

---

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 24

THESE  
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat  
Mention D.E.S. de Pédiatrie

PAR  
ZANNETTI Léa  
Née le 06 juin 1991 à Laxou (54)

ETUDE DESCRIPTIVE DE L'INCIDENCE DES HOSPITALISATIONS POUR  
BRONCHIOLITE DANS UNE POPULATION DE NOUVEAUX NES ET NOURRISSONS  
A RISQUE

Président de thèse : Professeur KUHN Pierre  
Directrice de thèse : Docteur LANGLET-MUTEAU Claire



**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition DECEMBRE 2019  
Année universitaire 2019-2020

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
M. GAUTIER Christophe



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak  
DOLLFUS Héliène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameledine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésio- logie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JÄULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 <b>Cancérologie ; Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

(1) En surmombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surmombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surmombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

---

---

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

---

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

---

MO128	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LCRENZO Mathieu		

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRp6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)**
  - BELLOCCO Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
  - CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
  - MULLER André (Thérapeutique)
- o **pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)**
  - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jear-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18  
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09  
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97  
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03  
 GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95  
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98  
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11  
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11  
 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11  
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11  
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

### Légende des adresses :

**FA** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

**G1 - PROFESSEURS HONORAIRES**

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94  
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18  
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04  
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17  
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19  
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02  
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
 BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18  
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18  
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98  
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19  
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16  
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09  
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97  
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03  
 GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18  
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18  
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09  
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11  
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18  
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95  
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98  
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18  
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11  
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19  
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16  
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19  
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93  
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11  
 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09  
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09  
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11  
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18  
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95  
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87  
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09  
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11  
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

**Légende des adresses :**

**FA** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :**

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
 DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury :

J'ai conscience de la chance de n'avoir dans mon jury que des professionnels avec qui j'ai travaillé, et qui ont ainsi pu juger mon travail en tant qu'interne de pédiatrie. Vous allez maintenant juger de mon travail de thèse, qui j'espère sera à la hauteur de vos attentes.

D'abord à ma directrice de thèse, Dr Claire LANGLET-MUTEAU. Merci de m'avoir proposé ce travail et d'avoir accepté de le diriger. Merci aussi mille fois pour ton aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse, pour ta réactivité, tes conseils, ton respect, pour les heures de relecture, d'avoir éteint le chauffage et ouvert la fenêtre pour lutter contre mes coups de chaud. Et enfin, merci pour ta formation pendant ces 6 mois de réanimation néonatale et ton extrême gentillesse ; c'était une chance immense d'avoir pu travailler sous ton aile.

Au Professeure Sylvie ROSSIGNOL. J'ai eu la chance de t'avoir comme directrice de mémoire il y a presque un an, j'ai maintenant le privilège de t'avoir comme membre de mon Jury. Tu as été soutenance tout au long de mon parcours, de mon stage en HDJ, au mémoire, en passant par Haguenau et pour cette dernière ligne droite qu'est la thèse. J'ai eu de la chance de rencontrer une professionnelle comme toi dans mon parcours. Merci pour tout ça.

Au Professeur Pierre KUHN. Vous me faites l'honneur de présider ce jury, et je vous en remercie. Merci également pour votre accompagnement pendant ces 6 derniers mois dans votre service, l'humanité dans vos prises en charge et votre vision éthique que vous nous avez transmis. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Au Professeur Vincent LAUGEL. Je vous remercie d'avoir accepté si chaleureusement de participer à mon jury de thèse. Vous avez depuis mes débuts d'internat compris mon projet professionnel et je vous remercie d'avoir accepté de me soutenir dans le choix de mes stages. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Docteur Laurent BONNEMAINS. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, qui je le crois - je l'espère - vous intéressera et attisera votre curiosité médicale que vous ai toujours connue. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance.

### Aux professionnels qui ont marqué mon parcours :

A l'équipe médicale et paramédicale du service de Réanimation Néonatale de Haute-pierre, pour ces 6 derniers mois au CHU de mon cursus d'interne. Pour votre formation, votre professionnalisme et votre humanité. Pour les discussions et confidences sous lampe chauffante.

A Mathilde et Audrey, mes deux chefs de clinique préférée. Vous êtes des exemples de jeunes mamans, toujours fraîches et disponibles malgré les heures de sommeil en moins. Alors merci pour votre bienveillance extrême pendant ces 6 mois de stage, pour votre patience, votre accompagnement dans le début ma grossesse, les discussions mode/déco/puériculture et les pauses café/bonbon/chocolat !

A l'équipe des urgences pédiatriques, Mina et toutes les autres, pour les discussions et papouilles de 3h du matin. A Dimiter et Caroline, pour m'avoir redonné foi en la pédiatrie à un moment où j'en avais le plus besoin. Et à la Réanimation Pédiatrie, pour toutes ces gardes chez vous pendant un an, où j'ai tellement appris !

Parce qu'elles sont souvent oubliées (à tort !) merci aux secrétaires avec qui j'ai partagé de très bons moments. Je pense bien évidemment à Amandine et Caro de Néonat, et Caro et Laurianne de Pédiatrie 1.

Et enfin à l'équipe de PMI avec qui je travaille actuellement, Mélanie, Marie et l'équipe paramédicale: merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre bienveillance. J'espère que ma petite contribution d'interne de pédiatrie vous restera utile. A très bientôt !

### A ma famille :

D'abord à mes parents. Merci de n'avoir jamais douté, de la première année à ce jour. Vous avez une croyance aveugle en mes capacités, je devrais m'en inspirer un peu plus. Papa, je ne sais pas si tu te souviens de ta promesse faite il a 10 ans, mais moi oui ... Mon piano à queue va-t-il m'attendre sur le pas de la porte en rentrant .. ?

A ma sœur, mon soutien absolu. Ma dictatrice aux mots justes. Merci d'être ce que tu es, tout simplement.

A mon beau-frère. Le seul de l'univers à accepter chez lui pendant des semaines sa belle-sœur, sans rechigner, pour ses stages d'externe.

A mes neveux. Promis je resterai votre pâtissière particulière, même si je deviens Docteur des Enfants.

A mon frère. Mon infirmier préféré, que notre complicité qui grandit d'année en année continue de croître. Je te souhaite le meilleur avec Kris. Vous êtes beaux tous les deux, prenez soin de vous.

Aux Guillotin et Ottaviani, toute une famille d'adoption. Des grands-parents comme j'aurai voulu en avoir. C'est un vrai bonheur de faire partie de vos vies.

Au « PK », qui font partie de ma vie depuis toujours. Avec une pensée pour ma petite Salomé que j'ai vue grandir : je te souhaite qu'un jour toi aussi, tu liras le serment d'Hippocrate devant toutes les personnes qui te sont chères.

### A mes amis :

A mes « bébés ». Bientôt 10 ans qu'on se connaît ! Loin des yeux mais tellement prêt du cœur ! Avec vous, c'est l'entière vérité, le vrai, le cru, le beau, le laid. C'est tout, et c'est pour ça que vous aimez. Spéciale cassededi à toi, Ma Mie : si un jour on m'avait dit que je ne serai pas là à ta thèse, et inversement, je n'y aurai jamais cru... C'était sans compter l'océan atlantique qui nous sépare, et le petit Alien qui a élu domicile au sein de mon ventre ... Mais le hasard fait bien les choses puisque nous passons notre soutenance toute les deux la même semaine, c'est forcément un signe !

A mes Zouz, de Lille, de Nantes et de Strasbourg. Toutes tellement différentes, et tellement complémentaires. Vous êtes de vrais soleils, de loin comme de près ! Vivement Avril !

A la team « Grosses Dondons », ou une « drôle histoire d'épidémie de grossesse ». On s'est rencontré dans le froid Colmarien il y a presque 3 ans. Je vous vois aujourd'hui vous épanouir chaque jour un peu plus dans votre rôle de maman. N'oubliez jamais une chose : you're doing a great job ! A nos futures soirées parc/vin rouge .. !

A mon petit Chat, mon chaton, ma copine de dispo, ma pédiatre préférée, ma buveuse de coca zéro. A notre semestre aux Nounous, aux fous rires, aux pauses clopes, à la bonne bouffe autour de laquelle on se retrouve toujours. Merci pour ton franc parlé et ton entière vérité.

Aux Nancéens. Les « pots de mon mecs », devenu des amis à part entière. Au futurs tontons et tatas gâteaux, au futur parrain, et aux futurs beaux-parents de D'jack ...

A mes dog-sitter préférés, Nico et Clara, Nico et Adela, pour les nombreux gardiennages de Néo pendant cet internat ! Merci pour tous ces bons moments et ceux à venir !

A tous mes co-internes de pédiatrie, de ma promo et des autres. Un énorme MERCI pour le soutien dont vous avez fait preuve cet automne. Avec un énorme coup de cœur pour ma Margaux, la sportive de l'extrême, la gentillesse incarnée ; tu es le genre de personne qui redonne fois en l'humanité (au moins oui !). Reviens nous vite !

Pour finir, à Lui, évidemment. Merci d'être là, tout simplement. Ces dernières semaines ont été compliquées pour toi, mais tu es resté toujours aimant, souriant, aidant et motivant. Tu es un véritable soutien, un partenaire de vie extraordinaire, un amoureux attentionné et un futur papa déjà parfait. Il n'y a pas assez de mot pour te dire combien tu comptes pour moi. Alors merci. Peu importe finalement où la vie nous mènera dans nos aventures de jeunes parents, à Nancy, Brest ou Caen, pourvu que ça soit ensemble.

