

Le volume mort des appareils de petite capacité est de 0,5ml.

Pour les appareils de grande capacité, il varie entre 3 et 5 ml. Cette perte de liquide est liée au résidu restant dans la coupelle et au liquide déposé dans les tuyaux. Il faut une quantité plus importante de solution à nébuliser.

- La fréquence de l'appareil :

Pour un appareil donné, elle est fixe. Plus la fréquence de vibration est élevée, plus les particules sont petites.

- La puissance de nébulisation :

On peut modifier l'amplitude des vibrations. En jouant sur ce paramètre, on modifie le nombre de particules formées : on nébulisera plus ou moins rapidement.

- Les appareils ultrasoniques sont relativement insonores.

- Les caractéristiques de l'appareil sont indépendantes des variations de tension du courant électrique de secteur.

- Ce type d'appareil permet d'avoir un dépôt pulmonaire optimal.

- Leur rendement est important et réglable.

- Un certain nombre de fonctions existe ;

- réglage de la ventilation, du débit, du temps de nébulisation.

- réglage de la température pour les appareils munis d'un réchauffeur.

Grâce à ces différents réglages, on peut avoir une action ORL ou pulmonaire.

- Des fonctions annexes peuvent être intégrées aux générateurs, aux circuits de délivrance ou être proposées comme accessoires ;

- minuterie avec ou sans alarme ;

- alarme sonore et lumineuse en cas de mauvais fonctionnement ;

- débit d'entraînement mobilisant l'aérosol ;

- chauffage de l'aérosol ;

- visualisation du débit inspiratoire ;

- module de mémorisation des séances ;

- quantification du volume de la préparation délivré à chaque inspiration et du nombre d'inspiration ;
- visualisation du débit inspiratoire.

Plusieurs types d'appareillages sont commercialisés. Comme nous l'avons vu, il faut distinguer les systèmes à petite capacité (avec ou sans ventilation intégrée) des systèmes à grande capacité (avec ou sans ventilation intégrée). Ce type d'appareil peut fonctionner aussi bien en mode « médication » qu'en mode « humidification ».

Type d'appareil ultrasonique	Modèle de générateur	Kit d'accessoires correspondant
Appareil de petite capacité = appareil sans générateur de vapeur (Maxi 10-12 cc)	<u>sans ventilation intégrée</u>	Kit correspond portant le même nom que l'appareil
	PULMOSONIC	
	PORTASONIC (DEVILBISS)	
	<u>PORTA 9</u>	
	<u>avec ventilation intégrée</u>	
NEBUS (ORKYN)		
UNIVERSAL II (PIERRE MEDICAL)		
Appareil de grande capacité : appareil avec générateur de vapeur (Maxi 33 cc en médication) (> 250 cc en humidification)	<u>sans ventilation intégrée</u>	Série ultrakit 230
	<u>SC basic (Syst'am)</u>	
	<u>SC (Syst'am)</u>	
	LS 230 (Syst'am)	
	NU 50 (Europe médical)	Kit NK 10
	<u>avec ventilation intégrée</u>	Série ultrakit 2901
	DP 10 (Syst'am)	
	DP 11 (Syst'am)	
	DP 100 (Syst'am)	
	LS 2000 (Syst'am)	
	LS 230 (Syst'am)	
	LS 290 (Syst'am)	
	Ultra NEB 99 (Devilbiss)	
	NU 52 (Europe médical)	
Megahertz ATOMISOR (D.T.F)	NK 07	
	AMG Kit	

Fig. 29 : Exemples d'appareils

◆ Avantages et inconvénients des générateurs d'aérosols ultrasoniques

Avantages	Inconvénients
<p>silencieux débit de production réglable ; la souplesse de réglage permet d'utiliser le même appareil pour des sujets de taille et de fonction respiratoires très différents sans entraîner de sur ou sous production d'aérosol. rendement important nébulisation possible de grand volume.</p>	<p>coût élevé ; appareils fragiles plus ou moins encombrants destruction des molécules thermosensibles ne peuvent pas aérosoliser les solutions huileuses, visqueuses, les suspensions.</p>

➤ Choix de l'appareil et du petit matériel (34, II)

Comme nous l'avons vu, il existe une grande hétérogénéité dans les appareils de nébulisation et leurs caractéristiques. La qualité et la quantité de l'aérosol inhalé par le patient varient selon le type d'appareil, la taille des particules... Le choix d'un appareil est un point important de la prescription mais aussi de la délivrance. L'utilisation d'un appareil inadapté pourrait aboutir à un traitement inefficace.

On doit tenir compte de plusieurs objectifs :

La zone à atteindre

Les systèmes de nébulisation sont classés en trois catégories selon le lieu de dépôt souhaité des principes actifs dans les voies respiratoires hautes et basses.

→ les dispositifs pour dépôt dans la sphère ORL :

ils produisent un aérosol de grosses particules dont la masse est majoritairement contenue dans des particules de M.M.A.D $>5\mu\text{m}$.

→ les dispositifs pour dépôt trachéobronchique :

ils produisent un aérosol dont la masse est majoritairement contenue dans des particules de M.M.A.D de 2 à $6\mu\text{m}$.

→ les dispositifs pour dépôt pulmonaire profond :

ils produisent un aérosol dont la masse est majoritairement contenue dans des particules de M.M.A.D de 0,5 à $3\mu\text{m}$.

Un pictogramme est recommandé pour identifier clairement chacune des trois classes :

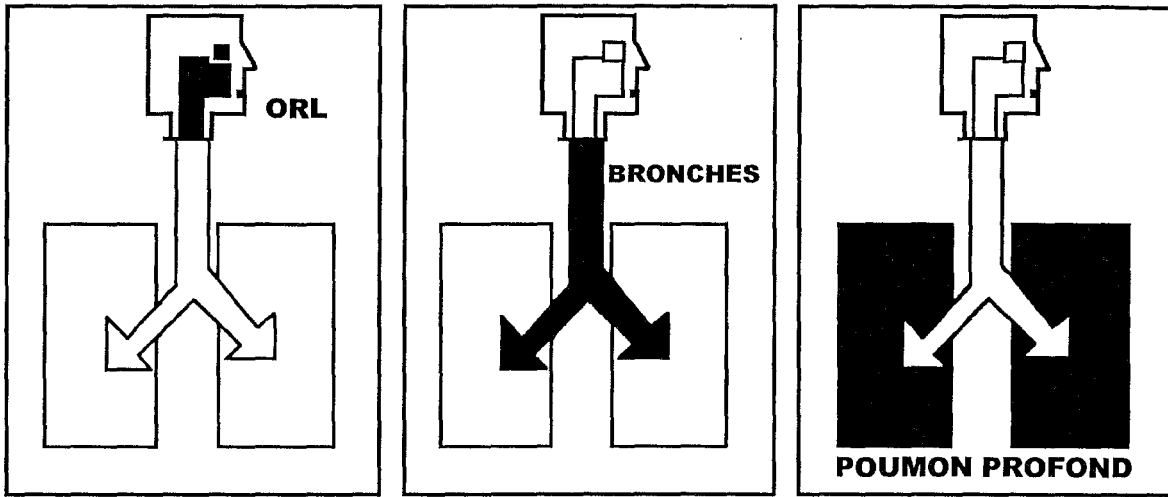


Fig. 30 : Pictogrammes apposés sur un système de nébulisation (34)

Selon l'indication médicale, on ne choisit pas le même type d'appareil.

Fig. 31 : Quel appareil pour quelle pathologie ? (I)

En effet, certains appareils ultrasoniques de petite capacité entraînent une élévation de température de la substance. Cette élévation peut être à l'origine d'une dégradation de substances thermolabiles. Pour ces substances, on utilisera une nébulisation pneumatique. De même, la nébulisation ultrasonique augmente la viscosité des solutions. De ce fait pour administrer des produits huileux ou visqueux, on fait appel à la nébulisation pneumatique.

Les caractéristiques techniques de l'appareil

Des données comme le M.M.A.D, la puissance de nébulisation, le volume mort..., sont des données essentielles. Ces dernières sont tirées de mesures effectuées en laboratoire à partir de sérum physiologique à 0,9%. Elles sont variables selon les médicaments utilisés. Certains laboratoires pharmaceutiques fournissent la liste des appareils qui respectent le mieux la molécule qu'ils commercialisent.

Le volume de solution à nébuliser

Si ce volume est grand, on utilisera une nébulisation ultrasonique de grande capacité en utilisant soit la coupelle de médication soit une bouteille de grande contenance (31). Plus le volume de solution sera important, plus la puissance de nébulisation devra être élevée afin de limiter le temps de nébulisation. La nébulisation d'une préparation ne doit pas excéder 10 minutes chez l'enfant et 20 minutes chez l'adulte.

Il n'est pas correct de mettre 2ml de médicament non dilué dans une cuve qui a un espace mort de 1ml ; la moitié du médicament est perdue. Le volume mort doit être inférieur au quart du volume initial mis dans la cuve.

Dans le cas des appareils pneumatiques, bien choisir le couple nébuliseur-compresseur

Comme nous l'avons vu, un nébuliseur est conçu pour fonctionner avec un compresseur donné.

L'état du patient

On utilisera préférentiellement une nébulisation fonctionnant en continu et muni d'un système de ventilation lorsqu'il s'agit d'un nourrisson, d'une personne âgée, d'un insuffisant respiratoire.

Le choix de l'embout placé entre le nébuliseur et le patient va dépendre du type d'affection à traiter mais aussi de l'âge et de l'état du patient.

Les masques nasaux, les embouts narinaires ou les masques buconasaux sont utilisés pour le traitement des affections ORL.

Pour les indications bronchiques et pulmonaires, on utilise un embout buccal sauf en cas de contrainte ou d'indication particulière.

Les masques buconasaux ne doivent être utilisés pour les affections bronchopulmonaires que si l'embout buccal n'apporte pas une efficacité supplémentaire, en particulier chez les patients incapables de tenir entre leurs dents cet embout (nourrisson, enfant en bas âge). Chez le jeune enfant et le nourrisson, les embouts sont adaptés à l'anatomie du patient. Il existe en effet des kits de nébulisation pour adulte mais également des kits pédiatriques.

En ce qui concerne le traitement d'une bronchiolite chez un nourrisson, on utilisera donc soit un générateur pneumatique ou un ultrasonique ventilé avec un masque buconasal.

<u>Identification du Patient</u>	<u>Pathologie</u>	<u>Type d'Appareils</u>	<u>Embout</u>	<u>Durée</u>
A/ PATIENT PASSIF Jeune enfant	ORL	Pneumatique sonore	Embout nasal ou masque	≤ 10 mm
	Pulmonaire	Pneumatique ultrasonique ventilé	Masque	≤ 10 mm
Insuffisant respiratoire grave	ORL	Pneumatique sonore	Embout nasal ou masque	≤ 15 mm
	Pulmonaire	Pneumatique ultrasonique ventilé	Masque	≤ 15 mm
B/ PATIENT ACTIF Enfant - Adolescent	ORL	Pneumatique sonore	Embout nasal ou masque	≤ 10 mm
	Pulmonaire	Pneumatique ultrasonique (Flovision)	Embout buccal	≤ 10 mm
Adulte	ORL	Pneumatique sonore	Embout nasal ou masque	≤ 15 mm
	Pulmonaire	Pneumatique ultrasonique (Flovision)	Embout buccal	≤ 15 mm

Fig. 32 : Choix de l'appareil et des interfaces (I)

4.3.3. Les produits nébulisés dans le cadre d'une bronchiolite chez un nourrisson

Les produits nébulisés peuvent être : un médicament ayant l'AMM par cette voie pour la nébulisation ou un produit reconnu efficace par cette voie d'administration, que son action soit principalement pharmacologique ou physique (eau).

La préparation nébulisée doit toujours utiliser, pour ses préparations, des liquides stériles.

➤ L'humidification (105, II)

L'humidification de l'air inspiré par une solution contenant de l'eau distillée reste une prescription classique en pathologie aiguë bronchique. Toutefois la quantité d'eau susceptible d'atteindre les bronches distales est faible. Le sérum physiologique à 0,9% et le bicarbonate de sodium à 1,4% sont souvent utilisés dans le but de fluidifier et d'améliorer le drainage des sécrétions. Pour réaliser l'humidification, on utilisera un générateur ultrasonique ventilé qu'on fera fonctionner en mode « humidificateur ».

L'humidification est nécessaire car si l'hygrométrie de l'air ambiant est insuffisante, elle est responsable d'assèchement des voies aériennes supérieures et des conduits bronchiques. Une bonne humidification est le complément indispensable de la kinésithérapie de désencombrement. L'humidification évite d'avoir un air trop sec et fait déposer les particules en suspension : poussières, peluches, allergènes éventuels. L'humidification peut être réalisée avec un aérosol mais aussi avec d'autres appareils ; humidificateur d'ambiance (Vaporfly d'Orkyn). Cet appareil rétablit l'humidité normale de l'air ambiant dans une atmosphère trop sèche.

Toutefois quelques conseils doivent accompagner l'utilisation de tels appareils :

- baisser légèrement le chauffage de la chambre pour compenser l'élévation de température produite par l'appareil,

- nettoyer et désinfecter l'appareil régulièrement,
- changer l'eau chaque jour.

D'autres moyens, moins efficaces, peuvent être utilisés :

- la cocotte minute (danger !)
- une casserole d'eau bouillante

Ils sont contraignants, n'assurent qu'une augmentation temporaire de l'hygrométrie.

➤ Les fluidifiants bronchiques (30, VI)

Ils sont prescrits dans le traitement des syndromes respiratoires avec hypersécrétion et encombrements bronchiques. Il faut différencier les mucolytiques vrais, qui agissent directement sur le mucus, des mucorégulateurs qui corrigent les désordres de l'activité glandulaire. Depuis janvier 1998, ces spécialités n'ont plus l'autorisation de mise sur le marché en nébulisation.

On peut citer comme spécialités les plus fréquemment rencontrées :

- ◆ MUCOMYST® (DCI=acétylcystéine) (plus d'A.M.M.)
 - mode d'action : c'est un mucomodificateur bronchique, mucolytique sur le mucus.
 - présentation : il se présente en ampoules de solution pour instillations locales dosées à 1g/5ml
 - posologie : le médecin est le seul juge des doses à administrer ; en moyenne 2,5 à 5 ml dilué avec du sérum physiologique 1 à 2 fois par jour.
 - mises en garde : il faudra se méfier de la liquéfaction brutale des sécrétions à la suite d'un aérosol qui peut conduire à l'inondation bronchique chez un sujet incapable d'expectorer.

On utilisera Mucomyst avec prudence chez les enfants asthmatiques car il existe des risques de bronchospasme. La N. acétylcystéine étant réductrice, certaines matières utilisées dans les appareils à aérosols risquent de réagir avec Mucomyst®, par exemple le caoutchouc et certains métaux, le fer, le cuivre. Bien que cette altération soit sans risque pour le malade, on utilisera un appareil équipé avec des matières comme du verre, plastique, aluminium.

- incompatibilités : du fait d'incompatibilités physico-chimiques, on n'utilisera pas d'antibiotiques nébulisés dans la même solution.

- ◆ MUCOFLUID® (DCI = Mesna) (plus l'A.M.M.)
 - mode d'action : c'est un mucolytique qui agit par rupture des ponts disulfures et des liaisons ioniques.
 - présentation : ampoules pour instillations locales à 600mg / 3ml réservé à l'usage hospitalier
 - posologie : elle dépendra de l'abondance des sécrétions et de leur degré de viscosité
 - mise en garde : étant réducteur, il ne devra pas être mis en contact avec du caoutchouc, des métaux ; on utilise donc des matériaux en verre, plastique.
 - incompatibilités : il est préférable de ne pas mélanger à Mucofluid des solutions d'antibiotiques, un antagonisme ayant été constaté.

D'autres fluidifiants comme le Bisolvon^R, le Surbronc^R ont été utilisés.

- ◆ BISOLVON® (DCI = Bromhexine) (plus d'A.M.M.)
 - présentation : ampoules injectables à 4mg/2ml.
 - mode d'action : c'est un mucorégulateur. En activant la synthèse des sialomucines, il tend à rétablir l'état de viscosité et d'élasticité des sécrétions bronchiques, nécessaire à leur transport mucociliaire.

- précaution : la solution ne doit pas être mélangée avec des préparations alcalines en raison d'un risque de précipitation.
- ◆ SURBRONC® (DCI = Ambroxol) (pas d'A.M.M.)
 - présentation : ampoules injectables à 15mg/2ml ou 30mg/4ml.
 - mode d'action : c'est un mucocinétique et un expectorant
 - incompatibilités : en raison d'un risque de précipitation, l'ambroxol ne doit pas être mélangé à des solutions dont le pH est supérieur à 6,3.

Il n'existe pas d'études rigoureuses comparatives des effets des différents mucolytiques.

Le choix du mucolytique se discute avec le réanimateur ou le pédiatre selon l'état de l'enfant. Leur utilisation prolongée provoque des bronchospasmes et des saignements à l'aspiration chez les enfants intubés. Ils peuvent être utilisés en aérosols parce que la tolérance est meilleure.

Mais certains auteurs signalent que les produits contenant de l'acétylcystéine peuvent attaquer la cornée des enfants ou du personnel. Il est important que le flux soit dirigé vers les voies aériennes supérieures de l'enfant en protégeant les yeux.

En conclusion, il semble difficile de standardiser l'utilisation des mucolytiques pour une bronchiolite aiguë du nourrisson. En effet, selon l'état du patient, ils seront plus ou moins utilisés. Un nourrisson intubé sera plus facilement la cible de tel traitement.

Pour la bronchiolite tout-venant du nourrisson, les mucolytiques sont plus utilisés par voie orale.

Ceci est, encore une fois, une position d'école.

➤ Les bronchodilatateurs

Les β -2 adrénergiques et les anticholinergiques représentent les deux classes de médicaments bronchodilatateurs utilisés en aérosol, qu'il s'agisse d'aérosols « prêt à l'emploi » ou de nébulisation. Les deux indications essentielles sont l'asthme et les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO). Les analogies cliniques et fonctionnelles entre asthme et bronchiolite ont conduit de nombreux cliniciens à étudier l'efficacité des bronchodilatateurs. L'effet des bronchodilatateurs dans le traitement de la bronchiolite du nourrisson reste encore controversé. L'évidence clinique et fonctionnelle du syndrome obstructif au cours d'une bronchiolite justifie apparemment l'utilisation de bronchodilatateurs. La mesure du syndrome obstructif par l'étude des fonctions respiratoires chez le nourrisson nécessite un équipement et des techniques d'explorations sophistiquées. Cet examen n'est pas réalisable de façon courante et conduit bien souvent à évaluer, l'efficacité immédiate des bronchodilatateurs sur des arguments cliniques nécessairement moins objectifs.

Le mode d'administration idéal de ces derniers chez le nourrisson reste la voie nébulisée.

✓ **Les bêta-2-stimulants** (17, 25, 64, 66, 90)

La terbutaline (BRICANYL®) et le salbutamol (VENTOLINE®) sont les deux molécules β -2 mimétiques ayant l'A.M.M. en nébulisation. Inhalées, ces substances vont se fixer au niveau de la membrane cellulaire sur les récepteurs β -2 du muscle lisse bronchique et ceci de manière sélective. La stimulation de ces récepteurs va déclencher une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à une bronchodilatation.

Ces substances sont bronchodilatatrices dans un délai de 5 à 15 minutes ; elles ont une action prolongée (5 à 6 heures).

Ces substances, avant tout bronchodilatatrices, possèdent des propriétés secondaires ;

- effets anti-allergiques par inhibition de la libération de médiateurs chimiques par le tissu pulmonaire ;

- effets métaboliques à fortes doses par diminution de la kaliémie et augmentation de la glycémie ;
- effets cardio-vasculaires ;
- effets sur la fonction mucociliaire en améliorant l'activité mucociliaire et la clairance.

La plupart des études concernant l'efficacité des bronchodilatateurs s'appuient sur des critères cliniques (tirage, wheezing, coloration...) qui, même standardisés (respiratory distress assessment instrument) font parfois discuter la validité de leurs résultats.

Les critères sont donc :

- la fréquence cardiaque,
- la fréquence respiratoire,
- la mise en jeu des muscles accessoires évaluée par le score de rétraction :
 - 0 = pas de tirage
 - 1 = tirage intercostal modéré
 - 2 = tirage + entonnoir xiphoïdien
 - 3 = tirage majeur avec battements des ailes du nez
- l'évaluation du sifflement par le score de sifflement :
 - 0 = pas de sifflement
 - 1 = sifflement audible uniquement en fin d'expiration
 - 2 = sifflement inspiratoire + expiratoire
 - 3 = sifflement respiratoire et expiratoire audible à distance ;
- la saturation artérielle en O₂ : SaO₂

D'après une étude réalisée par Chevallier et al (17), le salbutamol apporte un effet bénéfique, administré en nébulisation par rapport au placebo à la phase aiguë de la bronchiolite chez des nourrissons âgés de 1 à 6 mois. Si le rôle primordial de l'obstruction bronchiolaire, favorisée par l'hypersécrétion et l'œdème sous-muqueux est admis, la responsabilité des muscles lisses bronchiques est plus discutée. Une autre étude réalisée par Soto et al (17), montre que seuls 30% des nourrissons présentant une bronchiolite voient leur conductance aérienne augmenter après nébulisation de salbutamol. La difficulté de réalisation d'études fonctionnelles fiables au cours de la bronchiolite rend compte de résultats souvent contradictoires. D'autres études plus récentes sont plus faciles à analyser : Schuh, en 1990, étudiant 40 nourrissons de moins de 24 mois ayant une bronchiolite d'intensité modérée, montrent l'efficacité du salbutamol par rapport au groupe placebo sur la fréquence respiratoire, le score de rétraction ; le score de sifflement n'est pas modifié. D'autres auteurs comme Klassen en 1991 confirment ces résultats. A l'inverse, plusieurs essais concluent à une inefficacité clinique du salbutamol en nébulisation au cours de la bronchiolite aiguë (Wang 1991, Sanchez 1993, Gadomski 1994). En effet, ils ne notent aucun effet significatif sur les scores cliniques et la saturation en oxygène; seule la fréquence respiratoire est significativement diminuée dans le groupe traité. Schuh, en 1990, ne trouve aucune différence significative en fonction de l'âge et certains nourrissons sont répondeurs dès l'âge de 1 mois. Il est à noter toutefois que l'âge et les antécédents jouent logiquement un rôle important dans l'indication des bronchodilatateurs, et il est parfaitement logique chez un nourrisson ayant déjà sifflé à plusieurs reprises, surtout en dehors de période épidémique, de rechercher l'efficacité des β -2-stimulants. L'âge inférieur à 6 mois ne modifie pas la réponse aux bronchodilatateurs.

Toutefois, on ne peut repérer les répondeurs et non répondeurs. Il paraît donc licite en pratique de tester l'efficacité du bronchodilatateur sous contrôle de la SaO₂. L'absence de réponse doit conduire à l'arrêt thérapeutique. L'utilisation de β -2-mimétiques en nébulisation ne comporte aucun risque pour l'enfant présentant une bronchiolite modérée. Un suivi des patients permettrait de déterminer le profil respiratoire évolutif des nourrissons répondeurs et de savoir si la réponse au traitement est corrélée à une évolution vers l'asthme du nourrisson.