Et à Lui aussi. La petite surprise de fin d'internat. Et la meilleure des motivations. J'ai tellement hâte de te rencontrer et de voir la personne que tu vas devenir.

## ABREVIATIONS

AAP : American Academy of Pediatrics

AG : âge gestationnel

AMM : autorisation de mise sur le marché

BAN : bronchiolite aigue du nourrisson

DBP : Dysplasie bronchopulmonaire

HAS : Haute Autorité de Santé

IRB : infection respiratoire basse

LHD : lunettes haut débit

LS : lunettes simples

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

SA : semaine d'aménorrhée

SA+j : semaine d'aménorrhée + jours

SFC : Société Française de Cardiologie

SFN : Société Française de Néonatalogie

SFP : Société Française de Pédiatrie

VRS : virus respiratoire syncitial

VNI : ventilation non invasive

VI : ventilation invasive

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>23</b>
<b>2</b>	<b>Bronchiolite aigue du nourrisson .....</b>	<b>24</b>
2.1	Epidémiologie.....	24
2.2	Clinique et physiopathologie.....	26
2.3	Traitement .....	28
2.4	Facteurs de risque de bronchiolite sévère et d’hospitalisation .....	29
2.5	Prévention de la BAN.....	30
2.5.1	Mesures générales .....	30
2.5.2	Immunoprophylaxie par le Palivizumab (Synagis®).....	31
<b>3</b>	<b>Palivizumab (Synagis®) et recommandations.....</b>	<b>32</b>
3.1	Autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	32
3.2	Comité de Transparence de la HAS .....	33
3.3	Filiale de cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie .....	33
3.4	Société Française de Néonatalogie .....	34
3.5	Pratiques du service de néonatalogie au CHU de Strasbourg.....	35
3.6	Société Américaine de Pédiatrie.....	36
<b>4</b>	<b>Matériel et méthode .....</b>	<b>37</b>
4.1	Design de l’étude.....	37
4.2	Population de patients.....	37
4.3	Définitions.....	38
4.4	Inclusions et exclusions.....	39
4.5	Données collectées.....	40
4.6	Description des analyses statistiques .....	41
<b>5</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>42</b>
5.1	Incidence des hospitalisations.....	42
5.2	Description de notre population .....	44
5.2.1	Données générales .....	44
5.2.2	Résultats concernant les hospitalisations .....	46
5.2.3	Résultats concernant les indications de Synagis® et l’observance du traitement .....	47
5.3	Analyses statistiques inférentielles .....	49
5.3.1	Comparaison des variables selon le statut VRS.....	49
5.3.2	Comparaison des variables selon l’âge gestationnel.....	49
5.3.3	Recherche de facteurs de risque de positivité du VRS en analyse multivariée.....	50
<b>6</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>50</b>
6.1	Intérêt de l’étude .....	50
6.1.1	Evaluation des pratiques.....	50

6.1.2	Confrontation de nos résultats aux données de la littérature .....	51
6.1.3	Une mauvaise observance du traitement par Synagis® .....	53
6.1.4	Une prophylaxie insuffisante ?.....	54
6.1.5	Harmonisation des pratiques en Alsace.....	56
<b>6.2</b>	<b>Limites de l'étude .....</b>	<b>57</b>
<b>6.3</b>	<b>Bronchiolite et morbidité à long terme.....</b>	<b>59</b>
<b>6.4</b>	<b>Vers une réduction des indications Synagis® dans le monde .....</b>	<b>60</b>
<b>6.5</b>	<b>Perspectives en matière de lutte contre le VRS.....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>65</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>68</b>
	<i>Annexe 1 : Recommandations Synagis® de la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie</i>	
	<i>Annexe 2 : Courbe Audipog – Poids des garçons</i>	
	<i>Annexe 3 : Courbe Audipog – Poids des filles</i>	
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>72</b>

## Table des illustrations

### Figures :

<u>Figure 1</u> : Proportion de passages pour bronchiolite parmi les passages aux urgences en métropole chez les enfants de moins de 2 ans. 2016-2019 .....	24
<u>Figure 2</u> : Représentation du Virus Respiratoire Syncytial.....	27
<u>Figure 3</u> : Flow-chart.....	40
<u>Figure 4</u> : Répartition des recherches microbiologiques chez les patients du groupe non-VRS.....	43
<u>Figure 5</u> : Proportion des différents micro-organismes retrouvées chez les patients du groupe « non-VRS » .....	43
<u>Figure 6</u> : Répartition des patients par mois de naissance.....	45
<u>Figure 7</u> : Prophylaxie débutée et complète chez les patients ayant une indication de Synagis® selon les pratiques de Strasbourg.....	48
<u>Figure 8</u> : Outil de notation des facteurs de risque (Etude Blanken et al.) .....	63
<u>Figure 9</u> : Interprétation du score de risque et des caractéristiques des groupes à risque (Etude Blanken et al.) .....	64

### Tableaux :

<u>Tableau 1</u> : Tableau récapitulatif des différentes indications du Palivizumab selon les références.....	37
<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques générales de l'effectif total et des sous-groupes.....	44
<u>Tableau 3</u> : Répartition des facteurs de risque de l'effectif total et des sous-groupes.....	46
<u>Tableau 4</u> : Résultats concernant les données d'hospitalisation et de ventilation de l'effectif total et des sous-groupes.....	47
<u>Tableau 5</u> : Durée moyenne de ventilation pour chaque type de ventilation dans l'effectif total.....	47

# 1 Introduction

La bronchiolite aiguë du nourrisson (BAN) est l'une des pathologies infectieuses les plus fréquentes en pédiatrie. Elle est responsable d'une grande proportion des hospitalisations au cours de la période hivernale chez les enfants de moins de deux ans.

Découvert en 1956, le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) est le micro-organisme le plus souvent retrouvé à travers le monde (1), notamment dans les cas de bronchiolites sévères. Les facteurs de risque de BAN sont bien connus, parmi lesquels on retrouve la prématurité, la dysplasie bronchopulmonaire ou encore certaines cardiopathies hémodynamiquement significatives.

Tout comme il n'existe pas de traitement spécifique, aucun vaccin n'est actuellement disponible pour protéger efficacement du VRS. Cependant, des mesures de préventions existent, qu'elles soient collectives ou individuelles, comme l'immunoprophylaxie par le Palivizumab, ou Synagis®. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ayant prouvé son efficacité pour limiter les infections et les hospitalisations pour bronchiolite à VRS dans une population à risque. Son coût, non négligeable, fait de lui un traitement controversé et ses indications sont variables selon les références.

Nos pratiques en néonatalogie à l'hôpital de Hautepierre concernant la prescription de Synagis® sont encore différentes des recommandations officielles, notamment de celles de la Société Française de Néonatalogie (SFN). Nous avons voulu savoir grâce à cette étude si cette différence de prise en charge pouvait avoir un impact dans notre population d'enfants à risque.

L'objectif principal de notre étude est donc de décrire l'incidence des hospitalisations pour bronchiolite chez des nouveaux nés et nourrissons présentant des facteurs de risque de bronchiolite sévère au cours des 4 dernières saisons hivernales, et particulièrement concernant celle à VRS.

Les objectifs secondaires sont :

- d'analyser l'observance du traitement par Synagis® ;
- d'évaluer le taux d'hospitalisation pour bronchiolites à VRS chez les patients ayant bénéficié du traitement ;

- de comparer nos pratiques aux recommandations de la Société Française de Néonatalogie afin de comprendre les déterminants de la non-prescription du Palivizumab dans notre population.

## 2 Bronchiolite aigue du nourrisson

### 2.1 Epidémiologie

La BAN est une pathologie infectieuse pulmonaire très fréquente chez le nourrisson (enfant de moins de 24 mois). Il s'agit d'une infection virale très contagieuse et saisonnière (octobre à février/mars). La reprise de la collectivité signe chaque année le retour de l'épidémie, constituant un véritable problème de santé publique. En France, on estime qu'environ 30% des nourrissons sont concernés tous les ans par cette maladie, avec une nécessité de consultation en médecine libérale ou aux urgences pédiatriques (2).

A titre d'exemple récent, Santé Publique France a relevé dans son bilan de surveillance 2018-19 que 13% (n=63 616) des passages totaux aux urgences chez les enfants de moins de 2 ans concernaient la bronchiolite toutes causes confondues (avec un pic de plus de 20 % fin novembre (voir Figure 1)) (3). Parmi des 63 616 passages, 36 % (n=23 147) ont nécessité une hospitalisation.

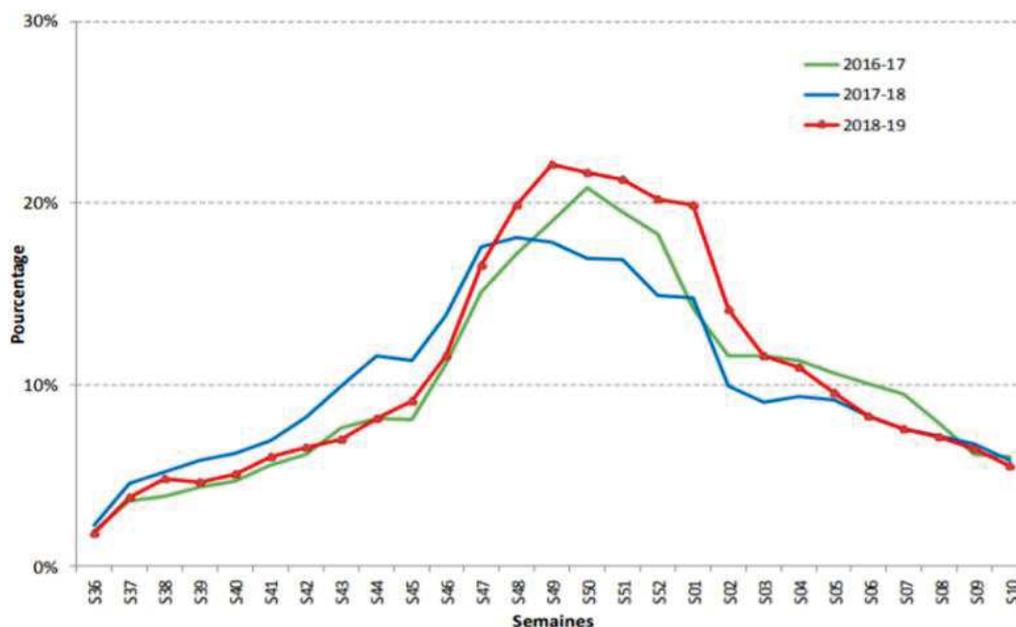


Figure 1: Proportion de passages pour bronchiolite parmi les passages aux urgences en métropole chez les enfants de moins de 2 ans. 2016-2019

Dans le monde, on estime selon les études qu'entre 20 et 30% des hospitalisations hivernales sont liés à la bronchiolite, toutes causes confondues (1,4–6).

Concernant les bronchiolites à VRS, plusieurs études internationales ont été réalisées. Une méta-analyse a révélé qu'en 2005, 33,8 millions de nouveaux épisodes d'infections respiratoires basses (IRB) à VRS ont été diagnostiqués chez les enfants de moins de 5 ans dans le monde (représentant 22% des IRB en général), avec au moins 3,4 millions d'épisodes de bronchiolites sévères nécessitant une hospitalisation (7). Les auteurs estiment également un nombre de décès secondaire à une IRB à VRS chez des enfants de moins de 5 ans allant de 66 000 à 199 000 par an, avec 99% de ces décès ayant lieu dans les pays en voies de développement, et majoritairement chez des enfants de moins de 2 ans. Plus récemment, Barr and al. ont estimé à 33,1 millions le nombre d'IRB dues à VRS en 2015 dans le monde, dont 3,2 millions d'hospitalisations et 59600 décès à l'hôpital chez les enfants de moins de 5 ans (8). Aux USA, le VRS est également la cause principale d'hospitalisation chez les enfants de moins de 1 an, avec environ 90 000 hospitalisations et 4 500 décès par an chez les enfants de moins de 5 ans (9). D'autres estiment que 1 à 3% des enfants sont hospitalisés chaque année pour une infection à VRS dans les pays développés (1).

Les coûts concernant la prise en charge des BAN à VRS sont probablement sous-estimés. En effet, il s'agit principalement d'études rétrospectives prenant en compte uniquement les consultations d'urgences à l'hôpital et les hospitalisations pour lesquelles un VRS a été retrouvé. Or, la recherche du micro-organisme n'est pas faite de façon systématique puisqu'elle est non recommandée dans la plupart des pays. Cependant, aux USA les coûts s'élèveraient à 500 millions de \$ par an (10), voire 600 à 750 millions (4) selon les études. En Angleterre, le coût des infections à VRS chez les enfants de moins de 5 ans a été estimé à près de 50 millions de £ annuellement, avec environ 37 millions de £ attribués aux enfants hospitalisés (8). Très peu d'études françaises sont disponibles. Une récente étude de cohorte rétrospective de 2018, réalisée aux Hôpitaux Civils de Lyon, a estimé le coût annuel des hospitalisations pour bronchiolite à VRS à 365 000€, dont 108 673€ (environ 30%) assignés aux enfants anciens prématurés et 231 959€ aux enfants nés pendant la saison VRS (soit environ 63%) (11). Le coût

moyen d'hospitalisation par enfant était de 3973€ avec un coût moyen plus élevé chez les anciens prématurés comparé à celui des enfants nés à terme.

Il est donc évident que la prévention des bronchiolites, et à fortiori des bronchiolites à VRS, doit être une priorité de santé publique, d'autant plus qu'aucune stratégie de vaccination n'est encore disponible.

## 2.2 Clinique et physiopathologie

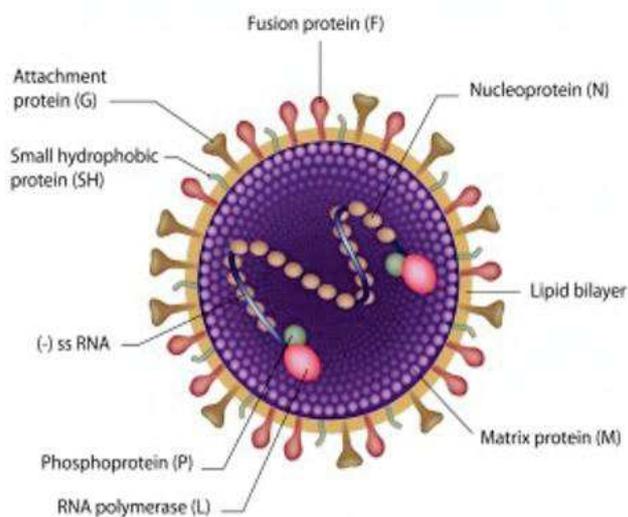
La BAN est une bronchopathie obstructive, définie classiquement par un épisode de dyspnée expiratoire, survenant en période épidémique chez un enfant de moins de 2 ans, majoritairement au décours immédiat (48 à 72 heures) d'une rhinopharyngite peu ou pas fébrile. Il s'agit d'une dyspnée obstructive associant une toux à des signes de détresse respiratoire variables (polypnée, tirage intercostal, balancement thoraco-abdominal, distension thoracique) et à l'auscultation des sibilants et/ou des sous-crépitants à prédominance expiratoire, voire un wheezing (2,12).

Les principales complications de BAN sont la déshydratation sur difficultés alimentaires, l'atélectasie pulmonaire, la surinfection bactérienne pulmonaire, l'insuffisance respiratoire sévère avec apnées et arrêt cardiaque hypoxique. La gravité de la pathologie dépend du terrain de l'enfant et de la sévérité clinique (2). Plus récemment, certaines études retrouvent des complications à long terme à type de manifestations allergiques, d'asthme ou d'anomalies prolongées de la fonction respiratoire (8,12,13). Le décès intervient entre 0,005 % et 0,2 % pour l'ensemble des bronchiolites à VRS et peut atteindre 1 à 3% pour celles nécessitant une hospitalisation dans les pays développés (12,14).

Le diagnostic de BAN est clinique. Un bilan sanguin et une radiographie thoracique n'ont d'intérêt que pour évaluer la gravité de la pathologie et rechercher des complications. Par ailleurs, la recherche du micro-organisme responsable dans les sécrétions rhinopharyngées n'est pas indiquée de façon systématique. En effet, la Société Française de Pédiatrie (SFP), tout comme l'Institut National de Santé et de Soins de Santé (NICE) ou l'Académie

Américaine de Pédiatrie (AAP) ne recommandent pas de recherche virale de routine (2,8,15,16). Son intérêt est purement épidémiologique (17).

La BAN est une infection virale très contagieuse. La contamination est interhumaine, avec une transmission virale directe ou indirecte. L'incubation est de 2 à 8 jours (2). La multiplication virale débute dans les cellules des voies aériennes supérieures (responsable de la rhinopharyngite initiale) avant de migrer et de se multiplier dans les cellules épithéliales des bronchioles. D'un point de vue microscopique, on observe une nécrose des cellules cylindriques ciliées et la formation d'un infiltrat péri-bronchiolaire (fait de lymphocytes, de macrophages et des cellules plasmiques) responsable d'une infiltration œdémateuse de la sous-muqueuse et du tissu interstitiel, d'une hypersécrétion de mucus et d'une desquamation de débris cellulaires (12). La dyspnée est donc secondaire à l'obstruction des voies aériennes inférieures, à la fois endoluminale par bouchon muqueux, et murale par une inflammation pariétale (2). En plus du rôle direct du virus sur l'épithélium respiratoire, d'autres facteurs physiopathologiques rentrent en jeu, comme l'immaturation du poumon du nourrisson et certains mécanismes immunopathologiques complexes (rôle des anticorps IgE, réponse CD4+ Th2, ...) (12). L'élimination spontanée du virus se fait en quelques jours voire quelques semaines.



*Figure 2: Représentation du Virus Respiratoire Syncytial*

Le principal agent infectieux de la BAN est le Virus Respiratoire Syncytial (VRS), retrouvé dans 60% et 90% des cas selon les études. Il a été découvert pour la 1ère fois en 1956 (1,18). Il existe plusieurs génotypes de VRS A ou B qui circulent au cours des épidémies (12). Il s'agit d'un virus saisonnier (période hivernale), ubiquitaire, qui infecte principalement les enfants de moins de 2

ans (8) et qui est responsable d'une grande variabilité de pathologie respiratoire. L'immunité anti-VRS

n'est jamais vraiment complète et les réinfections sont fréquentes chez les jeunes enfants. Le VRS a également la particularité de pouvoir infecter un enfant porteur d'anticorps maternels (12).