Un autre β -2-adrénergique a été utilisé : l'adrénaline serait plus efficace que le salbutamol (90).

A la posologie de 0.1ml/kg, la nébulisation d'adrénaline racémique à 2.25% améliore les scores cliniques et la saturation (Menon 1995, Sanchez 1993).

Un bénéfice fonctionnel, évalué sur les résistances pulmonaires totales, a également été mis en évidence. Plus qu'un effet bronchodilatateur β , l'une des raisons de cette efficacité tiendrait aux effets vasoconstricteurs α , réduisant l'œdème de la muqueuse et améliorant ainsi le calibre bronchiolaire.

En pratique on utilise le BRICANYL[®] et la VENTOLINE[®].

◆ BRICANYL[®] (DCI :terbutaline).(VI)

- présentation : solution pour inhalation buccale dosée à 5 mg/2ml sous forme de récipients unidoses stériles de 2 ml.. Réservé à l'usage hospitalier.
- posologie et mode d'administration : la posologie est de 0.1 à 0.2 mg/kg chez l'enfant en 5 minutes environ. Si besoin, les nébulisations peuvent être répétées 4 à 6 fois par jour en milieu spécialisé. La solution de BRICANYL[®] est prête à l'emploi sans dilution. Toutefois, si une dilution est nécessaire, elle peut se faire avec du sérum physiologique. On peut utiliser un générateur pneumatique ou ultrasonique. En cas d'utilisation du pneumatique, le débit gazeux doit être de 6 à 8 l/min.

◆ VENTOLINE[®] (DCI :salbutamol) (A M M) (VI)

- présentation : Solution pour aérosol dosée à 0,5 mg/10 ml (soit 5 mg/ml) sous forme de flacon de 10 ml. Réservé à l'usage hospitalier.
Ampoules injectables dosées à 0,5 mg/ml (pas d'AMM). Disponible à l'officine.
- posologie et mode d'emploi :
Chez l'enfant, 50 à 150 μ g/kg de salbutamol par nébulisation soit 0,01 à 0,03ml/kg de VENTOLINE[®] solution sans jamais dépasser 1ml (5mg) par séance.
Chez les nourrissons de moins de 18 mois, on utilise 50 μ g/kg de salbutamol par nébulisation. La quantité nécessaire de salbutamol sera diluée dans du sérum physiologique à 0,9% pour avoir un volume de 5ml. Le débit d'air doit être en moyenne de 6l/minute.

✓ **Les anticholinergiques (66, VI)**

Parmi les anticholinergiques inhalés, seul le bromure d'ipratropium ATROVENT[®] est utilisé en nébulisation.

◆ ATROVENT (DCI =bromure d'ipratropium) (A.M.M)

- présentation : solution pour inhalation disponible en 0,25mg/2ml (dosage enfant) en récipients stériles unidoses de 2ml. Réservé à l'usage hospitalier.
- mode d'action : le bromure d'ipratropium, atropinique de synthèse, agit par inhibition compétitive des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique entraînant une bronchodilatation d'apparition rapide (dès la troisième minute) persistant 4 à 6 heures. C'est un bronchodilatateur parasympatholytique. Il exercera une action locale sur la muqueuse respiratoire sans exercer d'action systémique- ATROVENT[®] ne diminue pas la sécrétion de mucus bronchique et n'exerce aucun effet négatif sur la fonction mucociliaire.
- posologie : la dose sera à diluer avec du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 4ml. Si besoin, les nébulisations peuvent être répétées 3 fois par jour. L'administration à l'aide d'un générateur ultrasonique ou pneumatique se fait selon les modalités suivantes : 0,25mg en 5 à 15 minutes en association avec un β -2 mimétique à dose optimale et à de l'oxygène par sonde nasale. Ce traitement reste réservé à des bronchiolites sévères nécessitant une hospitalisation.

➤ **Les corticoïdes nébulisés** (56, 60, 66, 109, VI)

Parmi les corticoïdes prescrits en nébulisation, seule une molécule possède l'A.M.M. dans cette indication = PULMICORT® (DCI=budésonide).

D'autres spécialités ne possédant aucune A.M.M dans la nébulisation, sont utilisées :

CELESTENE® (DCI= phosphate de bétaméthasone), BETNESOL® (DCI= phosphate de bétaméthasone), SOLUMEDROL® (DCI=méthylprednisolone), SOLUDECADRON® (DCI= phosphate de dexaméthasone).

Les corticoïdes nébulisés sont prescrits dans toute affection à composante inflammatoire. Tout naturellement, ils ont été prescrits dans la bronchiolite, pathologie où la participation inflammatoire est importante. Le mode d'action précis des corticoïdes n'est pas connu. Le mécanisme le plus probable est l'action anti-inflammatoire avec diminution de l'œdème et de l'hypersécrétion bronchique. Il pourrait s'y ajouter une vasoconstriction, une stabilisation des membranes cellulaires, une baisse de la perméabilité vasculaire. Ils améliorent la fonction respiratoire. Les effets anti-inflammatoires nécessitent quelques jours pour se manifester. L'administration de corticoïdes inhalés aux doses normales sera dénuée des effets indésirables de la corticothérapie systémique de longue durée. Ils n'entraînent pas de modification de la muqueuse bronchique (atrophie). Aux doses préconisées, les corticoïdes inhalés n'altèrent en rien la croissance staturo pondérale des enfants traités.

Mais des effets indésirables locaux sans gravité peuvent néanmoins survenir tels :

- une irritation cutanée locale rapportée lors de l'utilisation de masque ;
- des candidoses buccopharyngées. Le risque est réduit si la bouche est rincée après chaque inhalation.

L'indication majeure de la corticothérapie inhalée est l'asthme sévère du nourrisson, c'est un traitement de fond. Plusieurs interrogations concernent cette modalité thérapeutique au décours d'une bronchiolite. Il serait en premier lieu souhaitable de préciser si les corticoïdes inhalés peuvent être utilisés en première intention lors d'un accès aigu avant la sortie du nourrisson ou si on doit les réserver aux patients présentant une symptomatologie persistante ou des rechutes fréquentes. De la même façon, il paraît intéressant de savoir si l'utilisation systématique d'une corticothérapie inhalée au décours d'un épisode inaugural peut diminuer la fréquence des rechutes et éventuellement prévenir l'apparition d'un syndrome asthmatique. Comme nous le savons déjà, la décision d'une corticothérapie inhalée dans l'asthme du nourrisson n'est jamais urgente : ce traitement de fond a pour but de réduire la fréquence et la gravité des crises sur le moyen terme, de limiter les phénomènes inflammatoires à plus long terme et non d'améliorer immédiatement wheezing et détresse respiratoire en période aiguë. Plusieurs études ont rapporté que des IgE spécifiques du virus, de l'histamine, des dérivés de l'acide arachidonique, des produits de la dégranulation des éosinophiles sont présents dans les sécrétions des enfants atteints de bronchiolite comme ils le sont dans l'asthme. Les rapports entre asthme, virus et atopie sont étroits chez l'enfant et s'établissent progressivement chez le nourrisson. L'efficacité des corticostéroïdes inhalés a donc été testée au décours de la bronchiolite. Plusieurs études ont été réalisées pour démontrer l'intérêt des corticoïdes inhalés après l'épisode aigu de bronchiolite.

Une étude de Goodwin, publiée en 1995, montre que de fortes doses de budésonide inhalé permettent non seulement une hospitalisation moins prolongée mais réduisent également l'incidence d'épisodes de râles sibilants ultérieurs.

Une étude ultérieure en double aveugle contre placebo portant sur 40 nourrissons admis à l'hôpital avec une bronchiolite aiguë (Milner 1997) ne confirme pas ces données. Il semble, que chez les nourrissons présentant des épisodes obstructifs récurrents après une bronchiolite, les corticoïdes inhalés donnés sur une période prolongée de plusieurs semaines permettent de prévenir la récurrence des symptômes.

Une étude de Carlsen, réalisée en 1988 chez 44 nourrissons ayant un asthme postbronchiolite montre qu'un traitement de 8 semaines par béclométhasone inhalée à la posologie de 100µg 4 fois par jour pendant 2 semaines, puis de 100µg 2fois par jour pendant 6 semaines, diminue significativement la fréquence des épisodes aigus par rapport au placebo pendant une durée rémanente de 1 an.

Une autre étude, publiée en 1996 par Reijonen porte sur 100 enfants âgés de moins de 24 mois hospitalisés pour bronchiolite aiguë (premier épisode chez 87% des enfants) et qui reçoivent au retour à domicile :

- soit du budésonide inhalé à la posologie de 500µg par jour pendant 8 semaines puis 250µg par jour pendant les 8 semaines suivantes ;
- soit du cromoglycate de sodium inhalé à la posologie de 20mg 4 fois par jour pendant 8 semaines puis de 20mg 3 fois par jour pendant les 8 semaines suivantes ;
- soit du placebo pendant 16 semaines.

Les nourrissons traités par du budésonide ont eu une diminution des épisodes de sibilance par rapport au placebo pendant la deuxième période de traitement de 8 semaines.

Le nombre d'hospitalisations ultérieures a diminué dans le groupe traité par budésonide et chez les atopiques traités par budésonide ou cromoglycate. Le nombre d'enfants atopiques dans l'étude est de 39%. La rechute est plus fréquente dans le groupe des atopiques. Le nombre de rechutes et surtout le nombre d'hospitalisations est significativement diminué dans le groupe des atopiques traités par budésonide ou cromoglycate.

Il paraît donc particulièrement intéressant chez les enfants atopiques hospitalisés pour bronchiolite de mettre en place une corticothérapie inhalée prolongée pendant 1,5 à 3 mois avec des doses progressivement dégressives pour prévenir la récurrence des épisodes graves de râles sibilants nécessitant une réhospitalisation.

Une autre étude (37), réalisée par Fox et al et publiée en 1999, désapprouve l'administration en routine de budésonide inhalé chez des nourrissons ayant été hospitalisé pour bronchiolite aiguë. Cette étude est réalisée sur des nourrissons de moins de 12 mois, tandis que les 2 précédentes sont réalisées sur des nourrissons de moins de 24 mois. Or il semble que les enfants plus âgés répondent mieux aux corticoïdes. Les corticoïdes semblent capables d'agir sur l'obstruction causée par les mécanismes inflammatoires mais pas sur le fait que le « wheezing » tient d'une part à la taille des voies aériennes réduites chez le nourrisson et d'autre part à des particularités dynamiques du poumon du nourrisson, dont l'arbre respiratoire est moins « rigide » que chez l'enfant plus grand. Enfin, toute la difficulté d'interprétation du résultat des études repose sur les critères de diagnostic de la bronchiolite. Certains enfants répondeurs sont des enfants atopiques, or la relation entre atopie et asthme est étroite.

La différence entre bronchiolite et asthme est en pratique difficile. Arbitrairement, on parle d'asthme à partir du troisième épisode de bronchiolite sifflante. Lors d'un premier épisode de bronchiolite en période épidémique, les chances d'efficacité de la corticothérapie inhalée sont très réduites. En cas de bronchiolite récidivante, il devient intéressant de faire l'essai d'un tel traitement en surveillant les signes cliniques et si possible la saturation en oxygène. La corticothérapie inhalée prescrite au décours d'une bronchiolite hospitalisée peut permettre de diminuer la morbidité à court terme et le nombre de rechutes surtout chez l'enfant atopique.

Il semble donc difficile de standardiser cette thérapeutique ; c'est au praticien de juger de l'efficacité du traitement de façon individuelle.

En pratique, que prescrire ?

◆ PULMICORT® (DCI = budésonide) (A.M.M) (VI)

- présentation : suspension pour inhalation buccale dosée à 1mg/2ml et à 0,50mg/2ml sous forme de récipients unidoses stériles, disponible à l'officine.

- mode d'administration :

Les générateurs ultrasoniques ne sont pas adaptés à une administration correcte de PULMICORT® suspension en raison du trop faible diamètre aérodynamique de masse médiane (M.M.A.D) des particules générées par ce type d'appareil et du réchauffement du médicament au cours de la séance de nébulisation, susceptible de dénaturer cette molécule. En effet, PULMICORT® suspension est composé de particules de budésonide (d'un diamètre moyen de 2µm) en suspension dans une solution aqueuse. Ce produit devra, de ce fait, être utilisé avec un compresseur pneumatique assurant un débit suffisant (6 à 8l/minute), couplé à un nébuliseur assurant une granulométrie optimale entre 2 et 8µm. Le couple (compresseur + nébuliseur) devra être associé à un masque facial adapté au visage du nourrisson. Les couples suivants sont adaptés à la nébulisation de la molécule.

Compresseur	Nébuliseur
- PORTA NEB 50	VENTSTREAM
- PARI BOY	PARI LL ou PARI LC PLUS
- PARI MASTER	PARI LL ou PARI LC PLUS
- FREEWAY-LITE	VENTSTREAM
- NEBAIR	FLORAPID
- ATOMISOR	NL9M
- PULMAIDE	HU 1734

La suspension est prête à l'emploi. Si une dilution est nécessaire, elle se fera avec du sérum physiologique stérile.

Une dose entamée doit être utilisée dans les 12 heures.

- posologie :

Chez l'enfant, la posologie est en moyenne de 2 séances d'aérosolthérapie par jour avec 0,25 à 1mg de budésonide. Une réduction progressive de la dose quotidienne est possible en recherchant la dose minimale efficace.

◆ CELESTENE® (DCI = phosphate de bétaméthasone) (pas d'A.M.M.)

- présentation : ampoule injectable dosée à 4mg/1ml.

- mode d'administration : les corticoïdes injectables nébulisés auront un tropisme pulmonaire moindre par rapport au budésonide et agiront par le biais d'une absorption systémique. C'est le cas du CELESTENE®, mais aussi du SOLUMEDROL®, SOLUDECADRON®, BETNESOL®.

◆ SOLUMEDROL® (DCI = méthylprednisolone)

- présentation : poudre pour usage parentéral dosée à 20mg/40mg et 120mg (flacon de lyophilisat) plus ampoule autocassable de solvant (2ml d'eau pour préparation injectable).

◆ SOLUDECADRON® (DCI = phosphate de dexaméthasone)

- présentation : ampoules injectables dosées à 4mg/1ml

- précaution d'emploi : présence de sulfites d'où prudence chez les sujets allergiques.

◆ BETNESOL[®] (DCI = phosphate de bétaméthasone)

- présentation : ampoules injectables dosées à 4mg/1ml

Ce produit contient également des sulfites pouvant entraîner ou aggraver des réactions de type anaphylactiques.

➤ **La ribavirine (virazole[®])** (4, 10, 20, 21, 47, 65, 68, 104, 108)

La ribavirine est un nucléotide de synthèse, analogue de la guanosine :

Le 1 bêta-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4 triazole – 3 carboxamide

Sa formule brute est : C₈ H₁₂ N₄ O₅

Elle se présente sous forme de poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol.

La plupart des substances antivirales employées actuellement sont des analogues des nucléosides, soit des dérivés de bases pyrimidiques, soit puriques. Ces médicaments, d'une façon générale, bloquent la synthèse des acides nucléiques soit par compétition, soit par incorporation comme faux transmetteurs. Ils acquièrent leur spécificité antivirale parce que leur phosphorylation en une forme active est catalysée par une thymidine kinase virale, ou encore parce que leur substrat d'action est un métabolite viral. La ribavirine, analogue de nucléoside purique, est très proche de l'adénosine dans certaines conformations. Elle est phosphorylée par une adénosine kinase en ribavirine 5' monophosphate (ou RMP). La RMP est un puissant inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Ceci empêche la conversion de l'inosine monophosphate en xanthine monophosphate et ultérieurement la synthèse de guanine nucléotides. Par conséquent, on observe une diminution de la concentration de GTP intracellulaire. La RMP est transformée en ribavirine 5' diphosphate (RDP) puis en ribavirine 5' triphosphate (RTP). La RTP inhibe la RNA polymérase virale par compétition avec le GTP et l'ATP pour le site enzymatique. La RTP inhibe également les enzymes GTP dépendantes nécessaires à la formation de la coiffe du virus. L'activité de la ribavirine sur le VRS a été prouvée in vitro. In vivo, malgré une bonne absorption, ce médicament administré par voie orale s'est avéré décevant, en raison soit de son inefficacité, soit de ses effets toxiques. C'est dans l'administration par aérosol que la ribavirine trouve son intérêt pour le traitement des infections à VRS. Sur la base de plusieurs études, la FDA (FOOD and DRUG ADMINISTRATION) autorise l'administration de ribavirine en décembre 1985. En 1986, le Committee on Infectious Diseases de l'American Academy of Pediatrics (CID de l'AAP) publie ses recommandations pour l'administration de ribavirine dans le traitement des infections à VRS des voies aériennes inférieures de l'enfant. En France, la demande d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) est en cours. Une autorisation temporaire d'utilisation est nécessaire pour chaque patient ; c'est un médicament réservé à l'usage hospitalier.

L'administration sous forme d'aérosol permet d'obtenir de grandes concentrations de ribavirine au niveau bronchique à condition d'avoir de fines particules.

La ribavirine se présente sous la forme d'une poudre blanche, stérile, lyophilisée, qui doit être reconstituée pour l'administration sous forme d'aérosol : 6g de poudre sont dilués dans 100 ml d'eau stérile puis placés dans le flacon du nébuliseur où de l'eau est rajoutée jusqu'à un volume total de 300 ml. L'appareil utilisé est un nébuliseur SPAG 2 (Small Particle Aerosol Generator) qui génère des particules de 1 à 2 µm. Le produit ainsi reconstitué contient 20 mg/ml de ribavirine de pH avoisinant 5,5. L'administration se fait pendant 18-24 heures, durant au moins 3 Jours, sans excéder 7 jours, par l'intermédiaire d'un "hood" (cloche), d'un masque facial ou d'un ventilateur.

Les concentrations dans les sécrétions bronchiques varient de 200 à 1540 µg/ml. L'utilisation est possible chez des malades ventilés, à condition d'un montage particulier pour éviter

l'encrassement du ventilateur. L'aérosol est intégré sur le circuit inspiratoire avec un tuyau muni d'une valve anti-retour.

La nature chimique de la ribavirine en fait un médicament potentiellement tératogène. La tératogénicité est prouvée chez le rat et le lapin. Cela justifie l'interdiction aux femmes enceintes de s'occuper des enfants traités par ce produit lorsque l'atmosphère est contaminée. L'emploi d'un filtre sur le circuit d'oxygénation chez les enfants en ventilation spontanée permet de diminuer la contamination de l'air. Par ailleurs, employée par voie parentérale, la ribavirine est responsable d'hémolyse et d'aplasie médullaire.

Utilisée en aérosol, sa tolérance paraît bonne et les effets indésirables rapportés aussi bien chez les patients que chez le personnel soignant sont mineurs : rash, irritation cutanée, oculaire, céphalées, rhinites. D'autres effets indésirables plus sévères ont été signalés sans qu'on puisse les attribuer de façon certaine à la ribavirine : bronchospasme, troubles du rythme, convulsion, hypotension. La réduction de l'exposition du personnel mais également de l'enfant traité est possible grâce à l'administration discontinuée de la ribavirine et non 18 heures sur 24 comme cela est habituellement recommandé, avec une même efficacité et une meilleure tolérance pour le personnel.

La ribavirine est prescrite dans des cadres bien précis.

Chez des enfants présentant des facteurs de risque, la progression de la maladie peut être particulièrement sévère avec apparition d'une insuffisance respiratoire grave.

Le CID de l'AAP recommande l'utilisation d'un aérosol de ribavirine chez un certain type de patient.

Patients concernés par l'éventualité d'un tel traitement dont le choix final reste à l'initiative du prescripteur :

- Patients à haut risque de complications (cardiopathes, bronchodysplasiques, immunodéprimés, greffés, prématurés, enfants souffrant d'hypertension pulmonaire, de fibrose pulmonaire).
- Patients très sévèrement atteints avec une pression artérielle en oxygène inférieure à 65 mmHg et une hypercapnie.
- Tout patient ventilé artificiellement par une infection à VRS.

Le bénéfice attendu est de diminuer la sévérité de l'épisode (éviter une intubation), raccourcir la durée d'hospitalisation et à plus long terme diminuer les asthmes secondaires. La diminution de la sévérité, lorsqu'elle est significative repose très souvent sur des scores cliniques dont on connaît la difficulté d'interprétation. Malgré de nombreuses études réalisées ; les définitions des critères d'hospitalisation, le respect des traitements selon un protocole opératoire, l'évaluation de l'efficacité par des paramètres objectifs mesurables et l'évaluation financière du gain éventuel apporté par le traitement restent à faire.

Une dose de ribavirine coûte 2 400 F environ. L'arrêt du traitement au CHU de Lausanne en Suisse a permis une économie de 1 140 216 FF en 2 ans, soit 51 828 FF par enfant.

De plus, la revue de la littérature montre qu'aucune étude des infections à VRS des voies respiratoires inférieures chez l'enfant (sans assistance ventilatoire) traités par des aérosols de ribavirine n'a jamais pu prouver une amélioration spectaculaire de l'évolution clinique, qui serait caractérisée par une diminution de séjour, de la mortalité et du traitement de soutien.

Toutes les réserves exprimées aboutissent à une conclusion univoque : une étude prospective randomisée, uni – ou paucicentrique - homogène sur des enfants à risque bien définis évaluée sur une seule saison hivernale pour tenir compte de la morbidité différente en fonction des épidémies et de la prédominance du VRS A ou B, est toujours attendue par les cliniciens. La controverse sur l'utilisation de la ribavirine persiste encore. Cette utilisation demande à être évaluée par des études rigoureuses. Il est toutefois certain, au vu des études réalisées à ce jour, que son apport dans la thérapeutique n'est peut être pas négligeable, particulièrement chez les patients à risque.

4.3.4. Aspects administratifs

Toutes ces données ne concernent pas l'aérosol SPAG 2 diffusant la ribavirine, cet appareil étant disponible sous A.T.U.

➤ L'homologation et le marquage CE (34, 88, II, V)

Afin que du matériel médical fiable, efficace et de bonne qualité puisse être mis à la disposition des utilisateurs, le Ministère de la Santé avait instauré une procédure d'homologation des générateurs d'aérosols ; la commercialisation d'un aérosol ne pouvait se faire qu'après cette formalité. Le matériel agréé est identifié par un numéro d'homologation, numéro inscrit sur le compresseur et gravé sur le nébuliseur. Dans le cas des générateurs pneumatiques, chaque nébuliseur doit être utilisé avec son compresseur identifié par le même numéro d'homologation. Tout changement modifiera la granulométrie et doit être évité.

Depuis le 14 juin 1998 (date de mise en application obligatoire des directives européennes), les homologations ne sont plus valides et sont remplacées par un marquage CE qui nécessite un contrôle qualité dans toute la chaîne de fabrication. L'union européenne a établi ce marquage CE afin de réglementer et d'harmoniser la mise sur le marché européen de l'ensemble des dispositifs médicaux. Actuellement, pour la mise sur le marché de ces dispositifs médicaux sur l'ensemble du territoire de l'union européenne, le fabricant devra recevoir l'attestation CE d'approbation du système qualité de la production d'un organisme notifié ; organisme étant désigné par les autorités administratives compétentes des états membres. Ceci est un élément important pour tous les patients qui utilisent les produits car cette attestation ne sera délivrée qu'après une évaluation minutieuse du système qualité du fabricant pour la production (type ISO 9002).