Parmi les autres virus identifiés responsable de BAN, on retrouve notamment le virus parainfluenzae (5 à 20% des cas selon les études), le métapneumovirus, le rhinovirus, l'adénovirus et l'entérovirus (entre 5 à 10% selon les études pour ces derniers) (2,12,19).

## 2.3 Traitement

Le traitement de la BAN est avant tout symptomatique. La HAS a émis des recommandations de prise en charge de la BAN en 2000 (19) en insistant sur la désobstruction rhinopharyngée (DRP), l'installation de l'enfant en position proclive dorsale 30° (avec la tête en légère extension), le fractionnement de l'alimentation et éventuellement un épaississement des biberons. Pour les cas nécessitant une hospitalisation, et selon l'état clinique du patient, il peut être nécessaire de mettre en place une oxygénothérapie, une ventilation invasive ou non invasive, une nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou une hydratation par voie intraveineuse.

La place de la kinésithérapie respiratoire dans la prise en charge de la BAN fait grand débat en France, et ne fait pas consensus dans le reste du monde, puisque seule la Belgique y a également recours. Aucune étude n'a prouvé de réelle efficacité, et certaines recommandent même de ne plus prescrire la kinésithérapie respiratoire de façon systématique (20). Par ailleurs, la HAS a édité très récemment (novembre 2019) de nouvelles recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge du 1<sup>er</sup> épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois (17). Une centaine de recommandations ont été actualisées, notamment concernant des critères d'évaluation et d'orientation de prise en charge. Surtout, la kinésithérapie respiratoire traditionnelle de désencombrement bronchique est maintenant contre-indiquée chez ces patients, que ce soit en hospitalisation ou en ambulatoire, n'ayant pas fait la preuve de son efficacité. Elle est cependant à discuter chez l'enfant avec comorbidité (pathologie respiratoire chronique, pathologie neuromusculaire).

Il n'existe pas de traitement spécifique de la bronchiolite. La Ribavirine, antiviral utilisé par certaines équipes, n'a en réalité montré aucune efficacité dans le traitement de la bronchiolite à VRS, ce que confirme une revue Cochrane de 2004 (21). Les antibiotiques ne sont indiqués qu'en cas de surinfection avérée. Les bronchodilatateurs, corticostéroïdes, aérosols d'adrénaline, antitussifs, mucolytiques ou encore nébulisations de sérum salé hypertonique n'ont pas d'indication et n'ont montré aucun effet bénéfique (8,19), tout comme le citrate de caféine pour lutter contre les apnées dans le contexte de BAN (17).

## 2.4 Facteurs de risque de bronchiolite sévère et d'hospitalisation

Il existe plusieurs facteurs de risque d'hospitalisation pour BAN : les facteurs liés à l'enfant, ceux liés à l'environnement et potentiellement ceux liés au virus. Il n'existe cependant pas de consensus sur la définition d'enfant à risque. Concernant ceux liés au terrain de l'enfant, on retrouve dans la littérature l'ensemble des facteurs suivants (1,2,17,22) :

- La prématurité <35 SA ;
- Le petit âge chronologique, principalement l'enfant de moins de 2 mois (en tenant compte de l'âge corrigé), et particulièrement les moins de 6 semaines ;
- La présence de comorbidités (dysplasie broncho-pulmonaire, cardiopathie congénitale sous-jacente avec retentissement hémodynamique ou non (23), Trisomie 21, pathologie neuromusculaire, polyhandicap, déficit immunitaire) (5,8) ;
- La naissance de l'enfant dans la période d'épidémie à VRS (8) ;
- La présence d'un terrain atopique familial (6,23).

D'autres facteurs sont plus controversés, comme le petit poids pour l'âge gestationnel (AG) et le sexe masculin (1,8). Le petit poids pour l'AG a par ailleurs été retrouvé comme facteur de risque de décès par bronchiolite à VRS (4). Pour certains auteurs, il existerait probablement un lien entre la gravité de

la bronchiolite à VRS et certaine prédisposition génétique (déséquilibre Th1-Th2, polymorphisme des gènes codant pour le surfactant, l'interleukine 8, l'interleukine 4, ...) (12).

Les facteurs de risque liés à l'environnement sont plus consensuels (1,6,8,12,17). On retrouve notamment le tabagisme passif, le tabagisme pendant la grossesse, l'absence d'allaitement maternel, voire la réduction de la durée d'allaitement (1,6), le jeune âge maternel (<25 ans (23)), la présence d'une fratrie (d'âge préscolaire et scolaire (1)), un mode de garde en collectivité, la pollution atmosphérique ou l'habitation en zone péri-urbaine (8) et un bas niveau socio-économique.

Enfin, concernant les facteurs liés au virus, une idée, restant encore controversée, propose qu'il pourrait exister un lien entre un génotype donné du virus (notamment pour le VRS) et la gravité de la maladie (12).

## 2.5 Prévention de la BAN

### 2.5.1 Mesures générales

Les objectifs de la prévention sont de réduire l'incidence de la bronchiolite, de différer un maximum l'âge d'un premier épisode et d'éviter la dissémination de l'affection, permettant ainsi de limiter le risque infectieux chez les enfants à risque. Elle passe par l'éducation des parents et du grand public aux moyens de prévention simples comme l'hygiène de base (le lavage des mains au savon et à la solution hydroalcoolique, la décontamination des objets et des surfaces en collectivité) et l'éviction des facteurs favorisants (tabagisme passif, éviction du contact avec un enfant contagieux, éviction des lieux à promiscuité élevée, éviction de la collectivité pour les patients à risque - notamment en période épidémique et le premier hivers) (2,8,17). De plus, la vaccination contre les autres infections respiratoires (coqueluche, grippe) se doit d'être complète.

### 2.5.2 Immunoprophylaxie par le Palivizumab (Synagis®)

Il n'existe à ce jour aucun vaccin pour prévenir de l'infection à VRS, mais un traitement spécifique, appelé Palivizumab (Synagis®), est prescrit dans certaines conditions.

Historiquement, un premier traitement par immunoglobulines anti-VRS était en cours d'évaluation en 1996. Il permettait une diminution de 41% des hospitalisations pour les enfants prématurés et broncho-dysplasiques. Devant la découverte de nombreux effets secondaires, et notamment de plusieurs décès imputables au traitement, il a rapidement été interdit (1).

Le Palivizumab, ou Synagis®, a pris le relais à partir de 1998 et a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France et en Europe en 1999 suite à l'étude nord-américaine IMPACT (24). Il s'agit d'une étude randomisée (Synagis® vs Placebo) en double aveugle, multicentrique, internationale, conduite auprès de 1502 enfants. Elle a montré une réduction de 55% des hospitalisations pour bronchiolite à VRS dans le groupe Synagis®, allant jusqu'à 78% pour les prématurés de moins de 35 SA ne présentant pas de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) et jusqu'à 39% pour ceux présentant une DBP. Elle mettait également en évidence une réduction de la durée d'hospitalisation, d'oxygénothérapie, ainsi qu'une diminution des admissions en réanimation ou en soins intensifs dans le groupe Synagis®. Ce traitement a ensuite bénéficié d'une extension de l'AMM en 2004 pour les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative suite à l'étude FELTES. Il s'agit ici d'une étude multicentrique internationale menée auprès de 1287 enfants venant confirmer l'efficacité du Palivizumab sur le nombre d'hospitalisation chez les enfants de moins de 2 ans porteurs d'une cardiopathie congénitale (25). Le traitement est considéré comme sûr et bien toléré, puisqu'aucun effet secondaire n'a été imputé au Palivizumab.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1K dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du VRS. Cet anticorps est composé de séquences d'anticorps humains (95 %) et murins (5 %). Il exerce une puissante activité neutralisante et d'inhibition de fusion des chaînes A et B du VRS (26).

Il devait être prescrit par un pédiatre hospitalier jusqu'en 2018, mais ce n'est plus une obligation, bien que cependant toujours recommandé. Sa posologie est de 15 mg/kg (0,15ml/kg), administrés une fois par mois à partir du début présumé de la saison épidémique et pendant toute la période à risque d'infections communautaires à VRS (26). Pour les enfants nés au cours de la saison épidémique, le traitement doit être débuté le plus rapidement possible (27). Le Palivizumab est présenté en solution injectable prête à l'emploi, administré par voie intramusculaire, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse selon les conditions habituelles d'asepsie. Si la posologie dépasse 1 ml, 2 injections sur 2 sites différents doivent être réalisées (26).

L'efficacité restant partielle, l'administration de Synagis® devra dans tous les cas s'associer systématiquement à des recommandations précises sur la prévention de la contamination par le VRS. Aucune adaptation du calendrier vaccinal n'est nécessaire chez les enfants recevant du Synagis® et la vaccination antigrippale (après l'âge de 6 mois) est à encourager pour ces patient ainsi que pour leur entourage familial (28).

Malgré tout, ce traitement reste controversé, principalement au vu de son prix non négligeable. Le coût annuel mondial du Palivizumab a été estimé en 2015 à 1.2 billion de \$ (27). En France, le prix est de 403,436 euros pour un flacon de 0,5 ml et de 669,926 euros pour un flacon de 1ml. Il est délivré par la pharmacie de l'hôpital pour les patients inscrits sur la liste de rétrocession. La prise en charge à 100 % par la sécurité sociale se fait dans les indications du comité de transparence de la HAS (voir partie Recommandation ci-dessous).