➤ La prescription (34, 88)

Prescrire une aérosolthérapie par nébulisation c'est à la fois prescrire des médicaments, un générateur d'aérosol et le petit matériel. La prescription devra être rigoureuse, l'imprécision conduisant à des effets thérapeutiques insuffisants. Le prescripteur est le plus souvent un pneumologue, un pédiatre ou un médecin généraliste.

Théoriquement la prescription du système de nébulisation et celles des médicaments devraient être rédigées chacune sur une ordonnance séparée ; ce qui est rarement réalisé en pratique.

La prescription de la nébulisation précise :

- Le (s) principe (s) actif (s) sous leur nom de spécialités ;
- Le dosage du ou des médicaments ;
- Le ou les mélanges souhaités et la posologie ;
- Le nombre de séances par jour et la durée de chacune ;
- La durée du traitement ;
- La dilution, quand elle est nécessaire (nature et volume du diluant) ;
- Le moment de la séance par rapport aux autres soins éventuels, en particulier par rapport à la séance de kinésithérapie chez les sujets encombrés chez lesquels la pénétration de l'aérosol est limitée ;
- Le type d'appareil aérosol (après avoir pris en compte les caractéristiques de l'appareil, la pathologie à traiter et le(s) principe (s) actif (s) à nébuliser), ou au minimum le lieu de dépôt souhaité du principe actif.
- Le type de nébuliseur (sonique ou classique) qui doit être compatible avec le compresseur choisi (même numéro d'identification).
- L'embout souhaité (embout buccal, narinaire ou masque bucco-nasal).

NB – L'utilisation d'oxygène médical nécessite une prescription spécifique (débit et durée).

En pratique courante le médecin n'indique que le type de générateur souhaité.

Dans la très grande majorité des cas ce sera à la personne exécutant l'ordonnance (pharmacien) de délivrer le générateur d'aérosol le mieux adapté et son nébuliseur qui lui correspond. Pour l'aider au choix un minimum d'information doit lui être fourni.

➤ **La prise en charge et remboursement** (76, 88, II)

Les appareils générateurs d'aérosols sont proposés à la vente et à la location par les officines et les réseaux de distribution spécialisée en matériel médical, pour les traitements à domicile.

Les générateurs d'aérosols et les nébuliseurs font partie des "matériels et appareils médicaux pour traitements à domicile" figurant au chapitre 1^{er} du titre I du "Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires (T.I.P.S.)" et sont remboursés aux assurés sociaux conformément aux dispositions de l'article L162-13. Ils sont inscrits dans les "matériels et appareils prévus à la location".

Un arrêté du 28 mai 1999 modifiant le T.I.P.S. a simplifié la situation en spécifiant les modalités de prise en charge de l'aérosolthérapie. Le remboursement dépend de la pathologie concernée (affection respiratoire ou mucoviscidose) et de la durée de traitement. Dans tous les cas, la demande d'entente préalable concernant la location des appareils à aérosols est supprimée.

Les tarifs de location sont calculés à la semaine. Le remboursement de la location de l'appareil s'effectue sur la base de remboursement sécurité sociale T.I.P.S.

Ces tarifs sont différents selon les caractéristiques de l'appareil, le type d'affection et surtout la durée de location (cf. tableau des tarifs de remboursement ci-après).

L'achat du nébuliseur et de l'embout (pneumatique) et de kit d'accessoires (ultrasoniques) sera remboursé à concurrence de 84,50 F et le renouvellement du masque à hauteur de 17,16 F quelle que soit la pathologie.

PRISE EN CHARGE

(1) Nomenclature et tarifs résultant de l'arrêté du 02.04.90 (J.O. du 08.05.90)

Le remboursement de la location de générateurs d'aérosols est prévu par la Sécurité Sociale (Chapitre 1 du Titre I du T.I.P.S.)		<u>F.T.T.C</u>
101C03	Appareils générateurs d'aérosols pour le traitement des affections respiratoires (1) Seuls les appareils homologués ou revêtus du marquage CE accompagné du numéro d'identification de l'organisme habilité sont pris en charge. Les appareils pneumatiques, le compresseur et le nébuliseur doivent répondre aux dispositions de l'article R.665-44 du code de la santé publique (3)	
101C03.1	Sans générateur de vapeur (sans humidificateur) Il s'agit d'appareils pneumatiques ou a ultrasons.	
101C03.11	Location hebdomadaire de courte durée, discontinue pour un traitement inférieur ou égal à quatre semaines, la prise en charge est assurée après entente préalable	61,00
101C03.12	Location hebdomadaire pour la longue durée, lorsque la prescription est supérieur à quatre semaines, la prise en charge est assurée dès la première semaine selon les tarifs suivants :	
101C03.121	1 ^{er} période jusqu'à la 65 ^{ème} semaine	30,00
101C03.122	2 ^{ème} période au-delà de la 65 ^{ème} semaine	18,00
101C03.13	Achat de nébuliseur (2) et du masque (pour les aérosols pneumatiques)	84,80
101C03.14	Renouvellement du masque	17,16
101C03.2	Avec générateur de vapeur (avec humidificateur) Il s'agit de l'appareil pneumatique ou a ultrasons de capacité supérieure à 250 cm ³ , livré avec l'ensemble des accessoires nécessaires à son utilisation (support de flacon à médicaments, tubulures, filtres notamment).	
101C03.21	Sans réchauffeur : Location hebdomadaire :	
101C03.211	1 ^{er} période jusqu'à la 65 ^{ème} semaine	100,00
101C03.212	2 ^{ème} période au-delà de la 65 ^{ème} semaine	62,00
101C03.22	Avec réchauffeur : Location hebdomadaire :	
101C03.221	1 ^{er} période jusqu'à la 65 ^{ème} semaine	120,00
101C03.222	2 ^{ème} période au-delà de la 65 ^{ème} semaine	74,00
101C03.23	Achat du nébuliseur (2) ou du masque (pour les aérosols pneumatiques)	84,80
101C03.24	Renouvellement du masque	17,16
101C03.25	Forfait pour quatre semaines et à partir de la cinquième semaine de location pour le remplacement des accessoires (filtres antibactériens, filtres antipoussières, tubulures, gobelets, embouts notamment).....	92,00
101C05	Appareils générateurs d'aérosols pour le traitement de la mucoviscidose à forme respiratoire (1) Seuls les appareils homologués ou revêtus du marquage CE accompagné du numéro d'identification de l'organisme habilité sont pris en charge. Les appareils pneumatiques, le compresseur et le nébuliseur doivent répondre aux dispositions de l'article R.665-44 du code de la santé publique (3)	
101C05.13	Achat du nébuliseur et du masque	84,80
101C05.14	Renouvellement du masque	17,16
101C05.2	Sans générateur de vapeur (sans humidificateur) à ultrasons générateur de particules inférieures à 3 microns Il s'agit d'appareils pneumatiques ou a ultrasons.	
101C05.21	Location hebdomadaire de courte durée, discontinue pour un traitement inférieur ou égal à quatre semaines, la prise en charge est assurée après entente préalable	130,00
101C05.22	Location hebdomadaire pour la longue durée, lorsque la prescription est supérieur à quatre semaines, la prise en charge est assurée dès la première semaine selon les tarifs suivants :	
101C05.221	1 ^{er} période jusqu'à la 65 ^{ème} semaine	64,00
101C05.222	2 ^{ème} période au-delà de la 65 ^{ème} semaine	38,00
101C14	Appareils générateurs d'aérosols spécifiques du traitement des affections de la sphère O.R.L. (4) Seuls les appareils homologués ou revêtus du marquage CE accompagné du numéro d'identification de l'organisme habilité sont pris en charge. Le compresseur et le nébuliseur doivent répondre aux dispositions de l'article R.665-44 du code de la santé publique (3)	
101C14.1	Appareil manométrique automatique pour le traitement des affections tubotympaniques : La prise en charge est accordée après avis d'un médecin spécialiste en pédiatrie ou en oto-rhino-laryngologie.	
101C14.11	Location hebdomadaire	129,00
101C14.12	Achat lors de la livraison de l'appareil du consommable (tubulures, nébuliseur, embout narinaire) ; il n'est pas renouvelable	110,00

(1) Nomenclature et tarifs résultant de l'arrêté du 2 avril 1990 (J.O. du 08.05.1990).

(2) Dispositif nécessaire à l'administration de l'aérosol au patient.

(3) Nomenclature résultant de l'arrêté du 2 mai 1996 (J.O. du 11.05.1996).

(4) Nomenclature et tarifs résultant de l'arrêté du 13 août 1992 (J.O. du 05.09.1992). Effet au 7 septembre 1992.

Le professionnel de santé exécutant la prescription devra faire paraître sur le volet de facturation :

- Le type de l'appareil.
- Son numéro d'homologation.
- Le numéro de référence du T.I.P.S. (ex : 101 C03-221).
- La durée de location.

Le tiers payant peut être effectué sur le matériel d'aérosolthérapie par nébulisation depuis la parution au Journal Officiel d'une convention type entre les caisses d'assurance maladie et les fournisseurs de matériel inscrits au titre du T.I.P.S.

Tout dépassement du T.I.P.S. ou toute délivrance d'un matériel, d'accessoires ou d'options non inscrits au T.I.P.S. sera à la charge de l'assuré.

4.3.5. Aspects pratiques : conseils aux patients (34, 76, 88, II, IV, V)

Les patients ou leurs familles doivent être convenablement formés par le prescripteur, le pharmacien, voire éventuellement par le kinésithérapeute, l'infirmière ou le technicien d'assistance respiratoire, à la préparation du médicament à nébuliser et à l'utilisation de l'appareil, ainsi qu'à la bonne technique d'inhalation.

➤ Montage du dispositif de nébulisation

Selon le type d'appareil, le montage du système sera différent.

Quel que soit l'appareil le nébuliseur (pour les pneumatiques), la coupelle de médication et les tuyaux (pour les ultrasoniques) devront être stérilisés dans de l'eau en ébullition avant la toute première utilisation.

En ce qui concerne les appareils pneumatiques classiques, le montage est simple. Le patient doit connecter la tubulure destinée à véhiculer l'air de la buse de sortie d'air du compresseur à la buse située à la face inférieure du nébuliseur. Le patient appuiera sur le bouton de mise en marche et n'aura aucun autre réglage à effectuer. Ces appareils sont utilisés pour des volumes n'excédant que rarement 5ml.

Pour les appareils ultrasoniques, le montage est différent selon le type :

- Appareils de petite capacité (sans générateur de vapeur)

Leur fonctionnement est simple. Il suffit de relier l'appareil à un transformateur, d'introduire la solution à nébuliser soit dans la cuve de nébulisation soit par l'intermédiaire d'une cuve plastique et de brancher l'embout qui convient.

L'émission de brouillard pourra se faire pour certains appareils grâce à une participation active du patient (lors de l'inspiration) et pour d'autres grâce à un système de ventilation intégré à débit variable (idéal pour les nourrissons).

Ces appareils ventilés sont munis d'une commande manuelle assurant la libération de l'aérosol uniquement pendant l'inspiration, évitant ainsi la perte de produit dans l'environnement pendant l'expiration.

- Appareils de grande capacité (avec générateur de vapeur)

Ce sont les plus utilisés pour les nourrissons souffrant de bronchiolite.

Ils peuvent être utilisés autant en mode médication qu'en mode humidification.

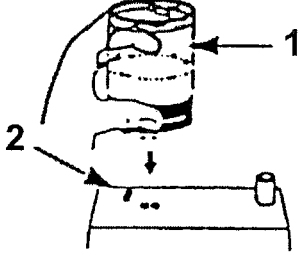


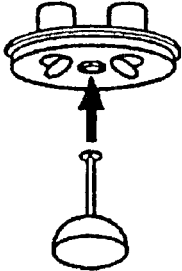
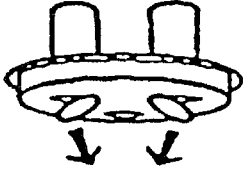

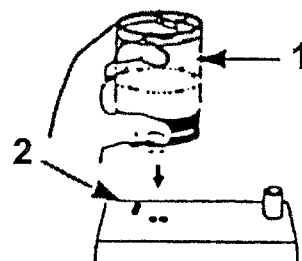
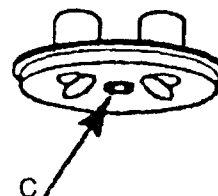
<p>Installer la cuve de nébulisation (1) sur le boîtier (2) en emboîtant les connecteurs dans les orifices (la transmission du courant électrique sera donc assurée).</p>	
<p>Remplir la cuve de nébulisation avec de l'eau déminéralisée jusqu'au niveau indiqué.</p>	
<p>Remplir la coupelle (3) avec la solution médicamenteuse (maxi 30 cc) prescrite : il sera conseillé de pratiquer une dilution du ou des médicaments dans la coupelle afin d'obtenir un volume total de 10-15 ml.</p>	
<p>Pour un volume de solution de 2 à 8 cc utiliser le control'dose® à l'intérieur de la coupelle pour une utilisation régulière et complète. Au-delà (maxi 30 cc), enlever le.</p>	
<p>Ecarter l'un des deux voire les deux clapets du couvercle (4) du kit et fermer la coupelle.</p>	
<p>Emboîter l'ensemble dans la cuve en s'assurant que le fond de la coupelle soit bien au contact de l'eau.</p>	

Fig. 33 : Appareil ultrasonique de grande capacité : Mode médication : mise en place

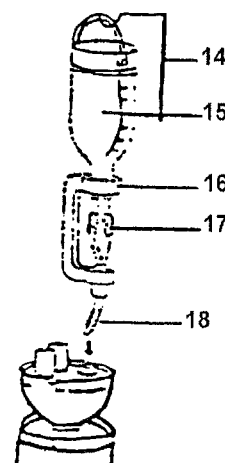
Remplir d'eau déminéralisée la cuve de nébulisateur jusqu'au niveau maximum puis placer la cuve sur le boîtier.



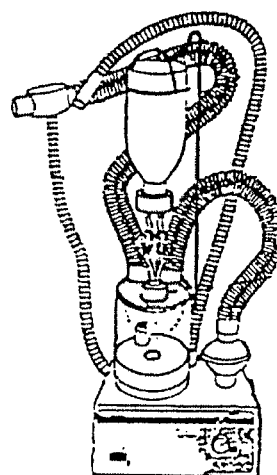
Découper l'ouverture (c) du couvercle prévue à cet effet.



Positionner la coupelle avec son couvercle dans la cuve de l'appareil (le fond de la coupelle devant toujours être au contact de l'eau). Emboîter le filtre antibactérien sur la sortie d'air du ventilateur et fixer les tuyaux de la même façon que pour le mode "médication".



Remplir la bouteille (15) de la solution à nébuliser (eau distillé, solution de chlorure de sodium à 0,9 %) et la visser dans le bouchon de support bouteille (16) (les 2 champs des tubulures (17) étant fermés). Faire pénétrer les 2 tuyaux d'alimentation (18) dans l'orifice du couvercle et emboîter le bouchon. La bouteille sera suspendue à l'envers sur une potence fixée sur le boîtier (14). Ouvrir les 2 champs. La régulation de l'eau se fera automatiquement.



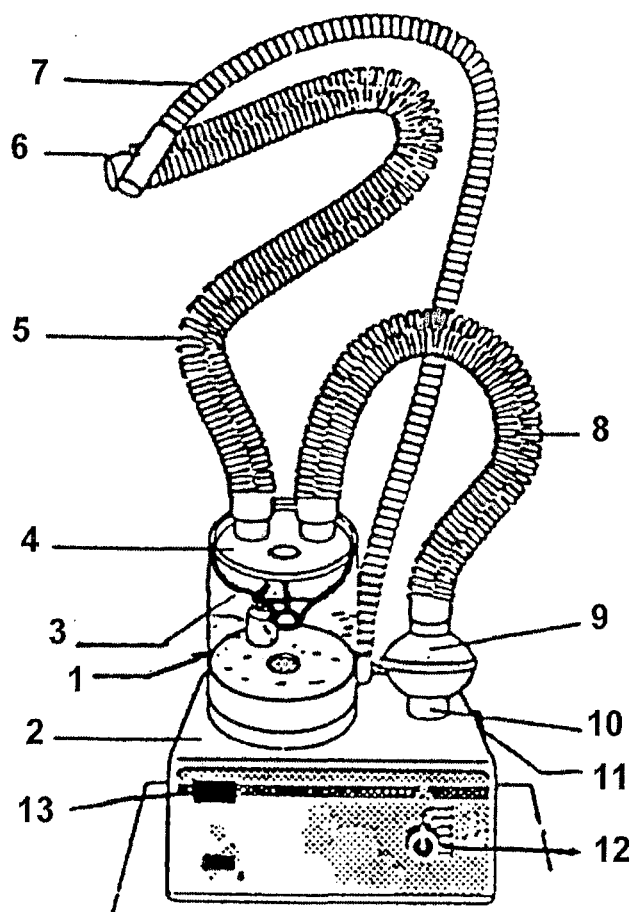
Mettre en place le support flexible (7) sur le boîtier (2) dans le logement prévu sur le boîtier (2). Le support permettra de régler l'embout à la hauteur du visage du patient.

Placer la grande tubulure annelée (véhiculant l'aérosol) sur l'un des embouts du couvercle.

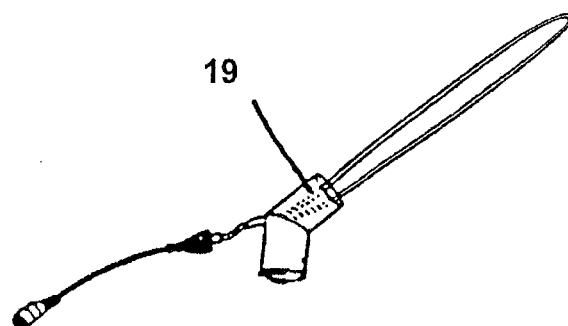
Fixer l'autre extrémité avec la pince du support flexible (6). Sur cette extrémité le patient pourra adapter l'embout choisi. Brancher le tube d'arrivée (A) sur la prise de gaz comprimé, (oxygène ou compresseur). Pour un faible volume : la solution sera introduite dans le vase conique (E). Pour un volume important, le flacon (D) sera rempli dans ce cas. L'extrémité du tube annelé (K) sera installée à proximité du malade (10-15 cm).

Dans le cas d'appareils munis d'un système de ventilation : placer le filtre anti-bactérien (9) sur la sortie d'air du ventilateur (10) et adapter la petite tubulure annelée (8) entre le filtre et l'autre embout du couvercle (→ transport de l'air).

Mettre l'appareil en marche à l'aide de l'interrupteur (13). Régler la puissance de nébulisation (densité du brouillard) à l'aide du bouton (12) et la puissance de ventilation (système ventilé) souhaitée à l'aide du bouton (11) ou clapet d'arrivée d'air.



Selon la pathologie, le réchauffement des particules sera nécessaire ($T^{\circ}38^{\circ}\text{C}$). Le réchauffement (19) n'étant pas intégré, cela nécessitera un montage supplémentaire : placer une résistance dans le tuyau véhiculant l'aérosol, l'extrémité du tuyau étant fixée sur le couvercle de la cuve par l'intermédiaire de la base de la résistance. Le branchement se fera sur une prise spéciale placée sur le boîtier. Un autre type de réchauffeur pourra se positionner directement à la sortie du tuyau patient. On n'utilisera jamais de source extérieure d'oxygène avec le réchauffeur.



La bouteille (d'une capacité maximale de 3 litres) sera utilisée pour la nébulisation d'une solution d'un volume supérieur à 30 cc (9).

Fig. 34 : Appareil ultrasonique de grande capacité : Mode humidification

Remarque :

- Chez les nourrissons, le tube sera placé à proximité des voies respiratoires (30 cm du visage)
- Il est impératif que la coupelle soit en contact avec l'eau de la cuve.
- Ne pas oublier de mettre le disque absorbant d'ultrasons au fond de la cuve afin de protéger le quartz.

➤ Préparation de la solution à nébuliser

La manipulation du médicament doit avant tout se faire dans de bonnes conditions d'hygiène ; lavage des mains, réalisation de la préparation sur un plan de travail propre.

Quelques recommandations :

- Pour faciliter le prélèvement de la dose de médicament contenue dans les formes injectables, utiliser une seringue stérile munie d'une aiguille stérile.
- Respecter la quantité, le dosage et les dilutions prescrites.
- Si un mélange de médicaments doit être effectué, il est préférable de le réaliser dans un flacon (ex : flacon stérile, flacon doseur ATOMISOR fourni avec les accessoires). Sinon, il peut être réalisé directement dans le nébuliseur ou la coupelle de médication. L'utilisation d'un flacon permet de garder la solution médicamenteuse pour la journée. La solution préparée à l'avance doit être conservée au réfrigérateur pendant 12 heures maximum et sortie du réfrigérateur bien avant la séance. D'une manière générale, il est conseillé de préparer la solution extemporanément c'est-à-dire avant chaque séance.
- Respecter les consignes de conservation des produits.
- Le volume total optimal étant de 5 ml (pneumatique ou ultrasonique de petite capacité), on complète avec un solvant, le plus souvent une solution de chlorure de sodium stérile isotonique à 0,9 %. Le médicament doit être suffisamment dilué pour que la fraction de médicament nébulisé soit optimale et que le temps de nébulisation reste correct.
- En ce qui concerne les mélanges, certains médicaments ne peuvent être nébulisés ensemble suite à des incompatibilités physico-chimiques. Lors de la prescription, le médecin doit tenir compte de ces incompatibilités. (ex : le Mucomyst®) ne peut pas être nébulisé avec des antibiotiques).

➤ L'inhalation (IV)

- L'appareil doit être placé dans une pièce bien aérée exempt de fumées ou de polluants atmosphériques.
- Le patient doit adopter une position confortable de façon à ce que ni les tuyaux ni la trachée ne fassent des courbes inutiles (gare à l'impaction !).
- En fonction de la cible à traiter, la technique d'inhalation sera différente :
 - Pour la sphère O.R.L on utilise le masque bucco-facial ou les embouts nasaires. On inspire par le nez.
 - Pour une affection broncho-pulmonaire, une inspiration buccale sera privilégiée. L'utilisation de l'embout buccal est nécessaire sauf chez le nourrisson ou les jeunes enfants où le masque bucco-nasal s'impose.
- Le patient doit respecter la durée des séances d'aérosol prescrites par le médecin.
- Après une séance de nébulisation, le patient évitera de sortir en atmosphère humide. Il effectuera une toilette faciale surtout en cas d'utilisation d'un masque bucco-nasal. Lors de traitements par corticoïdes, il faudra se rincer la bouche.

➤ Nettoyage, entretien et désinfection des nébuliseurs et petits accessoires (IV)

□ CE QUE L'ON DOIT FAIRE APRES CHAQUE UTILISATION

Il est très important de nettoyer régulièrement son nébuliseur pour qu'il n'y ait pas de risque de transmission d'infection et pour que le nébuliseur continue à fonctionner longtemps sans s'encrasser. Avec les nébuliseurs, le principal risque d'infection provient de l'eau stagnante qu'il faut éliminer à tout prix.