### **3 Palivizumab (Synagis®) et recommandations**

#### **3.1 Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Comme vu précédemment, l'AMM a été obtenu en 1999, avec une extension en 2004. Selon le laboratoire, le Palivizumab est donc indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS (26). Il s'agit des patients :

- nés <35 SA et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- de moins de 2 ans au début de l'épidémie et ayant nécessité un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- de moins de 2 ans au début de l'épidémie et atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (comme définie par la Société Française de Cardiologie).

### 3.2 Comité de Transparence de la HAS

Le comité de transparence de la HAS estime que la prescription de Palivizumab ne doit pas être considérée comme systématique mais doit résulter d'une analyse clinique au cas par cas. Il recommande que la décision de prescription soit prise après consultation des néonatalogistes ou des spécialistes qui suivent l'enfant (29). Il a cependant émis en 2007 des recommandations strictes concernant les indications de remboursement du Palivizumab. Il s'agit des patients :

- nés  $\leq 32$  SA, âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygénodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale ;
- les enfants de moins de 2 ans, répondant aux mêmes critères et ayant, en plus, nécessité un traitement pour DBP au cours des 6 derniers mois ;
- Enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société française de cardiologie.

### 3.3 Filiale de cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie

Concernant les indications pour les patients porteur de cardiopathie, la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie (SFC) a émis des recommandations en 2004 (30). Elle estime que la prescription de Palivizumab ne doit pas être considérée comme systématique chez les enfants atteints de cardiopathie « hémodynamiquement significative » mais que la décision du

traitement prophylactique doit être prise au cas par cas, après avis du cardiologue pédiatre qui a pris en charge l'enfant. Cependant, leurs recommandations concernant la prophylaxie par Synagis® s'appliquent aux patients suivant (le détail de ces recommandations sont à retrouver en Annexe 1):

- Enfant de moins de 1 an atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative non opérée, traitée de façon palliative ou partiellement réparée (cardiopathies donnant un shunt gauche droite exclusif avec débit pulmonaire élevé responsable d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire; cardiopathies donnant un shunt droite gauche avec débit pulmonaire diminué responsable de cyanose franche (saturation en oxygène transcutanée inférieure à 80 % au repos); cardiopathies avec shunts mixtes responsables de cyanose, d'insuffisance cardiaque et d'hypertension pulmonaire; cardiopathies valvulaires);
- Enfants à haut risque respiratoire en cas d'infection par le VRS: cardiopathie mal tolérée chez les nourrissons de moins de six mois au début de la période épidémique, insuffisance cardiaque persistante malgré le traitement médical, gêne respiratoire, hypotrophie, dilatation et hypertension artérielle pulmonaire importante, hypoxémie franche au repos;
- Enfant de moins de 1 an atteints de myocardiopathie responsable d'insuffisance cardiaque quel que soit le type (dilatée ou hypertrophique) et la cause (ischémique, métabolique, mécanique, génétique, infectieuse);
- Enfant de moins de 1 an atteints d'hypertension artérielle pulmonaire majeure quelle que soit sa cause (primitive ou secondaire);
- Enfant de moins de 1 an qui risque d'être hospitalisé pendant la saison épidémique pour intervention chirurgicale ou pour cathétérisme cardiaque;
- Enfants plus de 1 an: au cas par cas pour ceux atteints de cardiopathie complexe mal tolérée.

### 3.4 Société Française de Néonatalogie

Les dernières recommandations de la SFN datent de 2007 (28) et préconise une prophylaxie par Palivizumab chez les patients suivants :

- Nés <29SA et âgés de moins de 1 an au début de l'épidémie à VRS ;
- Nés ≥ 29SA et <32 et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie à VRS ;
- Enfants âgés de moins de 2 ans au début de l'épidémie et ayant reçu un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 mois précédant le début de l'épidémie d'infections à VRS (ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu type corticothérapie au long cours/bronchodilatateurs/diurétiques) ;
- Enfants âgés de moins de 2 ans au début d'épidémie à VRS et ayant une cardiopathie hémodynamiquement significative (selon la SFC).
- Enfants âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie et présentant une des pathologies suivantes : mucoviscidose ; malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, des poumons ou de la cage thoracique ; pathologie pulmonaire interstitielle chronique ; pathologie neuromusculaire ; anomalie acquise ou congénitale de l'immunité.

### 3.5 Pratiques du service de néonatalogie au CHU de Strasbourg

A l'hôpital de Hautepierre, bien que nos indications suivent celles de la SFC, elles diffèrent cependant légèrement par rapport à celle de la SFN, et nos indications de Synagis® concernent les patients suivants :

- Nés <29SA et âgés de moins de 1 an au début de l'épidémie à VRS ;
- Nés ≥ 29SA et <32, âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie à VRS et ayant présenté une dysplasie bronchopulmonaire en période néonatale définie par une oxygénodépendance ( $FiO_2 > 21\%$ ) et/ou support ventilatoire à 28 jours de vie ;
- Enfants âgés de moins de 2 ans au début de l'épidémie et ayant reçu un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 mois précédant le début de l'épidémie d'infections à VRS (ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu type corticothérapie au long cours/bronchodilatateurs/diurétiques) ;
- Enfants âgés de moins de 2 ans au début d'épidémie à VRS et ayant une cardiopathie hémodynamiquement significative (selon les recommandations de la SFC).

- Enfants âgés de moins de 1 an au début de l'épidémie et présentant une pathologie sévère, au cas par cas (par exemple : mucoviscidose, amyotrophie spinale, hernie diaphragmatique, dilatation des bronches, atrésie des choanes, angiome sous glottique, laryngomalacie sévère, syndrome de Prader Willi, trachéotomie).

### 3.6 Société Américaine de Pédiatrie

La société américaine de pédiatrie (AAP), avec la participation du comité de maladies infectieuses, a réduit en 2014 ses indications concernant le Palivizumab. Elle recommande actuellement son utilisation chez les patients suivants (31):

- Nés <29SA et âgés de moins de 1 an au début de l'épidémie à VRS ;
- Nés  $\geq$  29SA et <32, âgés de moins de 1 an au début de l'épidémie à VRS et ayant présenté une dysplasie bronchopulmonaire en période néonatale définie par une oxygénodépendance ( $FiO_2 > 21\%$ ) à 28 jours de vie ;
- Enfants âgés de moins de 2 ans au début de l'épidémie et ayant reçu un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 mois précédant le début de l'épidémie d'infections à VRS (ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu type corticothérapie au long cours/bronchodilatateurs/diurétiques) ;
- Enfants âgés de moins de 1 an au début d'épidémie à VRS et ayant une cardiopathie hémodynamiquement significative comme défini par la Société Américaine de Cardiologie (32) ;
- Enfants âgés de moins de 1 an au début d'épidémie à VRS et ayant une anomalie pulmonaire anatomique ou une pathologie neuromusculaire ;
- Enfants âgés de moins de 2 ans au début d'épidémie à VRS immunodéprimés sévères.

L'ensemble de ces recommandations sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 1) :

**Tableau 1:** Tableau récapitulatif des différentes indications du Palivizumab selon les références. (Abréviations : AAM = autorisation de mise sur le marché ; HAS = Haute Autorité de Santé ; SFN = Société Française de Néonatalogie ; AAP : Société Américaine de Pédiatrie ; DBP = Dysplasie bronchopulmonaire ; O<sup>2</sup> = Oxygénothérapie ; J28 = 28<sup>e</sup> jour de vie)

Indication principale	AMM	HAS	SFN	Strasbourg	AAP
<b>Prématurité</b>	<35SA + <6 mois au début de l'épidémie	≤32SA + <6 mois au début de l'épidémie + O <sup>2</sup> à J28 de vie	<29SA + <12 mois au début de l'épidémie OU ≥ 29SA et <32SA + <6 mois au début de l'épidémie	<29SA + <12 mois au début de l'épidémie OU ≥ 29SA et <32SA + <6 mois + O <sup>2</sup> /support ventilatoire à J28 de vie	<29 + <12 mois au début de l'épidémie OU ≥ 29SA et <32SA + <12 mois + O <sup>2</sup> à J28 de vie
<b>Traitement pour DBP au cours des 6 derniers mois précédent l'épidémie</b>	<24 mois au début de l'épidémie	<24 mois au début de l'épidémie + <32SA + <6 mois au début de l'épidémie + O <sup>2</sup> à J28 de vie	<24 mois au début de l'épidémie	<24 mois au début de l'épidémie	<24 mois au début de l'épidémie
<b>Cardiopathies</b>	Recommandation Société Française de Cardiologie	Recommandation Société Française de Cardiologie	Recommandation Société Française de Cardiologie	Recommandation Société Française de Cardiologie	Recommandation Société Américaine de Cardiologie
<b>Autres pathologies</b>	X	X	<6 mois et pathologie sévère (Cf. partie recommandation de la SFN)	<12 mois et pathologie sévère (au cas par cas)	<12 mois + pathologie pulmonaire anatomique/ neuromusculaire OU <24mois immunodéprimés sévères

## 4 Matériel et méthode

### 4.1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective descriptive réalisée au CHU de Strasbourg sur une période de 4 ans.