Une fois le nébuliseur déconnecté et démonté entièrement, on peut entreprendre un rinçage à l'eau chaude pour nettoyer l'appareil. Ensuite on peut utiliser un liquide pour vaisselle. Il faut bien frotter toutes les pièces : embout buccal, masque, pièces de nébuliseur pour les pneumatiques, tubulures et coupelles pour les ultrasoniques.

Attention de ne pas frotter le quartz au fond des cuves des appareils ultrasoniques, cela peut les endommager.

Une fois par semaine, il faut laver les filtres à air à l'eau savonneuse, les rincer et les sécher.

Le rinçage se fait à grande eau, sous le robinet avec de l'eau chaude.

Indispensable pour éliminer l'eau stagnante, le séchage doit être très soigneux, à l'aide d'un linge propre ou un sèche-cheveux.

On conservera l'ensemble des pièces dans un endroit sec, emballé dans une serviette propre. L'assemblage se fera avant chaque séance.

□ CE QUE L'ON DOIT FAIRE CHAQUE SOIR

Changer l'eau des cuves des appareils ultrasoniques

□ CE QUE L'ON CHANGE REGULIEREMENT

- Une fois par semaine, les nébuliseurs dits "à patient unique" peuvent être utilisés plusieurs jours de suite.
- Une fois par mois, les filtres anti-bactériens des nébuliseurs ultrasoniques et les kits de nébulisation pour aérosol ultrasonique : couvercle, cupule(s), tuyaux, embout en masque. La sécurité sociale rembourse un kit de nébulisation par mois pour des pathologies chroniques.
- Une fois par an, les nébuliseurs pneumatiques dits réutilisables.

□ LA DESINFECTION

Les pièces de l'appareil devront être désinfectées une fois par jour pour certains patients très sensibles aux infections (mucoviscidose). Pour des cas moins graves, une fois par semaine suffit. L'ensemble sera désinfecté par immersion dans une solution désinfectante ; solution chlorée à 0,5° chlorométrique (préparée en versant un berlingot d'eau de Javel dans 1 litre d'eau puis en mettant 200 ml de ce mélange dans 5 litres d'eau) ; solution de Dakin stabilisée ou une solution de type MILTON® ou SOLUSTERIL®.

Un temps de trempage de 30 minutes à 1 heure doit être respecté. Le rinçage sera abondant. Le séchage devra être rigoureux.

La fréquence et la nature de cet entretien, la durée d'utilisation se feront selon les instructions mentionnées dans la notice d'utilisation fournie par le fabricant du dispositif médical concerné.

Il est primordial que l'ensemble de ces étapes soient expliquées au patient, l'efficacité du traitement étant hautement dépendante de la technique d'inhalation donc de l'éducation mais dépendant aussi du sérieux avec lequel est faite la séance.

4.4. La recherche

4.4.1. D'autres molécules antivirales (26, 94)

Le virus respiratoire syncytial est responsable de nombreuses affections des voies aériennes inférieures chez le nourrisson. La ribavirine est le seul composant antiviral approuvé pour le traitement du VRS, mais comme nous l'avons vu, son utilisation est controversée.

- D'après une étude réalisée en 1999 par une équipe japonaise, le RD3-0028, un benzodithiol aurait une efficacité antivirale contre le VRS in vitro. L'étude a utilisé, pour prouver l'effet de cette molécule, un modèle animal : des souris immunodéprimées à la suite d'injection de cyclophosphamide.

Le RD3 0028 est administré par aérosol ; il était non efficace par voie intrapéritonéale, orale ou intraveineuse. Par aérosol, il atteint la muqueuse nasale et les poumons. Il est administré à la dose 7 mg/ml pendant 2 heures, 2 fois par jour pendant 3 jours. Son activité serait supérieure à celle de la ribavirine pour une dose moins importante. Aucune mort n'a été recensée dans les 10 jours d'étude. Cependant, d'autres études sont nécessaires car le mécanisme d'action du RD3-0028 n'est pas connu. Elles pourront permettre de développer d'autres médicaments candidats au traitement des infections à VRS.

- D'autres molécules ont été étudiées chez le rat du cotonnier ;
 - SP 303, un oligomère proanthocyanidique isolé du latex d'un arbre : *Croton lechleri*.
 - LY253963

Ces deux molécules, administrées par voie intrapéritonéale, seraient efficaces pour le traitement des infections à VRS du rat du cotonnier. Là aussi, des études plus approfondies sont nécessaires.

- Une autre étude, réalisée en 1998 par une équipe américaine, aurait démontré l'effet antiviral d'une neurotoxine sécrétée par des éosinophiles.

Bien que la participation des éosinophiles à la physiopathologie de maladies allergiques, d'asthme ait été bien étudiée, le rôle potentiel de ces cellules reste peu compris. Les éosinophiles humains sécrètent de nombreuses molécules : peroxydase éosinophile, neurotoxine dérivée éosinophile (EDN), protéine cationique éosinophile (ECP).

EDN et ECP sont des protéines à activité ribonucléase. Cette étude a voulu démontrer que l'activité antivirale des éosinophiles était due à l'action des ribonucléases sécrétées, particulièrement l'EDN. On a donc préparé une ribonucléase EDN recombinante : la rhEDN. La rhEDN bloquerait la réplication virale ; le mécanisme n'est pas élucidé.

La rhEDN aura peut être une activité antivirale en synergie avec celle de la ribavirine. Cette approche est la même que celle que l'on a pour le traitement de l'immuno-déficience humaine, à savoir que plusieurs molécules antivirales peuvent agir en synergie pour bloquer le cycle du virus à différents stades. La rhEDN est une protéine thermostable, soluble, active à basses concentrations et avec aucune toxicité directe sur les cellules épithéliales bronchiques. De ce fait, cette molécule devrait être évaluée sur d'autres cellules et sur des modèles animaux.

4.4.2. Traitement par la vitamine A (52)

Les enfants souffrant d'infection à VRS ont été reconnus pour avoir des taux bas de vitamine A dans le sang.

Une vitaminothérapie par voie orale a été réalisée : 12 500 à 25 000 UI de vitamine A. Celle-ci aurait été reportée comme étant efficace et bien tolérée. D'autres études, là aussi, seront nécessaires.

4.4.3. Traitement par l'interféron (10)

Le VRS induit peu d'interféron alpha, notamment chez le jeune enfant ; et la production est significativement réduite à la phase aiguë de la bronchiolite. L'administration intranasale d'interféron-2a chez des volontaires infectés par le VRS réduit significativement la durée et l'intensité des manifestations cliniques. Cependant une étude pilote réalisée par administration d'interféron alpha à des nourrissons infectés ne donne pas de résultats significatifs.

L'amélioration du score clinique de gravité est plus rapide dans le groupe traité mais, ni la durée d'excrétion virale, ni la durée d'hospitalisation ne sont réduites.

4.4.4. Traitement par des immunoglobulines humaines (65, 88, 109)

Il existe des immunoglobulines humaines, enrichies en anticorps neutralisants contre le VRS qui ont été approuvées pour la prophylaxie des infections à VRS, il s'agit de la RSVIG : Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin (Respigam[®]).

D'après plusieurs études, il semblerait que RSVIG, bien qu'effective dans la prévention des infections à VRS, ne soit pas capable de traiter la maladie une fois déclenchée.

D'autres études réalisées sur des patients à haut risque d'infections sévères à VRS ont démontré l'inefficacité de RSVIG.

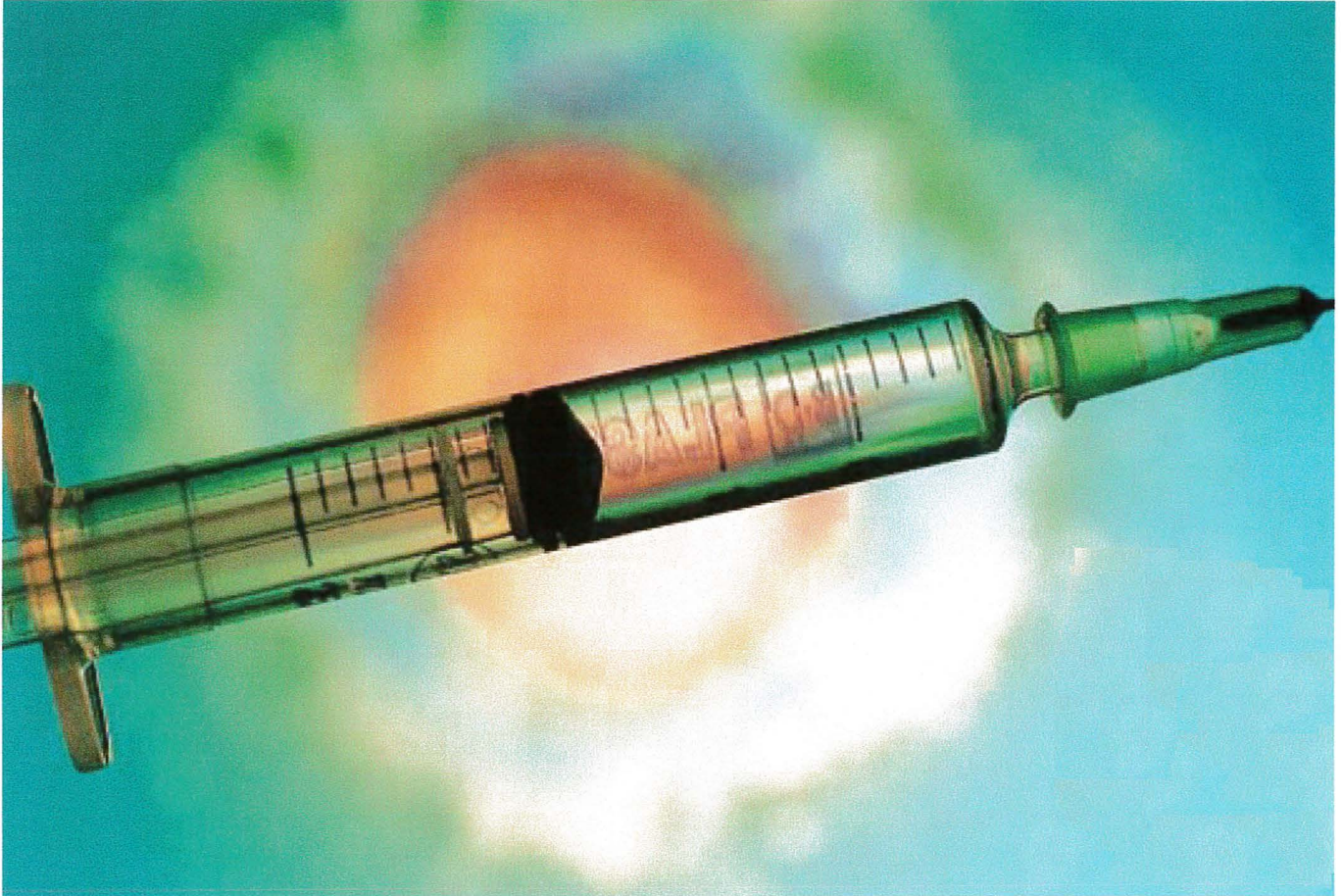
Toutefois il semblerait que la combinaison d'une immunothérapie par RSVIG et d'une molécule immunomodulatrice comme un anti-inflammatoire soit souhaitable ; en effet leurs actions seraient synergiques.

A l'heure d'aujourd'hui, RSVIG a démontré son efficacité dans la prévention des infections à VRS ; en ce qui concerne le traitement des études supplémentaires seront nécessaires.

Cela fait maintenant plus de 10 ans que la recherche travaille sur les infections à VRS. Aucune molécule miracle n'a été découverte.

De plus en plus, on se tourne vers une bi - voire une trithérapie qui pourrait peut être venir à bout de ce virus.

5. ESSAIS VACCINAUX



Source : Internet : www.bsip.com

5.1. Immunisation Active (2, 3, 28, 39)

Le VRS est un agent majeur de viroses respiratoires. Comme nous l'avons vu, l'infection est fréquente chez le nourrisson, et certaines localisations (bronchiolites, pneumonies), par leur potentiel de gravité et leur retentissement respiratoire ultérieur, expliquent son importance en pathologie infantile. Bien que l'infection à VRS soit identifiée depuis plus de 30 ans, la mise en place d'une vaccination se heurte encore à de nombreuses difficultés. Les formes sévères d'infection apparaissent chez les nourrissons de 2 à 6 mois. Le vaccin doit donc être capable d'immuniser très précocement les nourrissons.

De plus, ces enfants peuvent répondre insuffisamment au vaccin, du fait de leur « immaturité » immunologique et/ou de la présence d'Ac maternels. En effet, les nourrissons ont des capacités limitées à développer une réponse immune protectrice de qualité contre les Ag glycoprotéiques. Les Ac maternels, quant à eux, auraient plus un rôle délétère que bénéfique. Une étude réalisée par Attree et al en 1988, semble mettre en évidence l'absence de rôle protecteur des Ig G d'origine maternelle contre le VRS, et même l'existence d'une relation positive significative entre le taux de ces Ac, qui ne sont pas neutralisants, tout en ayant des taux élevés d'IgG anti VRS transmis. Les Ac maternels transmis pourraient avoir un effet immunosuppresseur sur la réponse des enfants à l'infection à VRS. Le vaccin anti VRS doit protéger aussi bien contre les infections à VRS A ou VRS B. Ce vaccin ne doit pas être responsable de manifestations cliniques si l'enfant est ultérieurement réinfecté. Même si l'on produit un vaccin parfaitement immunogène et sans risque, sa finalité reste à discuter. Ce vaccin doit-il protéger contre toute infection à VRS, ou seulement contre les atteintes les plus graves ?

Plusieurs stratégies vaccinales sont envisageables ;

- les vaccins inactivés
- les vaccins vivants atténués
- les vaccins sous unitaires
- les vaccins ADN

Le VRS humain est un virus à génome ARN négatif. Les glycoprotéines F et G, et à un degré moindre les protéines M2 et N, jouent un rôle clé dans la réponse humorale et cellulaire à l'infection. Les protéines F et G induisent la formation d'Ac neutralisants (cf. 2-4). La protection anti VRS acquise après infection naturelle fait intervenir la double réponse anti G et anti F. C'est pourquoi les modèles vaccinaux devraient idéalement comporter les deux structures antigéniques F et G.

5.1.1. Vaccins inactives (39, 41, 65)

Les premiers essais de vaccination contre le VRS remontent aux années 60 et se sont soldés par un échec. En effet, le vaccin « lot 100 », vaccin inactivé par le formol utilisant l'hydroxyde d'alumine comme adjuvant, s'est révélé incapable d'assurer une protection efficace bien qu'il induise la formation d'Ac en quantité à priori suffisante.

De plus, on s'est aperçu que les enfants vaccinés, non seulement n'étaient pas protégés mais présentaient des infections à VRS significativement plus nombreuses (60% de pneumopathies contre 8%) et plus graves (21% d'hospitalisation contre 1,5%) que dans le groupe témoin. Deux enfants sont décédés de pneumopathies avec des lésions comportant des nombreux infiltrats éosinophiles. Les mécanismes de l'aggravation de la pathologie à VRS après l'utilisation de vaccins inactivés ne sont pas clairs. Les enfants vaccinés ont des taux élevés d'Ac anti VRS, notamment anti F, et n'ont pratiquement pas d'Ac neutralisants. Les Ac non

neutralisants auraient formé des complexes immuns en présence des Ag du virus et déclenché des réactions de cytotoxicité locale au niveau pulmonaire.

Par ailleurs, l'immunisation de souris à l'aide du vaccin inactivé au formol suivie de l'injection de virus sauvages induit une réponse de type Th-2, avec la présence d'interleukine 4 (IL4), et d'ARNm des IL-5, IL-10, IL-13 ; alors que l'immunisation par du VRS sauvage suivie par la réinjection de virus sauvages, induit une réponse de type Th-1, avec la présence d'ARNm, d'IFN γ .

Au total, deux éléments semblent intervenir :

- la destruction par le formol d'épitopes neutralisants sur les protéines G et F.
- la réponse de type Th-2 dans le poumon qui d'une part bloque la réponse CD-8+ cytotoxique et, d'autre part, génère l'afflux de lymphocytes et d'éosinophiles et une sécrétion accrue des cytokines IL4, IL5 et IL-10.

Or, le schéma physiopathologique de l'infection à VRS peut être le suivant :

- dans les formes habituelles, bénignes et rapidement résolutive, la réponse immunitaire est de type Th-1.
- dans les formes sévères et/ou récidivantes, la réponse, elle, serait de type Th-2.

La nature et l'intensité des lésions dépendent du type de lymphocytes transférés : (72)

- les lymphocytes CD4+Th-2 provoquent des lésions sévères avec une infiltration de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.
- les lymphocytes CD8 cytotoxiques et CD4+Th1 n'entraînent que des lésions minimales sans éosinophilie.

Cet échec a considérablement ralenti les travaux sur la vaccination contre le VRS en obligeant les différentes équipes à envisager avant tout l'absence de réponse délétère avant de se préoccuper du caractère protecteur. Par ailleurs, du fait des dangers encourus avec une population séronégative, les études des nouveaux vaccins portent essentiellement sur des populations d'enfants plus âgés et ayant déjà des Ac.

Dans ces conditions, l'interprétation des résultats est difficile et leur extrapolation au jeune nourrisson plus encore.

5.1.2. Vaccins vivants atténués (39, 41, 53, 57, 65, 111)

L'utilisation de vaccins vivants atténués est d'un grand intérêt dans la protection contre les infections virales respiratoires.

On peut les administrer par voie nasale, et donc induire une réponse à la fois locale et systémique, créant ainsi un mode d'immunisation assez proche de l'infection naturelle. Le procédé d'atténuation utilisé consiste à modifier la thermosensibilité du virus afin que sa multiplication soit très atténuée à la température du corps.

Cependant, la marge est étroite entre une atténuation trop forte, n'induisant pas de réponse immunitaire, et une multiplication trop importante responsable de lésions respiratoires.

Dans les années 1970, les premiers essais de vaccination à l'aide de mutants thermo-sensibles (ts) ou adaptés au froid (cold-passaged=cp) ont été décevants, les mutants étant trop atténués et peu immunogènes, ou insuffisamment atténués et pathogènes.

La vaccination à l'aide du VRS bovin a aussi été tentée en raison de ses parentés antigéniques avec les souches humaines. Mais il semble qu'il existe tout de même des différences antigéniques importantes entre ces virus au niveau des protéines F et G, et les singes vaccinés avec la souche bovine ne sont pas protégés contre le VRS humain.

La recherche s'oriente actuellement vers l'obtention de mutants thermo-sensibles stables, adaptés au froid, pouvant donc se répliquer aux températures plus basses habituellement trouvées dans le nez, et incapables de se multiplier à la température corporelle du poumon.

Pour être utilisables, ces virus mutants doivent être immunogènes, protéger de l'infection à VRS et être dénués d'effets potentialisateurs sur l'infection naturelle. Plusieurs mutants thermosensibles du VRS A ont été sélectionnés par Pringle et Al en Grande Bretagne, et testés chez l'adulte. Parmi ceux-ci, la souche ts 1C est immunogène et ne provoque pas de maladie respiratoire.

Elle comporte 37 changements de nucléotides aboutissant à 13 substitutions d'acides aminés, dont 8 dans le gène de la polymérase L. Le groupe de Crowe aux Etats-Unis a obtenu également plusieurs mutants thermo-sensibles du VRS A, appelés cpts (NIH= National Institutes of Health). Le chimpanzé vacciné à l'aide de ces mutants est protégé de l'infection par le VRS humain, et ce même en présence d'anticorps anti VRS passivement transmis. Des essais de vaccination ont été faits chez l'adulte, des enfants séropositifs et des nourrissons séronégatifs : le vaccin a été effectué par voie intranasale. Ainsi le vaccin cpts 248/404, administré par voie nasale à des nourrissons de 6 mois séronégatifs, est infectieux, immunogène et ne potentialise pas la maladie naturelle à VRS. Des études sont en cours pour évaluer son efficacité chez des nourrissons plus petits. La caractérisation génétique de l'atténuation de la virulence de ce candidat vaccin est supporté par le changement de huit nucléotides, aboutissant à sept substitutions d'acides aminés : une dans le gène N, deux dans F et quatre dans L.

Un autre vaccin, le cpts 530/1009 a aussi été étudié. La caractérisation génétique de l'atténuation de la virulence et de la sensibilité à la température de ce candidat vaccin provient de la substitution de 7 acides aminés, parmi eux le 530 et le 1009. Les mutations en 530 et 1009 contribuent toutes les deux à l'atténuation de la pathogénie, leurs effets sont synergiques.

Chez le primate, ces vaccins semblent capables d'induire une protection contre les souches de VRS sans effet indésirable significatif, mais peu d'études ont été réalisées chez l'homme.

5.1.3. Vaccins sous unitaires (39, 41, 65, 94)

Les vaccins inactivés « classiques » aboutissant à plusieurs échecs, cette voie a quelque peu été délaissée.

Les vaccins sous unitaires sont préparés à partir de fractions virales : protéines ou génome, qui induisent directement ou indirectement une immunisation.

Les protéines virales F ou G sont produites dans des systèmes d'expression de protéines recombinantes (cellules de mammifères, baculovirus, bactérie) ou par voie de synthèse.

➤ Les glycoprotéines F et G (39)

→ Les techniques de génie génétique ont permis de mettre au point des vaccins recombinants, en faisant exprimer les antigènes F et/ou G à la surface d'un baculovirus par intégration des séquences nucléotidiques codant pour ces protéines au sein du génome viral.

Le vaccin FG est une protéine chimérique exprimée dans un baculovirus qui comportent des antigènes similaires à ceux des protéines natives F et G. Après administration par voie intramusculaire à des rongeurs, la synthèse d'anticorps neutralisants est faible, la protection contre l'atteinte des voies aériennes inférieures réduites, et on observe une potentialisation de la maladie naturelle.

→ Une autre voie de recherche est l'utilisation directe des protéines du VRS purifiées comme vaccin, sans utilisation de vecteur.

Deux vaccins sous unitaires de la protéine F : PFP-1 et PFP-2, déjà expérimentés chez les rongeurs et les primates, font l'objet d'essais cliniques chez les personnes âgées, des enfants

de plus de un an ou atteints de dysplasie bronchopulmonaire, ou de mucoviscidose. Ces vaccins administrés par injection sont dans l'ensemble bien tolérés et n'induisent pas d'accentuation de la maladie naturelle. Le taux d'anticorps est dépendant de la dose de vaccin injectée. A la dose de 50mg et chez les enfants ayant déjà été infectés par le VRS, ils entraînent une augmentation significative du taux des anticorps neutralisants anti VRS A dans 42 à 90% des cas. Il est possible que la réponse soit plus faible chez le petit nourrisson non encore immunisé. Le pourcentage de réinfection, établies sur la détection du VRS dans les sécrétions nasales, varie de 0 à 23% chez les enfants vaccinés et de 17 à 55% chez les témoins. La localisation de l'infection aux voies aériennes inférieures est réduite significativement, notamment chez les enfants à risque, atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou de mucoviscidose.

En conclusion, l'innocuité, même à long terme, de ce vaccin a été montrée aussi bien chez l'adulte âgé que chez l'enfant possédant déjà des anticorps contre le VRS. Le caractère immunogène est également attesté par l'apparition d'anticorps, mais il persiste des discordances selon les études quant au caractère réellement protecteur de ces anticorps.

En effet, une étude réalisée chez des enfants séronégatifs atteints de mucoviscidose montrait une diminution significative du nombre d'infections respiratoires basses par rapport au groupe témoin, mais il n'existait pas de différence en ce qui concerne la colonisation par le VRS et le nombre d'infections respiratoires dues au VRS. L'interprétation de ces résultats reste donc difficile. Par ailleurs si ce type de vaccin semble résoudre le problème du risque d'aggravation post vaccinale, il persiste les difficultés liées à une réponse immunitaire essentiellement humorale, sans participation cellulaire et avec une réponse locale négligeable.

→ Une protéine de fusion recombinante, portant une région très conservée de la glycoprotéine G du VRS, qui renferme au moins un épitope protecteur, est aussi proposée comme vaccin (91). Produite dans *Escherichia Coli*, elle est non glycosylée, et son pouvoir immunogène est en théorie plus important que la protéine native, fortement glycosylée. L'efficacité de ce vaccin a été évaluée dans l'infection expérimentale de la souris BALB/C et du rat du cotonnier. Ces animaux ne font pas de maladie respiratoire, et le pouvoir protecteur est mesuré par la diminution du titre viral dans le tissu respiratoire.

La protéine de fusion recombinante BBG2Na comporte un fragment de la protéine G (G2Na, acide aminée 130-230) incluant un épitope protecteur et des résidus d'acides aminés (aa 164-176) très conservés dans les souches humaines de VRS A et VRS B. Ce fragment de protéine G fusionne avec la région albumine (albumin-binding region = BB) d'une protéine G streptococcique. Cette fusion potentialise le pouvoir immunogène de G2Na.

Ce vaccin utilise comme adjuvant l'hydroxyde d'aluminium. D'après l'étude réalisée par Siegrist et Al, les animaux vaccinés développent des titres élevés d'anticorps anti-VRS et sont protégés au niveau pulmonaire contre toute nouvelle infection par un VRS A ou B. L'immunisation n'est pas diminuée chez le souriceau nouveau né, ou en présence d'anticorps anti-VRS, ce qui rendrait ce vaccin utilisable dans les premières semaines de la vie. Enfin, l'infection naturelle des souris immunisées n'entraîne pas de réponse de type Th2, avec production d'IL-5 ou d'Ig E anti-VRS, comme cela est observé avec le vaccin inactivé au formol.

Ces résultats expérimentaux, obtenus par les chercheurs du centre d'immunologie Pierre Fabre, sont très encourageants. Leur transposition à l'homme n'est pas faite, mais des évaluations du pouvoir immunogène et de l'innocuité de ce vaccin sous-unitaire G sont en cours chez l'adulte jeune.

➤ Génome viral (53)

Plusieurs études ont récemment démontré qu'il était possible de récupérer du virus infectieux à partir de clones d'ADN complémentaire obtenus avec le génome ARN du VRS. Des manipulations génétiques de cet ADN (introduction de mutation, délétion) pourraient être réalisables sur ce matériel pour obtenir une souche adaptée au froid, infectieuse et non pathogène. Il est également possible de supprimer un gène non essentiel au virus, par exemple le gène SH, pour y insérer à la place un gène étranger, par exemple le gène de la glycoprotéine G du VRS B, pour obtenir une protection contre le VRS B si l'ADN complémentaire a été fait à partir du VRS A, ou un gène immunomodulateur, par exemple de l'IL-6, pour renforcer l'immunisation.

Une autre étude, réalisée par Martinez et Al, a montré l'utilité d'une combinaison vaccin ADN- vaccin sous unitaire glycoprotéique. En effet, l'immunisation obtenue avec une protéine F native du VRS A ou B et celle obtenue avec la même protéine F obtenue par génie génétique sont synergiques. La protéine F recombinante induit surtout une production d'IFN γ alors que la protéine F native du VRS induit une sécrétion d'IL-5. En combinant les 2 types d'immunisation, on se rapproche de celle obtenue avec l'infection naturelle.

Des virus vecteurs (virus de la vaccine, adénovirus) ayant intégrés des gènes du VRS dans leur génome par recombinaison, fonctionnent comme des vecteurs vivants et sont capables d'exprimer les protéines virales correspondantes, par exemple les protéines immunisantes F et G. Les virus recombinants vaccine – VRS F ou G, administrés par voie intradermique, induisent peu d'anticorps neutralisants et sont peu protecteurs chez le singe. L'administration de tels virus par voie intramusculaire et intranasale est en cours d'évaluation chez les souris. Les virus recombinants adénovirus – VRS F ou G, administrés par voie orale, induisent également peu d'anticorps neutralisants chez le singe. L'inefficacité de ces vaccins, et les problèmes de sécurité liés à l'emploi de ces virus, notamment le virus de la vaccine, limitent actuellement l'intérêt de cette approche.

5.1.4. Adjuvants vaccinaux et systèmes de délivrance

➤ Adjuvants (65, 94)

Le dernier axe de recherche porte sur l'utilisation de nouveaux adjuvants capables de modifier la réponse immunitaire du sujet et d'induire préférentiellement une réaction mettant en jeu l'immunité cellulaire, dont l'efficacité est meilleure en terme d'élimination du VRS. Tebbey et al ont montré l'utilité du CCG-PS : caprylic – capric glycérides and polyoxyéthylène 20-sorbitan monolaureat. Cet adjuvant permettrait une immunisation par voie nasale. Grâce à cet adjuvant, la protéine F native du VRS deviendrait immunogène et stimulerait une réponse immunitaire chez l'homme.

➤ Systèmes de délivrance (49)

Des études ont été réalisées sur un complexe immunostimulant ISCOM (Immunostimulating complex). ISCOM serait un système de délivrance dans la muqueuse, de la protéine d'enveloppe du VRS efficace. Le RSV ISCOMs, administré par voie intranasale, induit un taux élevé d'anticorps IgA dans les voies aériennes supérieures et dans les poumons. Or on sait que ce sont les IgA qui jouent un rôle majeur contre la réinfection. L'étude réalisée par Hu et al a montré qu'ISCOMs a la capacité de remplacer l'infection naturelle en induisant une réponse IgA locale efficace et importante ; et ce en étant administré par voie intranasale et non parentérale. ISCOMs, administré par voie intranasale, induit une

réponse IgG et IgM plus tôt, plus rapidement et à un taux plus élevé que s'il était administré par voie sous-cutanée.

ISCOMs serait donc d'un grand intérêt et mérite des études plus poussées.

5.1.5. Vaccination des femmes enceintes (39)

Comme l'immunisation doit prioritairement être réalisée chez le petit nourrisson, il y a la possibilité de vacciner les femmes enceintes. Elles peuvent alors transmettre des taux élevés d'anticorps protecteurs anti-VRS à leur enfant par voie sanguine et par le lait maternel. Le titre d'anticorps neutralisant anti-VRS dans le sang du cordon est significativement plus bas chez les enfants infectés que chez les témoins ; le taux d'anticorps à la naissance est directement corrélé à l'âge de survenue et à la sévérité de l'infection.

Des essais de vaccination par le vaccin sous unitaire F (PFP-2) ont été récemment effectués chez la femme dans le post partum (2^{ème} semaine après l'accouchement). Les résultats montrent une augmentation importante des anticorps anti-VRS chez 90 % des femmes vaccinées, et l'acquisition pour toutes de taux d'anticorps neutralisants a priori suffisants pour assurer la protection de l'enfant. L'utilisation d'un tel vaccin serait donc possible chez la femme enceinte, si toutefois il était assuré que la transmission au VRS de ces taux élevés d'anticorps anti-VRS n'était pas une gêne à leur immunisation naturelle contre ce virus.

Comme nous l'avons vu, la réponse immunitaire du nourrisson à la primo-infection à VRS est de mauvaise qualité. La production d'anticorps neutralisants, anti- F et G, est réduite de 15 à 25 % chez les enfants de moins de 6 mois en raison de l'immaturation du système immunitaire ou de l'effet suppresseur des anticorps maternels.

Les anticorps de la primo-infection diminuent au cours des 6 mois suivants jusqu'à devenir indétectables. La réponse des lymphocytes cytotoxiques au VRS est diminuée chez le petit nourrisson : 38 % des enfants de moins de 5 mois ont une réponse cytotoxique et 67 % de ceux de 6 à 24 mois. Elle n'est plus décelable 6 mois après la primo-infection. Cette réponse insuffisante des immunités humorales et cellulaires à la primo-infection à VRS explique la fréquence des réinfections, leur expression clinique parfois identique à la primo-infection et la nécessité d'infections répétées pour obtenir un effet protecteur. Ce point est également très important pour une vaccination anti-VRS administrée à un petit nourrisson. Des progrès importants ont été accomplis dans l'obtention de préparations virales destinées à une utilisation vaccinale : mutants thermo-sensibles adaptés au froid, fractions sous unitaires F ou G. Évalués dans l'infection expérimentale animale, chez l'enfant ou l'adulte, tous ces vaccins sont immunogènes, protègent de l'infection et ne potentialisent pas la maladie naturelle à VRS. Il reste à démontrer qu'ils aient la même action chez le petit nourrisson.

Le vaccin peut-il immuniser en quelques semaines ces enfants, là où l'infection naturelle n'y parvient pas ? L'utilisation d'adjuvants n'est-elle pas indispensable ?

En l'absence de vaccin efficace et bien toléré, plusieurs approches d'immunisation passive anti-VRS ont été évaluées.

5.2. Immunisation passive

5.2.1. Les Immunoglobulines humaines polyclonales (2, 41, 46, 69, 70, 109)

➤ Les immunoglobulines (Ig) intraveineuses standards

Prince et al, en 1978 ont décrit l'infection à VRS chez un modèle animal : le rat du cotonnier. Utilisant ce modèle animal, Prince et al ont étudié l'effet d'Ig humaines intraveineuses sur la prévention de l'infection des voies aériennes due au VRS.

Une préparation intraveineuse d'Ig humaine, Sandoglobulin[®], a été commercialisée. Elle a été administrée par voie intrapéritonéale à des nouveaux nés rats du cotonnier à la dose de 0,5 ml/10mg vingt quatre heures avant de leur inoculer par voie intranasale du virus. Le taux de réduction de la charge virale dans les poumons était directement proportionnel au taux d'anticorps neutralisants dans le sang du rat. Un taux élevé d'anticorps neutralisants anti-VRS permet une protection efficace pour les voies aériennes inférieures. Lors de réinfection à VRS, il n'a pas été observé d'aggravation de la maladie. Ces études chez l'animal étant une réussite, des recherches ont été menées sur l'immunoprophylaxie contre le VRS. Plusieurs laboratoires ont développé des préparations d'Ig humaines intraveineuses : IVIG. L'injection des ces IVIG permettrait-elle ou non de prévenir voire d'améliorer l'infection à VRS chez des enfants à haut risque.

En 1988, le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) approuve une étude multicentrique pour tester l'efficacité et la faisabilité de l'administration d'IVIG à des enfants à haut risque d'infection VRS sévères. Ces enfants comprenaient des enfants prématurés de moins de 6 mois, des enfants bronchodysplasiques, des enfants avec des cardiopathies congénitales comme l'hypertension pulmonaire. De tels enfants sont la cible d'infection VRS sévères, avec un taux de morbidité significative. La préparation IVIG (Gamimune N[®]) a été administré à 3 doses différentes : 500 mg/kg, 600 mg/kg, 750 mg/kg à 23 enfants une fois par mois pendant toute la saison où sévit le VRS. Aucune complication n'a été observée.

Une autre menée par Meissner et al, a aussi utilisé Gamimune N[®].

Ces 2 études contrôlées randomisées menées chez des enfants à haut risque ont montré qu'IVIG n'était pas dangereuse et qu'elle permettait une réduction de la charge virale. Par contre, il n'a pas été montré de réduction des taux d'hospitalisation. L'insuffisance du titre d'anticorps spécifiques anti-VRS de ces préparations explique probablement cet échec. Le développement d'Ig intraveineuses enrichies en anticorps anti-VRS (Ig-VRS) a été réalisé à la fin des années 1980. Elles assurent théoriquement un taux suffisant d'anticorps spécifiques.

➤ Les Ig intraveineuses enrichies en anticorps anti-VRS : Ig VRS ou RSVIG (2, 41, 69, 70, 78, 109)

✓ Etudes cliniques

Les préparations d'Ig enrichies en Ig spécifiques anti-VRS ont été développées à partir de pools de donneurs sélectionnés.

Deux études ont testé leur efficacité en prophylaxie chez des enfants risquant de développer une forme sévère d'infection VRS.

L'étude du NIAID (20), menée pendant 3 hivers, a inclus 249 enfants prématurés, porteurs de maladies pulmonaires ou de cardiopathies congénitales. De mi-novembre à mars avril, un groupe a reçu 750 mg/kg de RSVIG (15 ml/kg), un autre 150 mg/kg de RSVIG (3ml/kg) et ce une fois par mois. Le groupe témoin n'a rien reçu. Les enfants recevant la dose la plus forte ont une réduction significative d'infections sévères, de fréquence d'admission à l'hôpital, du nombre de jours d'hospitalisation en service pédiatrique et en réanimation. Le traitement a été bien toléré. Des effets indésirables se sont produits dans 3 % des 580 injections. Ils

consistaient surtout en une légère désaturation en oxygène, une fièvre. 6 morts ont été recensées : 3 dans le groupe recevant 750 mg/kg, 3 dans celui recevant 150 mg/kg. Aucune de ces morts n'a été mise en relation avec l'administration de RSVIG. 5 des 6 décès constatés se sont produits chez des enfants souffrant de cardiopathies congénitales et ont été attribués à des complications cardiaques.

En résumé, les Ig-VRS, à la dose de 750 mg/kg, diminuent le taux d'hospitalisation des bronchiolites à VRS, et le nombre de jours d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS de 63 % par rapport aux enfants contrôlés. Les patients bénéficiant le plus des effets des Ig-VRS sont les nourrissons souffrants de dysplasie broncho-pulmonaire qui ont reçu de l'oxygène dans les 6 mois précédents et les enfants bronchodysplasiques nés à moins de 32 semaines d'aménorrhée et qui avaient moins de 6 mois au moment de la saison "à risque".

L'étude PREVENT (95), conduite sur un hiver, a inclus 510 enfants prématurés, porteurs ou non de dysplasie broncho-pulmonaire. Elle a montré une diminution du taux d'hospitalisation pour VRS de 41 %, et du nombre de jours d'hospitalisation de 53 %. Quelques cas de surcharge hydrique modérée (la perfusion représente un volume de 15 ml/kg) ont été observés, nécessitant soit une diminution de la dose, soit l'administration transitoire de diurétiques, mais dans l'ensemble la tolérance de ces Ig a été bonne.

Ces deux études ont mise en évidence une réduction inattendue de l'incidence des otites moyennes aiguës chez les enfants recevant de fortes doses d'Ig VRS (750 mg/kg/dose), par rapport aux enfants témoins ou recevant de faibles doses.

Enfin, les Ig VRS ont été testées chez 416 enfants porteurs de cardiopathies congénitales. Des résultats comparables aux précédents ont été rapportés en cas de cardiopathie non cyanogène.

En revanche, les enfants porteurs de cardiopathies cyanogènes et receveurs d'Ig-VRS avaient une surincidence d'infections graves à VRS par rapport aux contrôles. L'efficacité et l'innocuité des Ig-VRS dans cette population ne sont pas démontrées. Des études supplémentaires sont nécessaires.

✓ **Rapport coût efficacité**

Malgré leur relative efficacité, l'utilisation des Ig-VRS n'est applicable qu'à des populations à risque sélectionnées qui ne représentent qu'une faible partie de la population touchée par le virus chaque année. Le mode d'administration (perfusion intraveineuse lente) constitue en lui-même une limitation du fait de la difficulté d'obtenir une voie d'abord de bonne qualité chez le petit nourrisson.

Un certain nombre de problèmes médicaux se posent :

- Risque de transmission de maladies par voie sanguine,
- Gros volume à injecter,
- Fièvre et désaturation, accompagnant l'injection.

Il se rajoute à ces problèmes des difficultés pratiques ;

- La difficulté de trouver une voie d'abord,
- Longue durée d'administration nécessitant la patience des parents et mobilisant du personnel hospitalier,
- Visites mensuelles.

L'utilisation de la voie intramusculaire est en cours d'évaluation.

Par ailleurs, compte tenu du coût de cette prophylaxie (estimé à 6000 dollars par enfant et par an), il n'est pas certain que le rapport coût-efficacité soit favorable à l'utilisation de ces Ig. Des Ig-VRS ont été mises sur le marché en 1996 sous le nom de Respigam® (flacons de 20 ml : 1000 mg ou 50 ml = 2 500 mg). Elles sont disponibles en France moyennant une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

La FDA a autorisé leur utilisation en janvier 1996 pour la prévention des infections sévères à VRS chez des enfants à risque. Il existe un consensus pour réserver leur utilisation

prophylactique à des enfants à haut risque d'infection sévères, chez qui leur efficacité a été démontrée et un gain économique est attendu.

✓ **Recommandations d'utilisation des Ig-VRS (20)**

– Les enfants de moins de 2 ans porteurs de dysplasie broncho-pulmonaire, oxygénodépendants ou qui l'ont été dans les 6 mois précédents bénéficient certainement d'une perfusion préventive mensuelle d'Ig-VRS à la dose de 750 ml/kg/dose pendant les mois d'hiver. Elles diminuent la sévérité de l'infection à VRS. Les patients bronchodysplasiques avec des maladies pulmonaires sous-jacentes bénéficient de cette prophylaxie pour deux saisons "à risque" alors que ceux avec des problèmes pulmonaires sous-jacents moins graves en bénéficient pour une saison. Toutefois, les décisions seront prises, de manière individuelle, par le pédiatre en néonatalogie, l'urgentiste ou le pneumologue.

– Les enfants nés avant 35 semaines d'aménorrhée, âgés de moins de 6 mois au début de la saison hivernale d'épidémie du VRS bénéficient probablement aussi de cette immunoprophylaxie ; surtout s'ils ont d'autres facteurs de risque d'infection sévère à VRS : naissances multiples, sortie de l'unité de soins intensifs immédiatement avant la saison du VRS, exposition au tabagisme ou à d'autres polluants environnementaux, conditions socio-économiques défavorables. Pour les enfants nés avant 28 semaines d'aménorrhée, la limite est non plus de 6 mois de 12 mois. Une fois de plus, certaines décisions seront prises au cas par cas.

– Les enfants immunodéprimés après chimiothérapies pour transplantation d'organes solides ou greffe de moelle sont à haut risque de développer une infection sévère à VRS. Aucune étude n'a cependant démontré l'efficacité préventive des Ig-VRS dans cette population.

– Chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale, les Ig-VRS n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la prévention d'une infection sévère à VRS. Les Ig-VRS peuvent être recommandées en cas de prématurité ou de dysplasie bronchopulmonaire associée. En revanche, elles sont déconseillées dans le sous-groupe des enfants porteurs d'une cardiopathie cyanogène.

– Le VRS est connu pour se répandre très rapidement au sein d'un hôpital et pour causer des troubles graves chez les enfants à haut risque. Chez ces enfants, à la moindre suspicion d'infection à VRS, il faut pratiquer l'isolement des enfants contaminés et essayer de réduire la propagation de l'épidémie. La nécessité et l'efficacité des Ig-VRS dans ce cadre là n'ont pas été étudiées.

– L'immunoprophylaxie doit débuter un peu avant la saison dite à risque et se terminer à la fin de cette même saison. Aux Etats-Unis, les infections commencent à apparaître d'octobre à décembre et disparaissent de mars à avril, toutefois, les différences régionales sont importantes. Cette saison "à risque" est très variable selon les pays.

✓ **Interaction avec d'autres vaccins**

Chez les enfants recevant une immunoprophylaxie Ig-VRS à la dose de 750 mg/kg ; les vaccins de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle doivent être reportés 9 mois après la dernière dose d'Ig-VRS.

Il n'existe pas de données pour le vaccin de l'hépatite B, mais il n'y pas de raisons qu'une interférence se crée : les Ig-VRS ne contiennent pas d'anticorps dirigés contre les antigènes de surface de l'hépatite B.

Les Ig-VRS ne semblent pas poser de problèmes dans le calendrier vaccinal ; ni l'anatoxine diphtérique tétanique, ni la coqueluche acellulaire ou à germes entiers, ni le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* b, ni les vaccins contre la poliomyélite (inactivé ou oral) n'interfèrent avec les Ig-VRS. Toutefois le laboratoire fabricant les Ig-VRS a suggéré qu'une dose

supplémentaire des vaccins cités ci-dessus serait peut-être nécessaire pour assurer une réponse immunitaire adéquate. Des études supplémentaires sont nécessaires.

Selon les données actuelles, aucune dose supplémentaire de ces vaccins routiniers est administrée.

✓ **Conclusion**

Du fait d'un coût très élevé, des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer si l'utilisation de ces Ig-VRS ne coûte pas plus cher que des hospitalisations pour les enfants à haut risque. De plus les recommandations d'utilisation des Ig-VRS ne prennent pas en compte tous les facteurs comme le stress des parents, l'absentéisme au travail et la relation existant entre une infection à VRS dans la toute petite enfance et les maladies respiratoires chroniques ultérieures. Plus d'informations sont aussi nécessaires sur l'innocuité, l'utilité, le coût des Ig-VRS chez des enfants porteurs de cardiopathies congénitales, notamment les cyanotiques et chez ceux immunodéprimés.

Les Ig-VRS, ayant prouvé leur efficacité en prophylaxie, ont été proposées dans le traitement d'infection à VRS déclarées. D'après les études cliniques réalisées, elles ne réduisent pas la sévérité de l'infection à VRS, en revanche, elles exercent un léger effet antiviral. La combinaison d'Ig-VRS et de ribavirine en aérosol semble plus efficace que l'utilisation de la ribavirine seule. Cet effet bénéfique potentiel reste à démontrer. L'utilisation des Ig-VRS par voie intranasale ou en aérosol a été efficace chez les animaux comme le rat du cotonnier. Des essais cliniques sont en cours.

Finalement, les Ig-VRS, bien qu'efficace dans la prévention des infections à VRS, ne sont pas capables de traiter les infections une fois déclarées. La tendance actuelle est l'association : en effet, l'utilisation d'Ig-VRS avec la ribavirine ou des corticoïdes semble plus prometteuse.

5.2.2. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux constituent une approche intéressante, en effet ils comportent un certain nombre d'avantages. Ils sont spécifiques c'est-à-dire qu'ils permettent la délivrance d'un taux élevé d'anticorps neutralisants anti-VRS dans des petits volumes. Les anticorps monoclonaux conviennent bien au traitement du VRS car la glycoprotéine F comporte des épitopes protecteurs qui sont conservés dans plusieurs souches. De ce fait, les anticorps monoclonaux assurent une protection contre presque toutes les souches de VRS. Les méthodes de production de ces anticorps ou de leurs sous-unités dans des cellules eucaryotes ou procaryotes sont en perpétuel progrès.

➤ **Traitement par voie parentérale**

✓ **Les anticorps monoclonaux de souris (109)**

Les anticorps monoclonaux de souris dirigés contre le VRS ont été développés par plusieurs groupes. La plupart des anticorps monoclonaux, dirigés contre les glycoprotéines F et G, neutralisent le VRS in vitro, et cette neutralisation peut être améliorée par l'addition de compléments.