### 4.2 Population de patients

Nous avons colligé l'ensemble des dossiers patients hospitalisés pour bronchiolite toutes causes confondues au CHU de Strasbourg au cours des 4 périodes suivantes : 01/09/2015 au 31/05/16, 01/09/2016 au 31/05/17, 01/09/2017 au 31/05/18 et 01/09/2018 au 31/05/19. Il s'agit en effet des saisons épidémiques à VRS élargies afin d'éviter d'omettre des patients. Les dossiers ont été retrouvés via le système de codage PMSI avec pour mots clés « Bronchiolite (aiguë), sans précision », « Bronchiolite aiguë due au virus respiratoire syncytial [VRS] », « Bronchiolite aiguë due à métapneumovirus humain » et « Bronchiolite aiguë due à d'autres micro-organismes précisés ».

### 4.3 Définitions

Devant le grand nombre de facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite retrouvé dans la littérature, nous nous sommes concentrés sur des facteurs de risque majeurs bien connus. Dans notre étude, les patients considérés comme « à risque » sont donc définis de la façon suivante :

- Nourrissons anciens prématurés nés avant 35 SA et de moins de 1 an au début de l'épidémie à VRS (1<sup>er</sup> octobre) ;
- Nourrissons porteurs d'une pathologie dite sévère et de moins de 1 an au début de l'épidémie à VRS ;
- Nourrissons présentant une dysplasie broncho-pulmonaire, de moins de 2 ans au début de l'épidémie à VRS et ayant bénéficié d'un traitement dans les 6 derniers mois ;
- Nourrissons présentant une cardiopathie hémodynamiquement significative et de moins de 2 ans au début de l'épidémie à VRS.

Les pathologies sévères sont généralement définies au cas par cas, mais il s'agit principalement de pathologies neuromusculaires graves (amyotrophie spinale notamment), de malformations des voies aériennes, pulmonaires et thoraciques, des patients porteurs de trachéotomie, de pathologie pulmonaire chronique sévère, de la mucoviscidose ou d'un déficit immunitaire (28).

La dysplasie bronchopulmonaire est définie selon Walsh par une oxygénodépendance et/ou par la présence d'un support ventilatoire au terme corrigé de 36 SA (33). Il s'agit là d'une définition physiologique, pouvant correspondre au stade de DBP sévère selon la définition de Jobe (34), anciennement nommée maladie pulmonaire chronique du nouveau-né. Cependant, la définition de la DBP n'est pas figée et est en train d'évoluer avec l'apparition et le développement de nouveaux modes ventilatoires.

Les cardiopathies hémodynamiquement significatives sont définies selon les recommandations de la Société Française de cardiologie (Cf chapitre Recommandations) (30).

Dans notre étude, le petit poids pour l'âge gestationnel est défini par un poids de naissance inférieur au 10<sup>e</sup> percentile selon les courbes Audipog en fonction du sexe (Courbes Audipog consultables en Annexe 2 et 3).

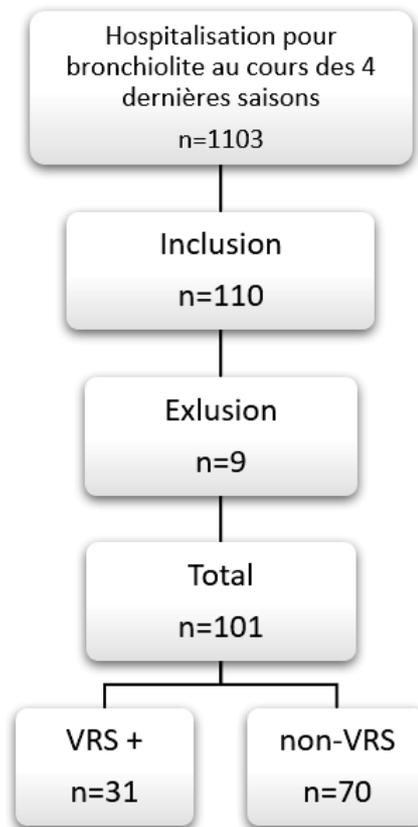
Enfin, la prophylaxie par Synagis® est considérée comme débutée si l'enfant a reçu au moins une dose, et comme complète s'il a reçu au moins 5 doses, ou autant de dose que de mois d'exposition au virus. Il nous arrive en effet de réaliser des injections jusqu'au mois de mars, voire avril, en fonction de l'épidémiologie du VRS chaque année.

#### 4.4 Inclusions et exclusions

Nous avons inclus l'ensemble des patients présentant au moins un des critères suivants :

- enfant né avant 35SA et ayant moins de 12 mois au début de l'épidémie à VRS (fixé au 1<sup>er</sup> octobre de chaque année)
- enfant de moins de 24 mois au début de l'épidémie VRS et présentant une dysplasie bronchopulmonaire ayant nécessité un traitement au cours des 6 derniers mois précédant l'épidémie (ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu type corticothérapie au long cours/bronchodilatateurs/diurétiques)
- nourrissons de moins de 24 mois présentant une cardiopathie hémodynamiquement significative selon les critères de la SFC
- nourrissons de moins de 12 mois présentant une pathologie sévère comme défini précédemment.

Nous avons exclu les patients ayant bénéficié d'une prise en charge à la naissance dans un autre centre hospitalier que Strasbourg. Les patients étaient ensuite séparés en deux groupes : le groupe « VRS + », rassemblant les enfants présentant une bronchiolite à VRS positif, et le groupe « non-VRS » rassemblant les autres patients (voir Figure 3).



*Figure 3: Flow-chart*

#### 4.5 Données collectées

Les données colligées pour chaque patient étaient des informations générales (la date de naissance, le sexe, le lieu de naissance, la notion d'un transfert dans un autre centre hospitalier avant un retour à domicile, le terme à la naissance, le poids et la taille de naissance, la présence d'un petit poids pour l'âge gestationnel), des informations concernant l'hospitalisation pour bronchiolite (l'âge à l'hospitalisation, la durée d'hospitalisation, le ou les services d'hospitalisation, la présence ou non d'une ventilation, la durée totale de ventilation, le ou les types de ventilation utilisés, la présence ou non d'une recherche de micro-organisme, le type de micro-organisme retrouvé le cas échéant) et des informations concernant les indications de Synagis® et l'observance du traitement (la présence d'indications de Synagis® selon les recommandations de la SFN et selon les pratiques de Haute-pierre, le nombre d'injection le cas échéant et la notion de prophylaxie complète ou incomplète).

## 4.6 Description des analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par le Dr François LEFEBVRE du pôle de santé publique du CHU de Strasbourg avec le logiciel R dans sa version 3.4.3 ainsi qu'avec tous les logiciels requis pour mener à bien les analyses. L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle.

L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque variable, les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles) ainsi que les paramètres de dispersion (variance, écart-type, étendue, écart interquartile). Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk et par des diagrammes quantiles-quantiles. Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon.

L'analyse inférentielle pour les variables qualitatives s'est faite soit avec un test du  $\chi^2$  soit avec un test exact de Fisher, selon les effectifs théoriques des tableaux croisés.

Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées soit par un test de Student (lorsque la variable d'intérêt était gaussienne), avec correction éventuelle pour tenir compte de l'hétérogénéité des variances (test de Welch), soit par un test non-paramétrique dans le cas contraire (test de Mann-Whitney-Wilcoxon). Pour les comparaisons entre plus de deux groupes, les analyses ont été faites soit par une analyse de la variance (cas gaussien) soit par son équivalent non-paramétrique, à savoir le test de Kruskal-Wallis (données non gaussiennes).

Une analyse multivariée a été réalisée avec l'ensemble des variables significatives lors de l'analyse univariée.

## 5 Résultats

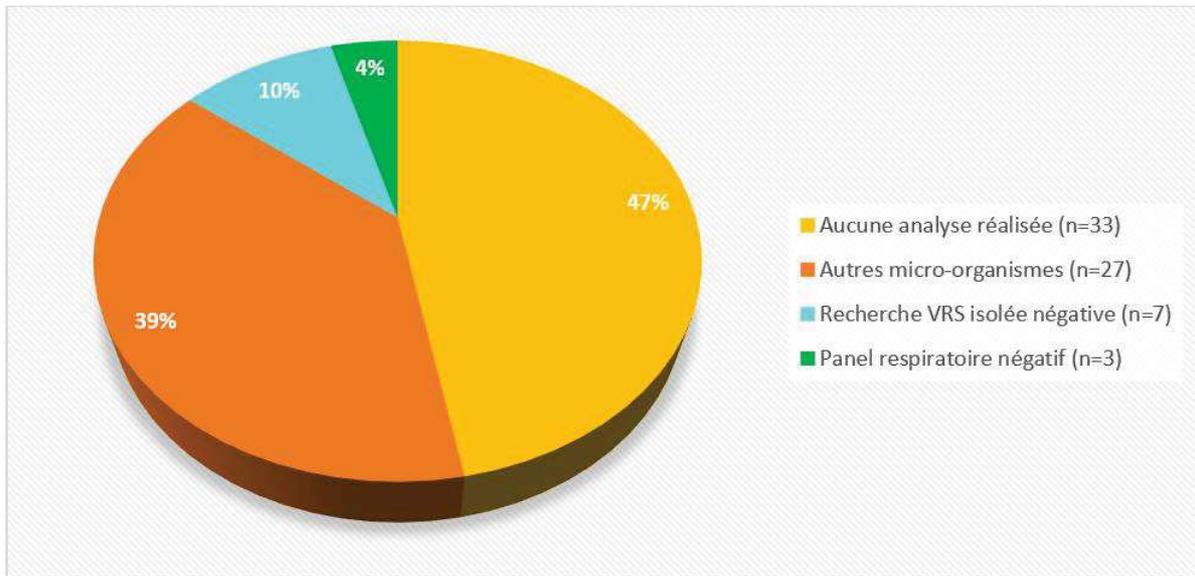
### 5.1 Incidence des hospitalisations

Sur les 1103 patients hospitalisés pour bronchiolite toutes causes confondues au cours des 4 dernières périodes hivernales, 9,1% des patients (n=101) présentent des facteurs de risque comme définis précédemment. La très grande majorité des patients sont en effet nés à terme et en bonne santé avec 81,2% des patients (n=896). Les 9,7% restant ne présentaient pas de facteur de risque selon notre définition mais ne pouvaient être considérés comme des enfants en bonne santé et/ou né à terme.