- Walsh et al ont testé l'efficacité et l'activité protectrice de 3 anticorps monoclonaux chez le rat du cotonnier. Ces anticorps, dirigés contre la protéine F, G et N (protéine de la nucléocapside), ont été injectés par voie intrapéritonéale trois heures avant l'inoculation de VRS par voie nasale. Les anticorps dirigés contre F et G ont réduit la charge virale dans les poumons, et dans une moindre mesure, dans le nez. Les deux

neutralisent le virus *in vitro*. En revanche, l'anticorps dirigé contre N n'a pas d'activité *in vitro* et *in vivo*.

- Taylor et al ont étudié un panel de 25 anticorps monoclonaux pour leur activité *in vitro*. 8 des 14 anticorps dirigés contre F neutralisent le virus *in vitro*, comme 2 des 6 anticorps dirigés contre G. 5 autres anticorps monoclonaux dirigés contre N et d'autres protéines virales, ne neutralisent pas le virus. Chaque anticorps a été injecté par voie intraveineuse aux souris 24 heures avant l'inoculation par voie nasale du virus. Seuls les anticorps dirigés contre F (11 sur 14), et contre G (4 sur 6) sont protecteurs. La plupart de ceux là, ayant une activité *in vivo*, neutralisent le virus *in vitro*. Inversement, quelques anticorps, qui neutralisent le VRS *in vitro*, ont des effets mineurs chez la souris.

Dans ces études, la quantité exacte d'anticorps infectés n'a pas été déterminée. Lors d'études ultérieures utilisant le rat du cotonnier, les anticorps monoclonaux purifiés dirigés contre F sont injectés par voie intramusculaire à la dose de 10 mg/kg. A cette dose, ils sont efficaces ce qui les rend avantageux par rapport aux Ig standards qui nécessitent 40 à 100 mg/kg pour être efficace.

✓ Les anticorps monoclonaux murins humanisés

Pour une immunoprophylaxie chez les humains, il est nécessaire de maintenir les anticorps monoclonaux à un taux élevé dans la circulation pendant les 4 mois de l'année où le VRS sévit. Cela n'est pas possible avec un anticorps murin, car il stimulerait une réponse immunitaire rapidement effacée. Tempest et al ont pensé contourner le problème en créant une Ig murine dirigée contre la protéine F "humanisée". Plusieurs anticorps monoclonaux humanisés ont été développés :

- MEDI-493 (palivizumab; Synagis[®]) anticorps monoclonal humanisé, de type IgG1.
- RSHZ19 (SB 209 763), anticorps humanisé de type IgG1

Ces anticorps ont été développés à partir d'un anticorps monoclonal de souris spécifiquement dirigés contre la protéine F, qu'il a fallu "humaniser" en introduisant des gènes humains codant les immunoglobulines. Une telle opération est réalisée à l'aide d'une technologie ultra-pointue. L'anticorps ainsi obtenu empêche la fusion des membranes cellulaires et virales, puis la diffusion du virus de cellules en cellules, ainsi que la formation de syncytia au niveau pulmonaire.

Les Ig polyclonales (54, 55, 67, 69, 70, 95) sont efficaces dans la prévention des pathologies à VRS, mais elles présentent un certain nombre d'inconvénients :

- Une administration intraveineuse,
- Un volume important à injecter,
- Elles ne peuvent être utilisées chez les nourrissons porteurs de cardiopathies cyanogènes.

Les anticorps monoclonaux sont administrés par voie intramusculaire, ce qui évite de nombreuses difficultés. Concernant le RSHZ19, un essai multicentrique, randomisé et en double aveugle a été réalisé pendant l'hiver 1995-1996. 43 enfants, prématurés ou bronchodysplasiques, ont subi l'injection intramusculaire de RSHZ19 en doses simples ou répétées (2 doses à 8 semaines d'intervalle) de 0,25 ; 1,25 ; 5 ou 10 mg/kg ou du placebo. Ces injections se sont avérées relativement efficaces et bien tolérées. Aucun sujet n'a développé un taux décelable d'anticorps anti-RSHZ19 : pas de réaction immunitaire locale ou systémique. Les effets indésirables observés sont : purpura, thrombocytose. 9 infections à VRS se sont produites pendant les 16 semaines d'études ; elles étaient partagées de manière égale entre le groupe placebo et le groupe traité. Les doses de RSHZ19 étudiées semblent insuffisantes pour protéger les nourrissons contre l'infection à VRS. Des études supplémentaires avec des doses

supérieures sont nécessaires. Le palivizumab est très actif in vitro contre les VRS A ou B. Chez le rat du cotonnier, cet anticorps monoclonal semble être 50 à 100 fois plus puissant qu'une même dose d'Ig-VRS. Il a été montré comme étant efficace et bien toléré à la dose mensuelle de 15 mg/kg. A une dose plus élevée, on maintient des concentrations sériques permettant une réduction de la charge virale de 99 % chez le rat du cotonnier. Les concentrations sériques de palivizumab sont les mêmes lorsqu'il est injecté par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Une étude randomisée (95), double aveugle, a été réalisée dans 139 centres des Etats-Unis, du Canada et de la Grande Bretagne pendant l'hiver 96/97, ce sont 1502 enfants prématurés ou souffrant de dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu soit 5 injections de palivizumab (15 mg/kg) soit du placebo par voie intramusculaire tous les 30 jours. L'injection de palivizumab a permis une réduction de l'hospitalisation de nourrisson souffrant d'infection à VRS de 55 %. Les nourrissons prématurés sans bronchodysplasie pulmonaire ont eu une réduction d'hospitalisation de 78 % ; ceux bronchodysplasiques seulement de 39 %. Les résultats obtenus avec le palivizumab sont significatifs. Le groupe traité est hospitalisé moins longtemps ; les jours d'hospitalisation avec l'oxygène ou en soins intensifs sont moins nombreux. Les effets indésirables de cet anticorps monoclonal sont peu nombreux : érythème, douleur, induration. Ils ne sont pas graves et de courte durée. Le palivizumab s'est montré efficace dans la prévention des infections sévères à VRS chez les enfants prématurés et bronchodysplasiques.

L'activité prophylactique de ces deux anticorps a été comparée.

La phase 3 de l'essai clinique multicentrique concernant le palivizumab a démontré qu'il réduisait les hospitalisations dues au VRS de manière significative. Le RSHZ19, quant à lui, n'a pas démontré d'efficacité significative. Le palivizumab semble être 4 à 5 fois plus puissant que le RSHZ19 dans la neutralisation du virus et dans l'inhibition de la fusion. Bien que le palivizumab et le RSHZ19 soient efficaces tous les deux contre le VRS A et B chez le rat du cotonnier, des doses deux à quatre fois supérieures de RSHZ19 sont nécessaires pour obtenir une protection aussi efficace qu'avec le palivizumab. C'est pour ces raisons que ce produit a été commercialisé aux Etats-Unis en juin 98.

La commission européenne a donné un avis favorable pour délivrer une AMM européenne au palivizumab (Synagis®) le premier anticorps monoclonal utilisé dans la lutte contre les infections à VRS (106).

En France, le produit est utilisé dans le cadre d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte depuis la dernière saison d'épidémie des infections à VRS (de novembre à avril 1998 en Europe). L'AMM devrait prendre le relais la saison qui vient (1999-2000) ou bien la suivante. C'est à la prévention des infections respiratoires graves associées au VRS chez les nourrissons à haut risque qu'est destiné Synagis®.

L'AMM précise que le produit doit être donné :

- Aux prématurés nés entre 32 et 35 semaines de gestation et qui ont moins de 6 mois au moment de l'épidémie ;
- Aux nourrissons présentant une bronchodysplasie chronique qui nécessite un traitement (bronchodilatateur, oxygène...) pendant les 2 premières années de vie.

La posologie est de 15 mg/kg de poids, en injections intramusculaires simples. Il est recommandé de pratiquer une injection mensuelle, à partir du moment où le réseau Sentinelles a averti du début de la saison VRS. L'activité de l'anticorps monoclonal s'exerce sur vingt huit jours et la protection intervient deux jours après l'injection. L'effet de Synagis® n'est pas d'empêcher la survenue de l'infection à VRS mais de réduire la morbidité associée qui est le principal problème lié à ce virus chez les enfants à risque. L'efficacité et la sécurité du produit ont été démontrées dans l'étude multicentrique citée ci-dessus. Rappelons tout de même qu'il s'agit d'une prévention de la gravité des infections à VRS, avec diminution des détresses

respiratoires et possibilité pour l'enfant de récupérer en restant chez lui, sans nécessité d'hospitalisation. L'effet sur la mortalité associée au VRS n'a pas été évalué. Comme la mortalité associée au VRS n'est pas importante (3%), il faudrait une étude de grande taille pour en rendre compte. Le produit pourrait concerner 3000 enfants en France (50 000 aux Etats-Unis ont été traités l'an dernier). Seuls les enfants à haut risque peuvent bénéficier de cette prévention. Les infections à VRS sont en effet très courantes dès le plus jeune âge. A deux ans, pratiquement tous les enfants ont été infectés mais ce n'est que chez les nourrissons à risque que le VRS peut provoquer une morbidité importante, avec, dans ce cas, 70 % d'hospitalisation et, chez un quart des patients, la nécessité de recourir à une ventilation assistée.

Le produit est d'un prix élevé. Il se présente sous forme de flacons à 50 mg (3 564 F HT) et à 100 mg (5 940 F HT) ; mais le fait d'éviter un séjour au centre de soins intensifs peut permettre une réduction finale du coût de la maladie (la durée des séjours dans ce contexte varie de 4 jours à 3 mois).

➤ **Traitement par voie nasale** (2, 109)

✓ **Anticorps monoclonaux murins**

Comme les IVIG, les anticorps monoclonaux protègent de l'infection à VRS lorsqu'ils sont délivrés par voie intranasale.

Bansal et al ont testé 8 anticorps monoclonaux anti-F pour la protection de l'infection à VRS des poumons du rat du cotonnier. Les anticorps sont délivrés seuls ou en mélange à des doses de 0,01 à 1 mg/kg, 24 h avant l'inoculation du virus. La plupart sont efficaces à la dose de 1 mg/kg et certains à 0,1 mg/kg. La charge virale est réduite lorsque les anticorps monoclonaux sont donnés par voie intranasale 3 jours après l'infection à VRS.

✓ **Des anticorps IgA monoclonales**

Pour l'immunisation passive dans les muqueuses, il semble plus approprié d'utiliser les anticorps IgA. Les IgA de la muqueuse des voies aériennes supérieures sont en première ligne dans la défense naturelle contre la transmission du VRS. Lorsqu'elles sont traitées avec l'IgA monoclonale appropriée, les souris sont protégées contre les infections à *virus influenzae*, *rotavirus*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium* et *Shigella flexneri*. Des chercheurs ont produit un panel d'anticorps monoclonaux murins dirigés contre le VRS avec l'intention d'identifier les anticorps IgA protecteurs. Les souris sont immunisées par voie intranasale avec du virus vivant. Ceci permet de produire une IgA monoclonale, nommée HNK20 qui neutralise les souches de VRS A et B in vitro. HNK20 a d'abord été testée chez la souris, in vivo. HNK 20 a été délivrée par voie intranasale 1 heure avant l'inoculation du VRS. L'étude montre que HNK 20 réduit les taux de virus dans les poumons et le nez à la dose de 10 µg (≅ 0,5 mg/kg) et dans les poumons à la dose 1µg. Cette expérience a aussi montré que la délivrance par voie intranasale de HNK 20 protège les voies aériennes supérieures contre l'infection à VRS ceci dans l'intervalle de temps entre le traitement par anticorps et l'inoculation du virus. Cela suggère que le traitement de nourrissons avec HNK 20 par voie intranasale réduirait la multiplication du virus dans les voies aériennes supérieures, ne permettant pas ainsi l'évolution de l'infection vers les poumons.

Des études ont été réalisées chez le singe : l'administration intranasale d'IgA monoclonale spécifique de la glycoprotéine F du VRS diminue significativement la réplique pulmonaire du VRS. La présence d'IgA spécifiques du VRS en quantité suffisante de la muqueuse nasale pourrait protéger les enfants de la contamination. Les essais prophylactiques de phase 3, utilisant une instillation quotidienne de gouttes nasales chez les enfants à risque, sont à l'étude.

Grâce aux progrès de la génétique, il est maintenant possible de cloner les régions variables des chaînes légères et lourdes de HNK 20. Ainsi on peut produire des Ig chimériques contenant les domaines constants humains et les domaines variables d'HNK 20.

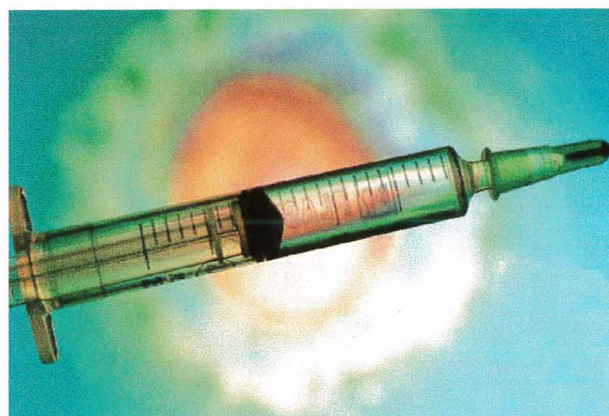
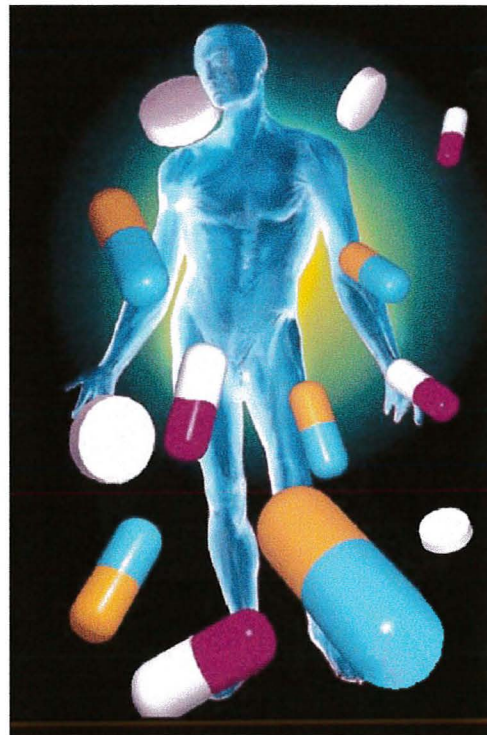
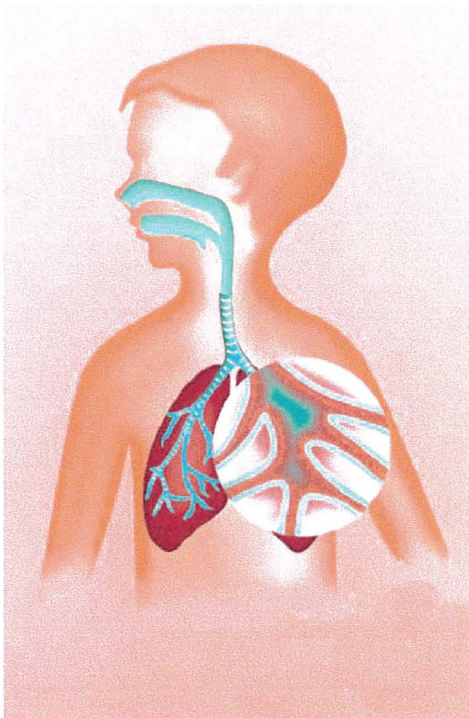
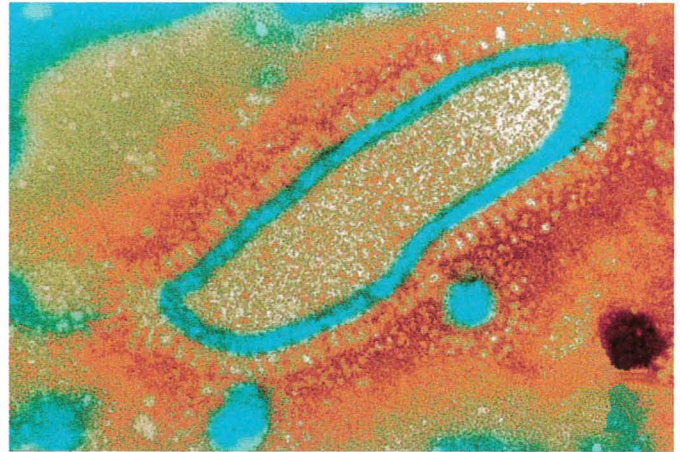
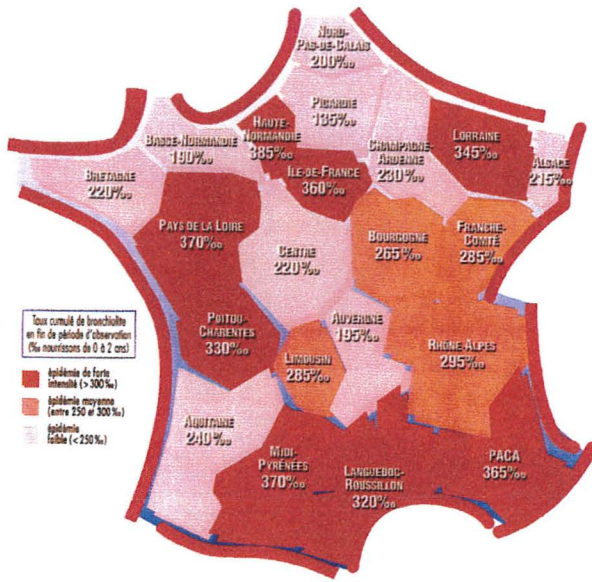
En conclusion, les vaccins étant toujours en recherche, l'immunisation passive représente l'avenir. Les Ig- VRS sont efficaces chez l'homme et l'animal. Leur seul inconvénient reste les doses importantes nécessaires à leur efficacité.

Chez les animaux, les anticorps monoclonaux sont très efficaces contre le VRS à des doses peu élevées ; la protection est assurée par un traitement parentéral ou intranasal.

Les anticorps monoclonaux en développement incluent des anticorps murins, humains, murins humanisés et surtout des fragments d'anticorps.

Le génie génétique nous permettra peut-être d'obtenir des IgA protectrices.

6. LA PREVENTION – l'organisation des soins



Compte-tenu de la gravité des épidémies hivernales de bronchiolites aiguës chez les nourrissons, les infections à VRS constituent une des grandes priorités de santé publique en matière de prévention.

La bronchiolite aiguë du nourrisson est une pathologie fréquente, à saisonnalité marquée, avec un pic en décembre, qui provoque des recours aux soins hospitaliers fréquents. Il est habituel de porter le diagnostic de bronchiolite aiguë du nourrisson sur l'identification de seuls signes cliniques regroupés de manière variable selon les auteurs, la définition la plus commune étant celle d'une détresse respiratoire destructive basse avec râles sibilants, wheezing et freinage expiratoire survenant en contexte infectieux chez un enfant de moins de 2 ans.

Face à ces manifestations cliniques, la démarche est de départager des situations de sévérité (ou d'intolérance) sur des critères purement cliniques liés les uns au terrain (âge < 3 mois ; atteints de prématurité ou de dysplasie bronchopulmonaire ; cardiopathie congénitale ; mucoviscidose ; déficit immunitaire), les autres à la gravité des signes de détresse respiratoire (intensité de la tachypnée ou des signes de lutte ; difficultés d'alimentation ; signes cliniques témoignant d'une hypoxie ou d'une hypercapnie).

Depuis quelques années, les bronchiolites aiguës du nourrisson posent aux différents partenaires concernés des problèmes d'intolérance exprimés en termes de santé publique conduisant à s'interroger sur les réalités épidémiques, sur la nature des dysfonctionnements induits et sur les modalités d'adaptation à de telles contraintes.

6.1. Les réalités épidémiques (96)

L'épidémie exceptionnelle de décembre 1991 a entraîné une saturation ponctuelle des capacités de prise en charge en hospitalisation à l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP). A la suite de cette épidémie, et afin de contribuer à une meilleure organisation des soins, un réseau épidémiologique de surveillance a été mise en place : ERBUS : Epidémiologie et Recueil des Bronchiolites en Urgence pour Surveillance. L'augmentation brutale et très importante du nombre de nourrissons accueillis en période épidémique pour détresse respiratoire liée à une bronchiolite aiguë déstabilise inévitablement un fonctionnement hospitalier fragile, notamment dans l'accueil de l'urgence pédiatrique. A la suite de ces épidémies, le recueil ERBUS a été mis en place, avec pour objectifs :

- La connaissance en temps réel de l'évolution de l'épidémie ;
- La capacité à fournir des informations objectives en période de pic épidémique permettant des décisions rapides en matière d'organisation hospitalière ou d'allocation de moyens supplémentaires.

Comme nous l'avons vu, le nombre de malades pris en charge par les 11 hôpitaux de l'AP-HP a considérablement augmenté avec les années. Au total, de 1992 à 1997, le nombre de malade pris en charge a augmenté avec un début toujours plus précoce et une période de pic toujours plus longue. Sur 14 semaines de surveillance, les consultations d'urgence pour bronchiolite sont passées de 3 859 en 1992-1993 à 8 458 en 1996-1997, soit une augmentation de 119 %. Quant aux hospitalisations, passant de 1422 à 2410, elles ont augmenté de 69 % entre 1992-1993 et 1996-1997. De tels phénomènes épidémiques attribués initialement aux seules agglomérations urbaines dans un contexte de vulnérabilité hypothétique (pollution, promiscuité, mode de garde des enfants en collectivité...) concernent en fait d'autres régions françaises (urbaines et rurales), mais aussi un certain nombre d'autres pays quelque soit leur environnement. Ils justifient des recueils d'informations épidémiologiques qui ne sauraient plus être exclusivement hospitaliers, d'où l'intérêt de réseaux que nous étudierons plus loin.

(12)

6.1.1. La bronchiolite : une infection nosocomiale virale (13, 14, 27, 62, 77)

La définition de l'infection nosocomiale virale ne diffère pas de celle des autres infections nosocomiales : infection acquise à l'hôpital (ou dans tout autre établissement de soins) qui n'était ni en incubation, ni présente à l'admission du malade. Cependant, la durée d'incubation, très variable selon l'agent causal mais volontiers assez prolongée, des affections virales contribue sans doute à leur méconnaissance, d'autant que ces infections peuvent se déclarer après la sortie du sujet de l'hôpital ou être asymptomatiques.

Ces infections se voient principalement dans certains groupes à risque : jeunes enfants, vieillards, immuno-déprimés, transplantés, hémophiles, hémodialysés...

En pédiatrie, les virus peuvent représenter de 25 à 35 % de ces infections. La littérature rapporte des épidémies ponctuelles dans des unités de néonatalogie et de réanimation plutôt que des études systématiques. Le VRS et le rotavirus sont responsables de la majorité des cas. Le caractère nosocomial des infections à VRS est défini par la survenue de la symptomatologie après ou moins de 6 jours d'hospitalisation, alors que le délai retenu pour le rotavirus est de 3 jours après l'admission. Le VRS a une durée d'infectiosité de 7 jours et se transmet par voie manu- ou aéroportée. Le rotavirus a une durée d'infectiosité de 4 à 7 jours et se transmet par voie oro- fécale ou manu portée. Les études concernant les infections nosocomiales sous-estiment souvent l'importance des virus. Le développement de techniques de diagnostic étiologique rapide, fiable et reproductible permet de documenter le rôle de ceux-ci. Durant l'épidémie automno-hivernale 92-93, toutes les infections virales isolées lors de symptômes respiratoires ou ORL ont été enregistrées, une recherche de rotavirus a été pratiquée systématiquement dans les selles. Le rotavirus a été détecté par agglutination dans les selles chez 70 enfants, dont 48 avaient des signes respiratoires. Chez 15 d'entre eux, le rotavirus existait dans leurs selles avant la 72^{ème} heure d'hospitalisation, 33 l'ont acquis ultérieurement d'où une estimation du taux d'infection nosocomiale à rotavirus sur symptômes respiratoires ou ORL de 16,4 %. La survenue du rotavirus semble dépendre également du VRS puisque nous avons constaté une forte association VRS-rotavirus. Les virus constituent donc une source majeure d'infections nosocomiales chez l'enfant. Devançant largement les infections respiratoires, les gastro-entérites représentent le risque principal. Les infections respiratoires constituent la seconde pathologie nosocomiale d'origine virale en pédiatrie. Le VRS est le plus préoccupant, tant par la fréquence que par la gravité des pathologies qu'il suscite (bronchiolite, détresse respiratoire) d'octobre à avril, en particulier sur terrain fragile (prématurité, immunodépression, affection cardio-pulmonaire). Les adultes disséminent le virus soit passivement, soit par le biais d'infections asymptomatiques ou paucisymptomatiques (qui peuvent concerner jusqu'à 80 % du personnel soignant en période épidémique).

A l'autre extrême de la vie, le sujet âgé est une cible privilégiée des infections nosocomiales virales.

Les infections respiratoires (grippe, pneumopathies à VRS) sont les plus préoccupantes du fait du risque vital qu'elles font courir sur ce terrain, soit par décompensation d'une affection cardio-respiratoire sous-jacente, soit par surinfection bactérienne. La prévention passe par la vaccination grippale systématique des sujets âgés et du personnel soignant, par un renforcement des protocoles d'hygiène et par un suivi épidémiologique régulier.

6.1.2. L'intolérance et le dysfonctionnement hospitalier (12)

L'augmentation brutale et très importante du nombre de nourrissons accueillis en période épidémique pour détresse respiratoire déstabilise un fonctionnement hospitalier fragile. Il faut

s'interroger sur les contraintes induites par les variations brutales d'activité prévisibles et renouvelées dans la gestion de l'accueil et de l'orientation des enfants concernés. Les consultations aux urgences pour détresse respiratoire sont, en effet, consommatrices de temps : évaluation clinique ; pratique éventuelle d'examen complémentaires ; mise en route, surveillance et éventuelle répétition des traitements ambulatoires ; aérosols, évaluation des conditions de retour au domicile... Dans ce contexte, est-il possible d'avoir la légitime ambition de prendre en charge avec un maximum de sécurité tous les enfants se présentant aux urgences pédiatriques médicales et d'assurer avec la qualité qu'il convient l'accueil d'un malade toutes les 6 minutes lors de périodes épidémiques. Ces conditions difficiles pour les patients (temps d'attente considérablement augmenté) comme pour les équipes soignantes (réduction en proportion du temps disponible pour la prise en charge) ne peuvent pas permettre une bonne accessibilité aux soins. De plus, l'accessibilité à l'hospitalisation est devenue dans de nombreux sites une véritable épreuve. Les taux d'hospitalisation induits par ces épidémies de bronchiolites aiguës du nourrisson ont été chiffrés à 30° % des cas entre les âges de 3 et 6 mois et 20 % après 6 mois. Ces chiffres sont très inférieurs à ceux observés à d'autres périodes et sont probablement la traduction chiffrée d'une certaine "prise de risques" conduisant sans doute à diminuer la sécurité offerte au malade lors de sa prise en charge hospitalière. En effet, dans la région parisienne, seuls 80 % des nourrissons de moins de 3 mois atteints de bronchiolite sont admis alors qu'il est légitimement proposé une hospitalisation systématique à cet âge. On peut concevoir aussi les risques que peuvent comporter pour les familles les plus défavorisées une prise en charge ambulatoire dans des situations où la compréhension thérapeutique, l'accès aux soins (kinésithérapie) et la surveillance sont précaires. Les transferts inter hospitaliers témoignent, quant à eux, des limites, c'est-à-dire des insuffisances, des capacités d'accueil hivernal de certains sites vis à vis des épidémies de bronchiolites aiguës. De tels transferts sont rendus inéluctables par la conjonction de trois facteurs que représentent la pression épidémique croissante, l'augmentation numérique des urgences pédiatriques de tous types, la réduction structurelle d'accueil des lits de pédiatrie non spécialisée. A ces facteurs, s'ajoute l'absence de souplesse de certains services hospitaliers d'accueil (insuffisance de berceaux) et plus encore le risque nosocomial interdisant légitimement l'accès d'enfants atteints de bronchiolites à certaines unités particulièrement vulnérables (néonatalogie, hématologie, oncologie, cardiologie...). Ces transferts ont indéniablement des conséquences néfastes : médicales (mauvaise coordination des soins) ; économiques (prix des transferts médicalisés) et surtout humaines (conséquences de l'éloignement du site d'hospitalisation pour des familles défavorisées et le plus souvent sans moyen de transport personnel).

Tout au long de ces étapes, le chemin hospitalier de l'enfant atteint de bronchiolite aiguë entraîne une charge de travail très significativement accrue pour les équipes qui doivent assurer son accueil, son assistance, son orientation et son suivi ; pour l'équipe médicale dans un contexte actuel pédiatrique de vulnérabilité (notamment numérique) ; pour l'équipe infirmière, elle-même parfois réduite par des épidémies saisonnières d'infection des voies respiratoires personnelles ou familiales et confrontée à des tâches parfois nouvelles et surtout proches de celles d'unités de soins intensifs ; pour les équipes de rééducation fonctionnelle, soumises à la pression de l'expérience (kinésithérapie respiratoire) et à la disponibilité (contrainte bi quotidienne et de fin de semaine).

6.1.3. Les possibilités d'adaptation de l'hôpital

➤ Intérêt des réseaux (96)

Les infections respiratoires représentent le motif de consultation le plus fréquent en pédiatrie. Parmi elle, la bronchiolite aiguë est une infection fréquente ; à la fois communautaire et nosocomiale. La surveillance des infections nosocomiales a pour objet ultime la réduction, voire la disparition de ces maladies, et s'inscrit donc dans une démarche de prévention (réseau ERBUS). Cependant, la surveillance exhaustive de toutes les infections nosocomiales, dans tous les services de soins, apparaît illusoire, extrêmement coûteuse, tant sur le plan humain que financier, et de portée limitée en raison de l'absence de validation des données et de la démotivation des soignants. Pour obtenir un plus grand impact en termes de prévention des efforts investis, le concept de surveillance ciblée s'est récemment développé et a été retenu par le comité technique national des infections nosocomiales. L'existence de réseaux permet d'évaluer le niveau d'endémicité des principales infections nosocomiales, point de départ d'une définition d'une politique de lutte contre les infections nosocomiales spécifiques à ces unités et d'études des facteurs de risque et prévention.

L'Assistance Publique -Hôpitaux de Paris (AP-HP) regroupe 50 hôpitaux essentiellement implantés en Ile de France. L'activité de pédiatrie générale à Paris et en proche banlieue relève principalement des établissements de l'AP-HP. L'accueil d'enfants en consultation d'urgence et les hospitalisations pédiatriques sont concentrées à l'AP-HP dans 11 hôpitaux, dont 5 à Paris intra-muros, 2 en périphérie Nord et 4 en périphérie Sud. Après l'épidémie de 1991.1992, un groupe de travail a été mis en place comportant des médecins cliniciens, des directeurs d'hôpitaux et des administratifs, pour réfléchir à l'établissement d'un "plan bronchiolite", c'est-à-dire un ensemble de mesures à prendre pour que les hôpitaux et les services aient les moyens de prendre en charge les épidémies à venir quelque soit leur ampleur. Chaque année, le groupe de travail se réunit à plusieurs reprises pour faire le point sur l'évolution de l'épidémie et décide de la préparation, de la mise en œuvre ou de l'arrêt du "plan bronchiolite". Une première réunion a lieu début octobre pour recenser et faire connaître les moyens et les mesures spécifiques prises par chaque hôpital pour faire face, chacun en ce qui le concerne, à l'épidémie :

- modifications spatiales des services d'hospitalisation pour éviter les infections nosocomiales,
- Installation de lits ou de berceaux supplémentaires,
- Rotation de personnel destinées à affecter des soignants expérimentés aux malades atteints de bronchiolite,
- Formation des soignants (infirmières, internes),
- Organisation des possibilités de recours à des kinésithérapeutes de villes.

Chaque hôpital a ainsi son propre "plan bronchiolite" préparé très tôt, parfois dès le mois de juin, qu'il a mis en œuvre de façon autonome, au fur et à mesure de ses besoins propres, en fonction de l'épidémie. Au-delà d'un certain niveau d'activité, mesuré par le réseau de surveillance, une deuxième réunion a été organisée pour examiner l'opportunité et les modalités de la mise en œuvre du "plan bronchiolite siège". Des moyens supplémentaires ont été mis à disposition pendant la période de dépassement des seuils.

➤ L'organisation des soins (12, 96)

Un certain nombre de mesures sont prises en période épidémique :

- Concernant le personnel : recrutement d'infirmières intérimaires, mouvement d'infirmières spécialisées, vacances supplémentaires de kinésithérapeutes (week-end) et de médecins (renforcement des gardes).

- Concernant les capacités d'hospitalisation : ouverture de lits habituellement fermés, reports d'hospitalisations programmées, transformation de lits de jour en lits pour bronchiolites, information sur les possibilités de transferts, location ou acquisition de matériel de soins.

Ces mesures ont été déterminantes, elles expliquent que l'activité ait pu doubler sans provoquer de saturation.

Toutefois dans l'expérience de l'hôpital Robert Debré, au cours de l'hiver 1995-1996, ont été successivement ouverts à l'accueil des bronchiolites aiguës la totalité des berceaux du service de pédiatrie générale (23 berceaux) et un secteur autonomisé au sein du service de néonatalogie (six berceaux) puis une unité d'accueil autonome de 15 berceaux au sein de l'hôpital de jour de médecine. Au cours de l'hiver 1995-1996, pour la seule unité "bronchiolites" de 15 lits créée à Robert Debré le total des dépenses complémentaires en infirmières et en matériel médical a été évalué pour une totalité de 125 enfants et 8 semaines d'ouverture de séjour à 800 000 F. Dans ce contexte, il est légitime de mettre au point une coordination des actions d'évaluation, d'adaptation et d'affectation des moyens. Cette action a été entreprise au sein des hôpitaux de l'AP-HP et doit être généralisée. Le recueil ERBUS permet de connaître en temps réel l'évolution de l'épidémie. L'impératif d'avoir à enregistrer les données en temps réel a constitué une contrainte (investissement technique et temps nécessaire pour assurer la surveillance), dont on peut dire que les objectifs fixés initialement ont été atteints : des données objectives d'activité ont effectivement servi de fondement à des décisions d'organisation des soins et d'attribution de moyens. L'épidémie 1992-1993 a été d'une intensité probablement équivalente à celle qui, l'année précédente, avait provoqué la saturation des hôpitaux. Depuis cette date, et malgré des conditions difficiles pour les soignants, le nombre de malades accueillis à l'hôpital n'a cessé de croître, ayant plus que doublé en 5 ans. Les moyens n'ont pas forcément fait défaut, alors que le nombre de lits n'a pas varié entre 1992 et 1996 : ce sont les possibilités de recourir systématiquement à des professionnels extérieurs à l'hôpital (intérimaires ou soignants installés en ville), les acquisitions de matériel et la circulation de l'information qui ont joué le rôle principal dans l'augmentation des capacités d'accueil et de prise en charge. L'hospitalisation à domicile contribue de façon importante au maintien d'une bonne prise en charge, en accueillant de plus en plus de malades, la plupart au décours d'un hospitalisation classique.

➤ **Moyens de prévention des infections nosocomiales et communautaires** (35, 41, 74, 77)

Le VRS possède un très haut risque de transmission nosocomiale, avec des taux d'infections nosocomiales en période épidémique variant de 3,5 % à 26 % voire 45 %, et une mortalité allant jusqu'à 17 % en unité de réanimation néonatale. Dans les crèches, les infections à VRS se propagent très rapidement. Plusieurs mesures de prévention doivent être prises ceci afin d'enrayer l'épidémie.

Il existe des moyens non spécifiques de prévention :

- **Mesures physiques**

Les mains constituent sans doute le mode de transmission le plus habituel des infections nosocomiales virales. Elles peuvent se contaminer à partir des sécrétions du soignant ou du malade (salive, sécrétions respiratoires, matières fécales), mais aussi à partir d'objets ou de surfaces. Tous les virus, même les plus fragiles, conservent leur pouvoir infectieux assez longtemps pour être transmis par voie manuportée. La transmission du VRS diffère notablement de la transmission des autres virus respiratoires car elle ne se fait pas par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflugge mais par les grosses particules, ce qui suppose un contact étroit. Mais le VRS est capable de survivre plusieurs heures sur les objets inertes, il existe donc une transmission par les mains des soignants qui se contaminent en

touchant des surfaces souillées. L'infection inapparente ou peu symptomatique qui touche plus de 60 % du personnel en période épidémique semble jouer un rôle dans la transmission nosocomiale du virus. Il faut garder en mémoire que la présence de virus sur les mains est conditionnée presque exclusivement par l'environnement du sujet, le virus ne représentant pas une entité résidente mais transitoire. Dans ces conditions, le lavage des mains est la seule méthode qui fasse l'unanimité. Le nettoyage régulier des surfaces semble également très utile. L'usage de blouses individuelles, de gants et de masques est en revanche controversé : réduction du risque de transmission nosocomiale pour certains, aucun effet significatif pour d'autres.

Des protocoles sont mis en place dans les hôpitaux pour le lavage des mains mais aussi pour le nettoyage et la désinfection des surfaces et des sols. Le VRS est sensible aux principaux produits antiseptiques et désinfectants, y compris les moins actifs comme les ammoniums quaternaires, les dérivés alcooliques ou la chlorhexidine. L'application correcte des données au nettoyage et à la désinfection des matériels de soin constitue un moyen essentiel de prévention des infections nosocomiales virales. En outre, un temps préalable de trempage-nettoyage en présence de détergent est nécessaire. Des protocoles de désinfection doivent être réévalués régulièrement.

- **L'isolement**

L'isolement des patients porteurs de certains virus est une mesure de protection efficace et recommandée à condition d'être précoce, bien qu'il se heurte souvent à des difficultés d'ordre organisationnel. Quand l'isolement individuel n'est pas possible, il peut être remplacé par le regroupement des cas dans un même secteur du service. Ces mesures doivent s'accompagner d'une réglementation stricte des flux de personnel et de visiteurs et d'une signalisation correcte, notamment au niveau des chambres. De telles mesures géographiques concernent le personnel dont une partie s'occuperait des enfants infectés et l'autre uniquement des patients indemnes d'infection virale. Cela n'est pas toujours facile à réaliser, notamment au cours des périodes épidémiques. Il est souvent plus facile d'isoler des patients à risque d'infection sévère selon les mêmes modalités.

Des moyens spécifiques de prévention comme la vaccination, la chimioprophylaxie antivirale et plus rarement les Ig constituent des réponses adaptées à la prévention de certaines infections virales nosocomiales. En ce qui concerne le VRS, nous avons vu que ces moyens ne sont pas encore performants. Des recherches sont encore nécessaires.

La fréquence des infections virales nosocomiales est très souvent sous-estimée. Ces infections se voient principalement dans certains groupes à risque : jeunes enfants, vieillards, immunodéprimés... Le personnel soignant peut à la fois être vecteur d'infections virales et victime de contamination. La prévention des risques viraux nosocomiaux passe d'abord par la mise en œuvre du matériel et des locaux, mesures physiques de protections adaptées (gants, surblouse, masque...). La généralisation de telles mesures devrait permettre de contrôler le risque nosocomial viral dont le poids – tant humain qu'économique – est de plus en plus difficile à supporter. Le risque infectieux lié à la fréquentation des crèches existe aussi. Si le fait d'être placé en collectivité apporte à l'enfant des éléments positifs notamment une socialisation précoce, la contrepartie est l'augmentation de l'incidence des infections. Les conséquences socio-économiques de ces infections sont importantes, en termes de consommation médicale comme en termes d'arrêts de travail parental. Avec des mesures simples (lavage des mains, décontamination du matériel et des locaux) les épidémies à VRS et rotavirus des grandes crèches collectives peuvent être enrayerées.

6.2. L'avenir (12, 96)

Différentes données tendent à montrer que les bronchiolites aiguës sont en augmentation. Un argument indirect dans ce sens est constitué par l'accroissement des asthmes de l'enfant dont on sait qu'ils sont plus fréquents chez les nourrissons qui ont été antérieurement atteints de bronchiolite aiguë. Les données manquent pour conclure formellement à l'augmentation des bronchiolites en France : parmi les nombreuses surveillances de maladies transmissibles mises en place ces quinze dernières années, il y a peu d'information concernant la bronchiolite.

Toutes les études arrivent à la même conclusion :

- Pic de l'épidémie en décembre pour les centres hospitaliers de l'Ile de France
- Sex-ratio égal à 1.56
- 20 % d'enfants de moins de trois mois

Il est difficile, devant l'accroissement constaté au fil des années, de faire la part entre ce qui est dû à l'augmentation de l'épidémie elle-même et ce qui relève d'une augmentation apparente, liée à une fréquentation accrue des hôpitaux. La surveillance de l'épidémie de bronchiolite dans les hôpitaux de l'AP-HP a fourni les données nécessaires à une meilleure organisation de la prise en charge des malades. Elle a aussi permis de quantifier l'augmentation des bronchiolites ces cinq dernières années. Au rythme actuel, les limites des capacités d'adaptation de l'hôpital risquent d'être rapidement atteintes, les pressions épidémiques ne se réduisant pas, et les thérapeutiques vaccinales n'étant pas pour demain.

L'accueil des bronchiolites aiguës, et, à travers elles, celui des enfants atteints par les épidémies saisonnières pédiatriques, continuera donc de poser des problèmes de santé publique.

Plusieurs propositions peuvent être faites :

- Etendre la surveillance de l'épidémie à tous les hôpitaux pédiatriques ;
- Favoriser le développement des prises en charge alternatives, comme l'hospitalisation à domicile, et l'activité des kinésithérapeutes le week-end, à l'hôpital ou en ville ;
- Prendre en compte le fait que les services hospitaliers de pédiatrie générale ont une activité très saisonnière, liée aux épidémies hivernales (bronchiolites, gripes, gastro-entérites, méningites, etc.), et leur permettre d'avoir plus de lits et de personnel d'octobre à mars que pendant le reste de l'année.
- Mener une réflexion sur les rôles respectifs des prises en charge hospitalière et ambulatoire. La grande majorité des bronchiolites devant toujours être soignée en ville, des actions de formation et de sensibilisation doivent être menées ou poursuivies au profit des médecins, infirmières, kinésithérapeutes de ville, avec la mise en réseau des moyens.
- Evaluer les actions de régulation des malades, d'une part entre la ville et l'hôpital (comment inciter ou obliger les patients à recourir à un médecin de ville avant d'aller à l'hôpital ?), d'autre part aux urgences de l'hôpital (comment optimiser le tri aux urgences des malades relevant réellement de l'hôpital ?)
- Développer un programme de recherche d'envergure (en épidémiologie, en virologie, en économie, en sociologie) sur cette pathologie qui constitue, par son ampleur chez les 0-2 ans, comme par ses retentissements ultérieurs, un problème de santé publique majeur et insuffisamment investigué.

Le développement de la prise en charge ambulatoire et l'existence de réseaux de surveillance permettront de lutter contre cette infection.

Titre :

**La bronchiolite à virus respiratoire syncytial et son traitement
vers une nouvelle prise en charge des sujets à risque**

Conclusion

Le VRS est l'agent infectieux le plus fréquemment en cause dans les infections respiratoires de l'enfant. Il est responsable de 65 % des bronchiolites aiguës virales du nourrisson et sévit par épidémies entre octobre et avril avec un pic en décembre et janvier. Le virus est également responsable d'infections graves chez le jeune nourrisson et l'enfant atteint de déficit immunitaire ou de cardiopathie congénitale ; il serait également impliqué dans la mort subite du nourrisson. La sévérité du tableau respiratoire est liée au tropisme particulier du VRS pour l'épithélium respiratoire et à l'anatomie des bronchioles du nourrisson qui s'obstruent facilement par l'œdème et la nécrose épithéliale.

Les méthodes de détection rapide d'antigènes viraux par immunofluorescence ou ELISA permettent d'entreprendre le traitement très précocement. L'évolution sous traitement est favorable sous 7 jours pour les cas les moins sévères. Le traitement reste essentiellement symptomatique, malgré les résultats encourageants de nouvelles thérapeutiques : la ribavirine, l'interféron α recombinant, les immunoglobulines. La meilleure compréhension des réponses immunitaires de l'hôte permet d'espérer une vaccination efficace dans un avenir proche. Les vaccins sont à l'heure actuelle toujours en recherche.

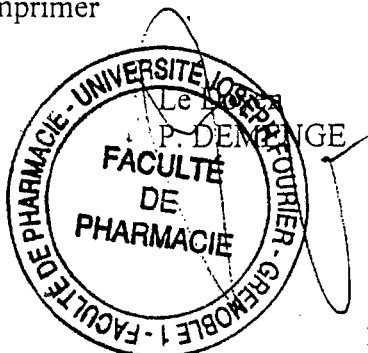
L'absence de vaccin efficace et la forte pression épidémique du virus en font un pathogène redouté dans les unités de soins pédiatriques : l'accueil des bronchiolites aiguës continue donc à poser des problèmes de santé publique. Les attitudes et les pratiques thérapeutiques de ville ou d'hôpital étant très hétérogènes, une conférence de consensus va établir des recommandations en septembre 2000. Son but est d'évaluer les procédures ou stratégies médicales afin de les homogénéiser.

Des réponses doivent être apportées sur 6 points :

- l'histoire naturelle de la maladie
- les critères de gravité et d'hospitalisation
- les traitements généraux et médicamenteux à mettre en œuvre
- la place de la kinésithérapie respiratoire
- l'organisation de soins et leur amélioration
- les moyens de prévention de l'extension de l'épidémie

En attendant un vaccin efficace et bien toléré, des moyens de prévention simples comme le lavage des mains, l'utilisation de masques, l'isolement... permettent d'enrayer l'épidémie.