Parmi les 1103 patients, 329 ont un prélèvement VRS positif, dont 9,4% (n=31) présentent au moins un facteur de risque. Concernant les 774 autres patients dit « non VRS », 9% d'entre eux (n=70) en présentent également au moins un.

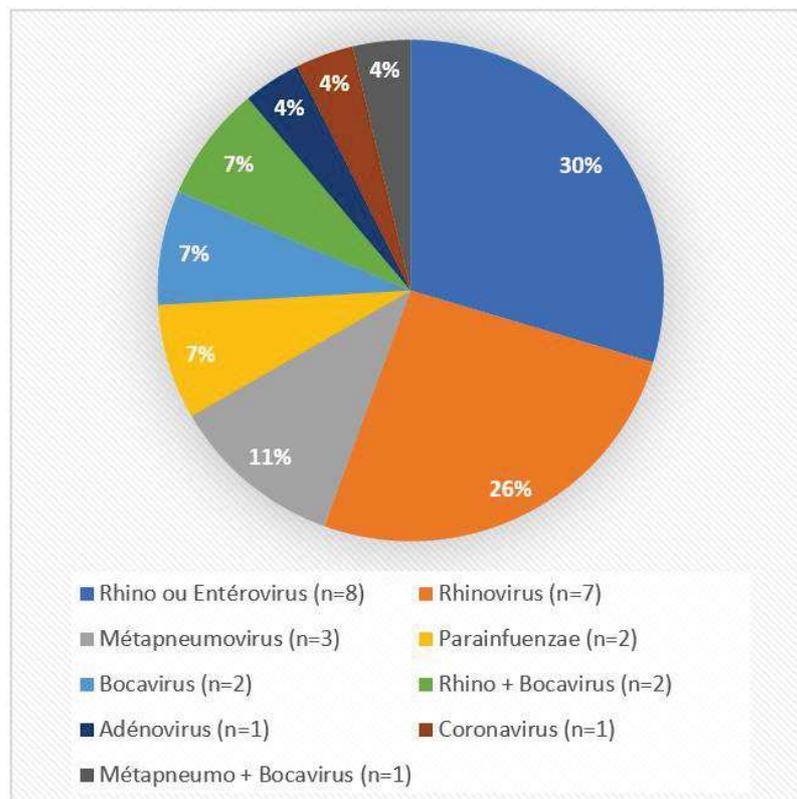
Parmi ces 101 patients avec facteurs de risque qui ont donc été inclus dans notre étude, 30,7% (n=31) présentent un prélèvement VRS positif, parmi lesquels 28 patients (90,3%) ont une infection à VRS isolé, 1 une co-infection à VRS et Métapneumovirus (3,2%), 1 une co-infection VRS et Bocavirus, et 1 une co-infection VRS et Parainfluenzae Virus.

Les 69,3% restants (n=70) sont dits « non-VRS ». Ils ont soit bénéficié de l'analyse d'un panel viral respiratoire complet (avec identification d'un autre micro-organisme ou panel revenu négatif), soit n'ont bénéficié que de la recherche du VRS (revenue négative), soit n'ont bénéficié d'aucune recherche de micro-organisme. Ils sont répartis de la façon suivante (Figure 4) :



*Figure 4: Répartition des recherches microbiologiques chez les patients du groupe non-VRS*

Parmi les 27 patients chez qui un micro-organisme a été retrouvé, la répartition est représentée par la figure suivante (Figure 5) :



*Figure 5: Proportion des différents micro-organismes retrouvés chez les patients du groupe « non-VRS »*

## 5.2 Description de notre population

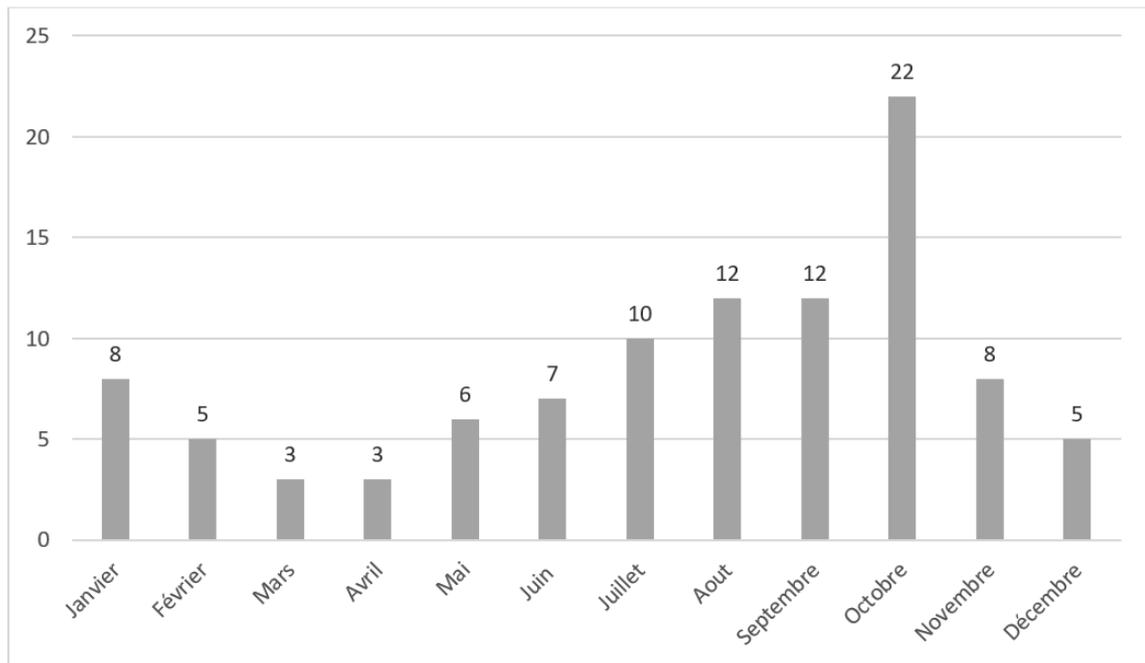
### 5.2.1 Données générales

Nous avons au total colligé les informations de 101 patients. Il n'y a pas de prédominance féminine ou masculine dans notre effectif total. Le terme à la naissance est en moyenne de 32 SA, avec un poids moyen de 1713g et la présence d'un petit poids pour l'âge gestationnel dans 11,9% des cas. L'ensemble des caractéristiques de notre population et de chaque sous-groupe est résumé dans le tableau 2 :

*Tableau 2: Caractéristiques générales de l'effectif total et des sous-groupes (Abréviations : SA= semaines d'aménorrhée ; j=jours ; min = minimum ; max = maximum)*

	Effectif total (n=101)	Sous-groupe VRS + (n=31)	Sous-groupe non-VRS (n=70)
<b>Sexe en effectif (en pourcentage %)</b>			
Féminin	48 (47,5%)	18 (58,1%)	30 (42,8%)
Masculin	53 (52,5%)	13 (41,9%)	40 (57,2%)
<b>Age gestationnel (en SA+j)</b>			
Moyenne	32+0	32+2	31+6
Médiane	32+1	32+5	31+6
Ecart type [min;max]	3,6 [25+0 ; 41+2]	2,9 [25+3 ; 40+5]	31+6 ±3,8 [25+0 ; 41+2]
<b>Poids de naissance (en gramme)</b>			
Moyenne	1713	1766	1689
Médiane	1745	1800	1680
Ecart type [min;max]	619 [700 ; 3350]	548 [700 ; 3350]	650 [700 ; 3222]
<b>Taille de naissance (en centimètre)</b>			
Moyenne	40,1	40,3	40,1
Médiane	40,5	40,5	40,7
Ecart type [min;max]	5,1 [28 ; 51]	4,8 [28 ; 51]	5,3 [29,4 ; 50]
<b>Petit poids pour l'âge gestationnel (en %)</b>			
Petit poids	12 (11,9%)	2 (6,4%)	10 (14,3%)

Le graphique suivant (Figure 6) représente la répartition des patients selon leur mois de naissance. La moitié des enfants sont nés pendant une saison à VRS, avec 51 enfants nés d'octobre à mars (50,5%).



*Figure 6: Répartition des patients par mois de naissance*

Dans notre effectif, 91,1% des patients sont nés avant le terme de 35 SA. Ce taux atteint 96,8% dans le sous-groupe VRS+. Concernant les autres facteurs de risque, 10,9% sont porteurs d'une cardiopathie (tétralogie de Fallot, canal atrioventriculaire à septum intact, atrésie pulmonaire à septum ouvert, sténose pulmonaire associée à une CIV type 4 large, cardiomyopathie dilatée sévère), 5,9% d'une dysplasie bronchopulmonaire et 4,9% d'une autre pathologie sévère (Pathologie neuromusculaire grave, syndrome poly-malformatif avec trachéotomie, syndrome de Pierre Robin). Nous n'avons dans notre effectif aucun patient de moins de 24 mois au début de l'épidémie VRS et présentant une dysplasie bronchopulmonaire ayant nécessité un traitement au cours des 6 derniers mois précédant l'épidémie. La tableau 3 regroupe l'ensemble des facteurs de risque retrouvé dans la population et par sous-groupe, en effectifs et pourcentages.