Vu et permis d'imprimer
Grenoble, le



Le Président de thèse
E. DROUET

Bibliographie

1. ADCOCK P.M., SANDERS C.L., MARSHALL G.S. Standardizing the care of bronchiolitis. Arch Pediatr adolesc med, 1998, **152** : 739-744
2. ALADJIDI N., REINERT P. Intérêt des immunoglobulines anti-VRS chez les enfants à risque. J Pédiatr Puériculture, 1998, **3** : 139-142.
3. ATTREE O., TOURANGEAU F., DE SAINT MAUR G. et al. Bronchiolites à virus respiratoire syncytial chez le tout jeune enfant et anticorps maternels transmis. Arch Fr Pédiatr, 1988, **45** : 791-793.
4. AUJARD Y. Infections à virus respiratoire syncytial et ribavirine : la controverse continue. Arch Fr Pédiatr, 1998, **5** : 107-110
5. BACULARD A. Epidémiologie de la bronchiolite dans une grande crèche collective. Méd Mal Infect, 1993, **spécial** : 851-855.
6. BEGUE P. L'infection à virus respiratoire syncytial : une maladie respiratoire en progression. Méd Mal Infect, 1993, **23** : 822-823.
7. BELLAGRA N., HOBER D., DEWILDE A., LEQUIEN P., WATTRE P. A propos d'un cas de bronchoalvéolite à virus respiratoire syncytial. Ann Biol Clin, 1997, **55** : 243
8. BELLON G. De la bronchiolite aiguë virale du nourrisson à l'asthme de l'enfant. Pédiatrie, 1992, **47** : 263-268.
9. BEMBRIDGE G.P., LOPEZ J.A., BUSTOS R. et al. Priming with a secreted form of the fusion protein of respiratory syncytial virus (RSV) promotes interleukin-4 (IL-4) and IL-5 production but not pulmonary eosinophilia following RSV challenge. J Virol, 1999, **73** : 10086-10094.
10. BLANCHARD B. Infections à virus respiratoire syncytial chez l'enfant. Arch Fr Pédiatr, 1994, **1** : 738-745.
11. BODART E., JUST J., GRIMFELD A., COSTIL J. Enquête rétrospective sur l'évolution respiratoire des bronchiolites graves. Arch Fr Pediatr, 1993, **50** : 573-576.
12. BOURRILLON A., HOLVOET-VERMAUT L., VITOUX-BROT C., THELOT B. Bronchiolites aiguës du nourrisson : tolérance ou intolérance? Arch Fr Pédiatr, 1997, **4** : 111-115.
13. BROUARD J., CHESNEL B., FREYMUTH F., DUHAMEL J.F. Infections simultanées à virus respiratoires et rotavirus. Méd Mal Infect, **spécial** : 891-892.
14. BROUARD J., FREYMUTH F., CONSTANTINI S., PETITJEAN J., SCHREVEL G., DUHAMEL J.F. Prévalence et aspects cliniques de l'infection par les sous-types A et B du

- virus respiratoire syncytial. Observation de 8 épidémies consécutives de 1982 à 1990. Arch Fr Pédiatr, 1993, **50** : 639-643.
15. BROUARD J., VABRET A., FREYMUTH F., DUHAMEL J.F. Interactions virus-bactérie dans les pneumopathies virales du nourrisson : conséquences cliniques et thérapeutiques. Arch Fr Pédiatr, 1998, **5 suppl 1** : 22S-25S.
 16. BUSSE W.W., GERN J.E. Viruses in asthma. J Allergy Clin Immunol, 1997, **100 n°2** : 147-150.
 17. CHEVALLIER B., AEGERTER P., PARAT S., BIDAT E., RENAUD C., LAGARDERE B. Etude comparative des nébulisations de salbutamol contre placebo à la phase aiguë d'une bronchiolite chez 33 nourrissons de 1 à 6 mois. Arch Fr Pédiatr, 1995, **2** : 11-17.
 18. COLBY T.V. Bronchiolitis pathologic considerations. Am J Clin Pathol, 1998, **109 n°1** : 101-109.
 19. COLINS P.L., MCINTOSH K., CHANOCK R. Respiratory syncytial virus, In Fields Virology, third edition edited by BN Fields, DM Kniepe, PM Howley et al, 1996, **chap 44** : 1313-1343.
 20. Committee on infectious diseases. Use of ribavirin in the treatment of respiratory syncytial virus infection. Pediatrics, 1993, **92** : 501-503.
 21. COTTIN J.F., SARDET A., GROSSKOPF C., TOURNIER G. Traitement par aérosol de ribavirine des infections à virus respiratoire syncytial du nourrisson. Méd Mal Infect, 1993, **spécial** : 892-893.
 22. De BLIC J. Forme commune de la bronchiolite du nourrisson. Méd Mal Infect, 1993, **spécial** : 830-833
 23. DEMARQUEZ J.L. Broncho-alvéolite du nourrisson. Rev Prat, 1991, **41 n°4** : 381-384.
 24. DIOT P., DEQUIN P.F., RIVOIRE B. et al. Les anti-infectieux en aérosols. Rev Mal Respir, 1999, **16** : 277-285.
 25. DIOT P., MALLET J.P., LEMARIE E. Aérosols : thérapeutique en renouveau. Rev Pneumol Clin, 1998, **54** : 125-134.
 26. DOMACHOWSKE J.B., DYER K.D., BONVILLE C.A., ROSENBERG H.F. Recombinant human eosinophil-derived neurotoxin/RNase 2 functions as an effective antiviral agent against respiratory syncytial virus. J Infect Dis, 1998, **177** : 1458-1463.
 27. DOWELL S.F., ANDERSON L.J., GARY H.E. et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. J Infect Dis, 1996, **174** : 456-462.
 28. DUDAS R.A., KARRON R.A. Respiratory syncytial virus vaccines. Clin Microbiol R, 1998, **11** : 430-439.

29. DUGDALE A. Clinical mythology : acute bronchiolitis. *The Lancet*, 1996, **348** : 902.
30. DUTAU G. Broncho-alvéolite du nourrisson. *Rev Prat*, 1999, **49** : 777-782.
31. DUTAU G. Bronchiolite du nourrisson. *Le concours médical*, 1998, **120 n°42** : 3023-3031.
32. EVERARD M.L. Bronchiolitis : a perennial problem. *The Lancet*, 1996, **348** : 279-280.
33. FABER C. Bronchiolite en Ile de France : une épidémie plus sévère que les précédentes. *Quotidien du médecin*, 1997, **6183** : 8-9.
34. FAUROUX B., BONFILS P., DAUTZENBERG B., DIOT P., FAURISSON F. Bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation. Propositions des assises nationales de la nébulisation. Paris, 4-5 avril 1997 (version du 15 septembre 1997). *Arch Fr Pédiatr*, 1998, **5** : 175-180.
35. FLORET D., COLLET J.P., HONEGGER D. La santé de l'enfant en crèche et ses conséquences socio-économiques : l'étude santé-enfant-crèche. *Pédiatrie*, 1991, **46 suppl** : 14-17.
36. FLORET D., STAMM D., DESPLANQUES L., DEVICTOR D. et groupe francophone de réanimation pédiatrique. Les formes graves de bronchiolite. *Méd Mal Infect*, 1993, **spécial** : 839-843.
37. FOX G.F., EVERARD M.L., MARSH M.J., MILNER D. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child*, 1999, **80** : 343-347.
38. FREYMUTH F., PETITJEAN J., EUGENE-RUELLAN G et al. Diagnostic des infections à virus respiratoire syncytial. *Méd Mal Infect*, 1993, **spécial** : 824-829.
39. FREYMUTH F., VABRET A., GOUARIN S., GUEUDIN M., PETITJEAN J. Vaccin anti-virus respiratoire syncytial. *Arch Fr Pédiatr*, 1999, **6 suppl 3** : 650-654.
40. FREYMUTH F., BROUARD J., PETITJEAN J. et al. Diagnostic virologique et traitement des infections à virus respiratoire syncytial. *La presse médicale*, 1994, **23** : 1571-1575.
41. GILLET Y. Prévention de l'infection par le virus respiratoire syncytial. *Arch Fr Pédiatr*, 1998, **5** : 333-337.
42. GOUYON J.B., HUET F., FRANÇOIS C., MABILLE J.P. Infection à virus respiratoire syncytial du nouveau-né. *Méd Mal Infect*, 1993, **spécial** : 834-838.
43. GRIMFELD A. Les bronchiolites aiguës du nourrisson. *Actualités pharmaceutiques*, 1998, **n°369** : 11-13.

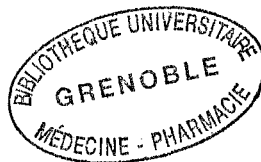
44. GRIMPREL E., FRANÇOIS P., LAFEUILLE H. et al. Prise en charge thérapeutique de la bronchiolite du nourrisson. Enquête nationale multicentrique. *Méd Mal Infect*, 1993, **spécial** : 874-879.
45. GRIMPREL E., FRANÇOIS P., OLIVIER C. et al. Epidémiologie clinique et virologique de la bronchiolite du nourrisson. Enquête nationale multicentrique. *Méd Mal Infect*, 1993, **spécial** : 844-850.
46. GROOTHUIS J.R. Role of antibody and use of respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin to prevent severe RSV disease in high-risk children. *J Pediatr*, 1994, **124** : S28-S31.
47. GUERGUERIAN A.M., GAUTHIER M., LEBEL M.H., FARELL C.A., LACROIX J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160** : 829-834.
48. HALL C.B. Respiratory syncytial virus: a continuing culprit and conundrum. *J Pediatr*, 1999, **135** : 2-7.
49. HU K. F., ELVANDER M., MERZA M., AKERBLUM L., BRANDENBURG A., MOREIN B. The immunostimulating complex (ISCOM) is an efficient mucosal delivery system for syncytial virus (RSV) envelope antigens inducing high local and systemic antibody responses. *Clin Exp Immunol*, 1998, **113** : 235-243.
50. ISSACS D. Bronchiolitis : tachypnoea (>50 breaths/min) warrants admission to hospital. *Br Med J*, 1995, **310** : 4-5.
51. JAFALIAN L., CARLA H., HERAUD M.C., AUBLET-CUVELIER B., GANNAT M., LABBE A. Les bronchiolites aiguës vues en ville et à l'hôpital sont différentes tant en ce qui concerne l'âge que la sévérité. *Arch Pédiatr*, 1998, **5** : 1170.
52. JENG M.J., LEMEN R.J. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am Family Physi*, **55** : 1139-1146.
53. JIN H., CLARKE D., ZHOU H.Z. et al. Recombinant human respiratory syncytial virus (RSV) from cDNA and construction of subgroup A and B chimeric RSV. *Virology*, 1998, **251** : 206-214.
54. JOHNSON S., GRIEGO S.D., PFARR D.S. et al. A direct comparison of the activities of two humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibodies: MEDI-493 and RSHZ19. *J Infect Dis*, 1999, **180** : 35-39.
55. JOHNSON S., OLIVER C., PRINCE G.A. et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in-vitro and in-vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*, 1997, **176** : 1215-1223.
56. JUCHET A. Corticothérapie dans une bronchiolite aiguë à virus respiratoire syncytial. *J Pédiatr Puériculture*, 1998, **11** : 10-13.

57. JUHASZ K., WHITEHEAD S.S., BOULANGER C.A., FIRESTONE C.Y., COLLINS P.L., MURPHY B.R. The two amino acid substitutions in the L protein of cpts530/1009, a live-attenuated respiratory syncytial virus candidate vaccine, are independent temperature-sensitive and attenuation mutations. *Vaccine*, 1999, **17** : 1416-1424.
58. KLASSEN T.P., SUTCLIFFE T., WATTERS L.K., WELLS G.A., ALLEN U.D., LI M.M. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis : a randomized, controlled trial. *J Pediatr*, 1997, **130** : 191-195.
59. KLEIN M.H., EWASYSHYN M.E. Prospects for respiratory syncytial virus vaccine. *Méd Mal Infect*, 1993, **spécial** : 856-860.
60. LABBE A. La corticothérapie a-t-elle une phase dans la prise en charge des bronchiolites aiguës du nourrisson ? *Méd Mal Infect*, 1993, **spécial** : 883-885.
61. LABBE A. Traitement de la bronchiolite aiguë du nourrisson. Place des bronchodilatateurs et des corticoïdes. *Arch Fr Pédiatr*, 1996, **3** : 383-389.
62. LANGLEY J.M., LEBLANC J.C., WANG E.E.L. et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in canadian pediatric hospitals : a pediatric investigators collaborative network on infections in canada study. *Pediatrics*, 1997, **100** : 943-946.
63. LEBLANC A. Faut-il des aérosols pour traiter une bronchiolite du nourrisson ? *Rev Prat*, 1996, **10** : 9.
64. LEMARIE E., DIOT P. Que peut-on mettre dans les aérosols ? *Rev Prat*, 1998, **12** : 21-24.
65. LEVIN M.J. Treatment and prevention options for respiratory syncytial virus infections. *J Pediatr*, 1994, **124** : S 22-25
66. MAHUT B., REFABERT L., SCHEINMANN P. Les traitements inhalés dans la bronchiolite du nourrisson. *Rev Prat*, 1996, **10** : 11-15.
67. MALLEY R., De VINCENZO J., RAMILO O; et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis*, 1998, **178** : 1555-1562.
68. MARKS M.I. Respiratory syncytial virus infections. An update. *Méd Mal Infect*, 1993, **spécial** : 870-873.
69. MEISSNER H.C., GROOTHUIS J.R. Immunoprophylaxis and the control of RSV disease. *Pediatrics*, 1997, **100** : 260-263.
70. MEISSNER H.C., GROOTHUIS J.R., RODRIGUEZ W.J. et al. Safety and Pharmacokinetics of an intramuscular monoclonal antibody (SB 209763) against respiratory syncytial virus (RSV) in infants and young children at risk for severe RSV disease. *Antimicrob Agent Chemother*, 1999, **43** : 1183-1188.
71. MILNER A.D., MURRAY M. Acute bronchiolitis in infancy : treatment and prognosis. *Thorax*, 1989, **44** : 1-5.

72. MORRISON W.I., TAYLOR G., GADDUM R.M., ELLIS S.A. Contribution of advances in immunology to vaccine development. *Adv Vet Med*, 1999, **44** : 181-195.
73. NOËL A. Bilan de l'épidémie 1996-1997 en ville : 2,3 bébés par pédiatre par semaine. *Quotidien du médecin*, 1997, **6183** : 8-9.
74. O'CALLAGHAN C.A. Prevention of nosocomial respiratory syncytial virus infection. *The Lancet*, 1993, **341** : 290.
75. POTHIER P. Données actuelles sur le virus respiratoire syncytial. *Pédiatrie*, 1991, **46 suppl** : 1-13.
76. POUZAUD F. Le cahier pratique du moniteur : L'aérosolthérapie. *Le moniteur des pharmacies*, 1998, **2251** : 37-44.
77. POZZETTO B., BERTHELOT P. Les infections nosocomiales virales et leur prévention. *Virologie*, 1997, **1** : 453-462.
78. PROBER C.G., Wang E.E.L. Reducing the morbidity of lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus: still no answer. *Pediatrics*, 1997, **99** : 472-474.
79. PULLAN C.R., HEY E.N. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J*, 1982, **284** : 1665-1669.
80. RABATIC S., GAGRO A., LOKAR-KOLBAS R et al. Increase in CD23+ B cells in infants with bronchiolitis is accompanied by appearance of IgE and IgG4 antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*, 1997, **175** : 32-37.
81. RANGER-ROGEZ S., POUILLY D., BOULESTEIX J., BOUQUIER J.J., PIVA C., DENIS F. Infections à VRS chez l'enfant : étude au CHU de Limoges sur une période de trente-neuf mois. *Méd Mal Infect*, 1993, **spécial** : 890-891.
82. RENOLLEAU S., COUPRIE C., CHEVALIER J.Y., MATHE J.C., COSTIL J. Bronchiolites et réanimation. *Méd Mal Infect*, 1993, **spécial** : 890.
83. RENZI P.M., TURGEON J.P., MARCOTTE J.E. Reduced interferon- γ production in infants with bronchiolitis and asthma. *Am J Resp Crit Care Med*, 1999, **159** : 1417-1422.
84. RODRIGUEZ W.J., ARROBIO J., FINK R., KIM H.W., MILBURN C. Prospective follow-up and pulmonary functions from a placebo-controlled randomized trial of ribavirin therapy in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999, **153** : 469-474.
85. RODRIGUEZ W.J., GRUBER W.C., GROOTHUIS J.R. et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics*, 1997, **100** : 937-941.
86. RODRIGUEZ W.J., GRUBER W.C., WELLIVER R.C. et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in

- infants and young children at high risk for severe RSV infections. *Pediatrics*, 1997, **99** : 454-461.
87. ROOSEVELT G., SHEEHAN K., GRUPP-PHELAN J., TANZ R.R., LISTERNICK R. Dexamethasone in bronchiolitis : a randomized controlled trial. *The Lancet*, 1996, **348** : 292-295.
88. ROQUIER-CHARLES D. L'aérosolthérapie par nébulisation. *Actualités pharmaceutiques*, 1998, **366** : 43-46.
89. RUSCONI F., SIDERI S. Efficacy of epinephrine with salbutamol in treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr*, 1996 : 442.
90. SARDET A. Bronchiolite et bronchodilatateurs. *Med Mal Infect*, 1993, **spécial** : 880-882.
91. SIEGRIST C.A., PLOTNICKY-GILQUIN H., CORDOVA M. et al. Protective efficacy against respiratory syncytial virus following murine neonatal immunization with BBG2Na vaccine: influence of adjuvants and maternal antibodies. *J Infect Dis*, 1999, **179** : 1326-1333.
92. STEIN R.T., SHERRILL D., MORGAN W.J. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *The Lancet*, 1999, **354** : 541-545.
93. SUDO K., WATANABE W., KONNO K. et al. Efficacy of RD3-0028 aerosol treatment against respiratory syncytial virus infection in immunosuppressed mice. *Antimicrob Agent Chemother*, 1999, **43** : 752-757.
94. TEBBEY P.W., UNCZUR C.A., LA PIERRE N.A., HANCOCK G.E. A novel and effective intranasal immunization strategy for respiratory syncytial virus. *Viral Immunol*, 1999, **12** : 41-45.
95. The IMPact-RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*, 1998, **102** : 531-537.
96. THELOT B., BENICHOU J.J., CHERON G. et al. Surveillance épidémiologique hospitalière de la bronchiolite du nourrisson par le réseau ERBUS. *Rev Epidémiol Santé Publ*, 1998, **46** : 277-288.
97. THELOT B., BOURRILLON A. Coincidence of public transport strike with bronchiolitis epidemic. *The Lancet*, 1996, **348** : 1743-1744.
98. THELOT B., MONTEIL C., GAUSSENS E., BRÜCKER G. L'épidémie de bronchiolite entre 1984 et 1991 dans les hôpitaux de Paris. *Rev Epidémiol Santé Publ*, **41** : S62-S63.
99. THELOT B., MONTEIL C., GAUSSENS E., STOJANOVIC S., FER C., BRÜCKER G. L'épidémie de bronchiolite dans les hôpitaux de Paris en 1992-93. *Arch Fr Pédiatr*, 1993, **50** : 939-941.

100. THOMAS L.H., COOK R.S., WYLD S.G., FURZE J.M. et TAYLOR G. Passive protection of gnotobiotic calves using monoclonal antibodies directed at different epitopes on the fusion protein of bovine respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*, 1998, **177** : 874-879.
101. TOURNIER G. Le virus respiratoire syncytial, agent pathogène de l'appareil respiratoire. *Pédiatrie*, 1991, **46 suppl** : 5-9.
102. VAN BEVER H.P. Corticosteroids for bronchiolitis. *The Lancet*, 1996, **348** : 753-754.
103. VAN WOENSEL J.B., WOLFS T.F., VAN AALDEREN W.M., BRAND P.L., KIMPEN J.L. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admittzd to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax*, 1997, **52 (7)** : 634-637.
104. VENTURA F., CHESEAUX J.J., COTTING J., GUIGNARD J.P. L'emploi d'aérosols de ribavirine lors d'infection à à virus respiratoire syncytial est-il justifié? Evaluation clinique et économique. *Arch Fr Pédiatr*, 1998, **5** : 123-131.
105. VINÇON C., FAUSSER C. Kinésithérapie respiratoire en pédiatrie In *Kinésithérapie pédiatrique* eds Masson. 1993 : 1-105.
106. VUAILLE B. VRS chez les bébés à haut risque:feu vert européen pour un anticorps monoclonal. *Le quotidien du médecin*, 1999, **6541** : 30.
107. WANDSTRAT T.L. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous. *Ann Pharmacother*, 1997, **31 (1)** : 83-88.
108. WELLIVER R.C. Therapy for bronchiolitis : help wanted. *J Pediatr*, **130** : 170-172.
109. WELTZIN R. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Drugs of the future*, 1996, **21 (10)** : 1047-1054.
110. WHITEHEAD S.S., HILL M.G., FIRESTONE C.Y. et al. Replacement of the F and G proteins of respiratory syncytial virus (RSV) subgroup A with those of subgroup B generates chimeric live attenuated RSV subgroup B vaccine candidates. *J Virol*, 1999, **73** : 9773-9780.
111. WYATT L.S., WHITEHEAD S.S., VENANZI K.A., MURPHY B.R., MOSS B. Priming and boosting immunity to respiratory syncytial virus by recombinant replication-defective vaccinia MVA. *Vaccine*, 1999, **18** : 392-397.



Annexes

- I. Fiche d'information COOPER®
- II. Guide de formation continue ORKYN® Fev 1998
- III. Guide "Europe Médical" : Hospitalisation à domicile
- IV. Fascicule "Des médicaments dans les nuages", Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose
- V. "L'aérosolthérapie : monographies et données techniques", La Diffusion Technique Française
- VI. Vidal 2000
- VII. Broncho-pneumopathies de l'enfant. EMC, 1993 : 10-12



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Résumé

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est l'agent infectieux le plus fréquemment en cause dans les infections respiratoires de l'enfant. Il est responsable de 65% des bronchiolites aiguës virales du nourrisson et sévit par épidémie entre octobre et avril. Responsable d'infections graves chez le nourrisson et l'enfant atteint de déficit immunitaire ou de cardiopathie congénitale, il serait également impliqué dans la mort subite du nourrisson.

Le traitement de la bronchiolite commence par l'évaluation de sa gravité. La majorité des enfants peut être traitée à domicile et guérie en 3 à 5 jours sans séquelles. Certains signaux d'alarme tel que détresse respiratoire, polypnée... conduisent à l'hospitalisation.

Le traitement reste essentiellement symptomatique : la kinésithérapie respiratoire reste le traitement numéro un associé à l'hydratation, l'humidification. L'utilisation d'un aérosol à des fins d'humidification est de pratique courante lorsque l'on veut améliorer la clairance ciliaire des bronches. Plusieurs études ont montré l'utilité des bronchodilatateurs en aérosol, des corticoïdes inhalés et de molécules antivirales en aérosol pour les formes graves de bronchiolites. Les prescriptions d'aérosols sont de plus en plus fréquentes. Les explications ou conseils que l'on apporte à la famille conditionnent l'efficacité du traitement et peuvent permettre une évolution favorable de la maladie.

De nouvelles thérapeutiques ont obtenu des résultats encourageants : la ribavirine, les immunoglobulines. L'immunoprophylaxie passive paraît l'approche la plus prometteuse pour la prévention des infections sévères à VRS chez les sujets à risque. Toutefois la meilleure compréhension des réponses immunitaires de l'hôte permet d'espérer une vaccination efficace dans un avenir proche. En attendant les vaccins sont toujours en recherche.

Mots clés

Bronchiolite – Virus Respiratoire Syncytial
Vaccination – Prophylaxie – Aérosolthérapie