*Tableau 3: Répartition des facteurs de risque de l'effectif total et des sous-groupes (Abréviation : SA = semaine d'aménorrhée ; j = jours ; DBP = Dysplasie bronchopulmonaire ; HDS = hémodynamiquement significative)*

	Effectif total (n=101)	Sous-groupe VRS + (n=31)	Sous-groupe non-VRS (n=70)
<b>Prématurité en effectif (pourcentage %)</b>			
Total <35SA	92 (91,1%)	30 (96,8%)	62 (88,6%)
≥32SA+0j et <35	47 (46,3%)	20 (64,5%)	27 (38,6%)
≥29SA+0j et <32	28 (27,2%)	6 (19,3%)	22 (31,4%)
≤ 28SA+6j	17 (16,8%)	4 (12,9%)	13 (18,6%)
<b>Autres facteurs de risque en effectif (pourcentage %)</b>			
Moins de 24 mois + DBP traitée	0	0	0
Cardiopathie HDS	11 (10,9%)	3 (9,7%)	8 (11,4%)
Pathologie sévère	5 (4,9%)	1 (3,2%)	4 (5,7%)

### 5.2.2 Résultats concernant les hospitalisations

Les patients ont été hospitalisés dans un ou plusieurs services en fonction de l'évolution de la bronchiolite (services concernés : Lit-porte, Nourrissons, Néonatalogie, Soins-continus et Réanimation Pédiatrique). La majorité (n=71 soit 70,3%) a été hospitalisée aux Nourrissons et 27 patients (26,7%) ont fait un séjour en Réanimation Pédiatrique. Dans le sous-groupe VRS +, 13 patients ont fait un séjour en réanimation (41,9%) et 14 patients (20%) dans le sous-groupe non-VRS.

L'âge moyen de notre effectif à l'hospitalisation est de 19,8 semaines, avec une durée moyenne d'hospitalisation de 7,7 jours tous services confondus. Une majorité de 65,3% des patients de l'effectif total a bénéficié d'une aide ventilatoire au cours de l'hospitalisation, jusqu'à 80,6% des patients dans le groupe VRS+. La durée moyenne de ventilation (tous types de ventilation confondus) était de 4,2 et 4,3 jours dans l'effectif total et le groupe VRS+, respectivement.

Les résultats concernant l'âge à l'hospitalisation, la durée d'hospitalisation et la ventilation (type et durée) sont rassemblés dans le tableau 4, pour l'effectif total et par sous-groupes. La durée moyenne de ventilation pour chaque type de ventilation est résumée dans le tableau 5.

*Tableau 4: Résultats concernant les données d'hospitalisation et de ventilation de l'effectif total et des sous-groupes (Abréviations : LS = Lunettes simples ; LHD = Lunettes haut débit ; VNI = Ventilation non invasive ; VI = Ventilation invasive ; min = minimum ; max = maximum)*

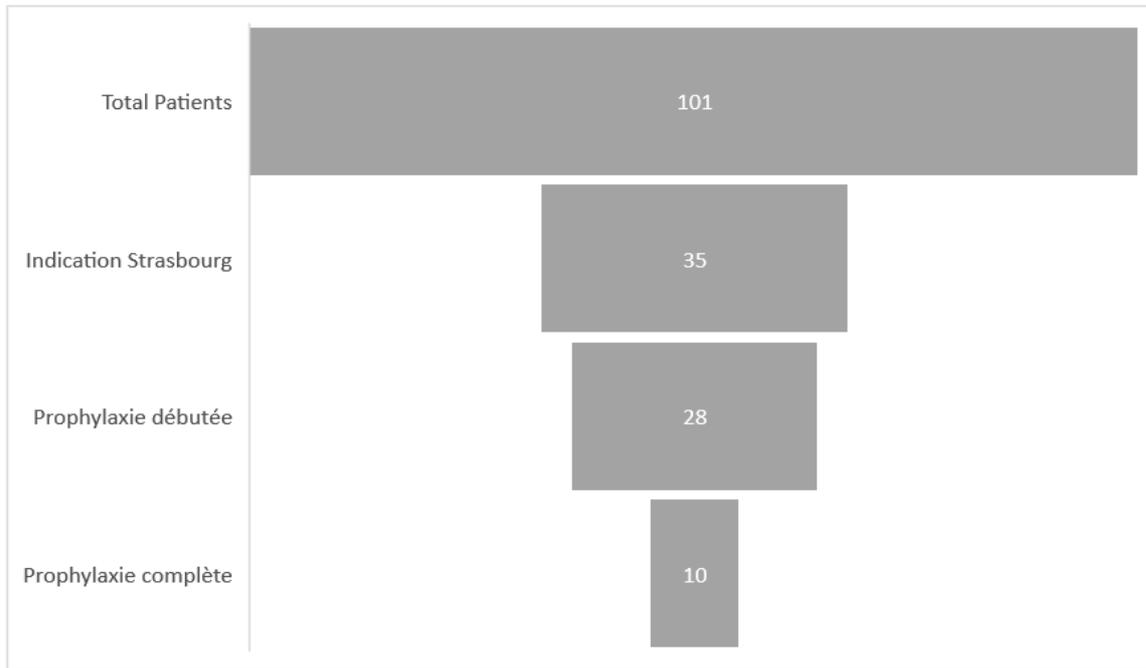
	Effectif total (n=101)	Sous-groupe VRS + (n=31)	Sous-groupe non-VRS (n=70)
<b>Hospitalisation en réanimation pédiatrique en effectif (pourcentage %)</b>			
UF 6640	27 (26,7%)	13 (41,9%)	14 (20%)
<b>Age à l'hospitalisation (en semaines)</b>			
Moyenne	19,8	17,2	21
Médiane	16	13	20
Ecart type [min;max]	13,5 [2,8 ; 67]	14,4 [2,8 ; 67]	13 [3,4 ; 63]
<b>Durée d'hospitalisation en jours, tous services confondus</b>			
Moyenne	7,7	7,6	7,8
Médiane	4	6	4
Ecart type [min;max]	9,8 [1 ; 76]	6 [2 ; 24]	11,2 [1 ; 76]
<b>Aide ventilatoire (par type d'aide) en effectif (pourcentage %)</b>			
Total	66 (65,3%)	25 (80,6%)	41 (58,6%)
LS	51 (50,5%)	20 (64,5%)	31 (44,3%)
LHD	16 (15,8%)	7 (22,6%)	9 (12,9%)
VNI	21 (20,8%)	9 (29%)	12 (17,1%)
VI	2 (1,98%)	0	2 (2,9%)
<b>Durée totale de ventilation en jours, tous types de ventilation confondus</b>			
Moyenne	4,2	4,3	4,2
Médiane	2	3	1,5
Ecart type [min;max]	7,1 [0 ; 47]	4,2 [0 ; 16]	8,1 [0 ; 47]

*Tableau 5: Durée moyenne de ventilation pour chaque type de ventilation dans l'effectif total (Abréviations : j = jours)*

	Moyenne (jours)	Médiane (j)	Ecart-type (j)	Minimum (j)	Maximum (j)
Lunettes simples	3,9	2	4,3	1	19
Lunettes Haut Débit	3,8	2	5,5	1	24
Ventilation non invasive	6,4	4	5,6	1	24
Ventilation invasive	14	14	12	5	23

### 5.2.3 Résultats concernant les indications de Synagis® et l'observance du traitement

Sur les 101 patients, 35 ont une indication de prophylaxie anti-VRS par Synagis® selon les pratiques de Strasbourg (34,6%) : 8 patients dans le sous-groupe VRS+ (25,8%) et 27 dans le sous-groupe non-VRS (38,6%). Chez ces 35 patients, 29 ont débuté la prophylaxie et ont effectivement reçu au moins une injection (82,9%). Seuls 10 (28,6%) ont reçu une prophylaxie complète (Figure 7). Il s'agit de 2 patients du groupe VRS + (n=2/8 soit 25%) et de 8 du groupe non-VRS (n=8/27 soit 29,6%).



*Figure 7: Prophylaxie débutée et complète chez les patients ayant une indication de Synagis selon les pratiques de Strasbourg*

Au total, 4 patients sur les 29 ayant bénéficié de Synagis® (au moins une injection) ont finalement développé une bronchiolite à VRS, soit 13,9%, dont 2 ont eu une prophylaxie complète (6,9%).

Dans notre effectif, et selon les recommandations de la SFN, 53 patients auraient pu être traités par Synagis®, soit 52,5% de notre effectif versus 34,6% selon les pratiques de Strasbourg. Il s'agit de 13 patients du sous-groupe VRS+ (41,9% vs 25,8%) et de 40 du groupe non-VRS (57,1% vs 38,6%). Un patient ayant bénéficié du traitement à Strasbourg n'a pas d'indication de Palivizumab selon la SFN (il s'agit d'un patient atteint du syndrome de Prader-Willi). Ainsi, 19 patients auraient pu bénéficier d'une prévention de l'infection à VRS par Synagis® en 4 ans, dont 5 ont été hospitalisés pour une bronchiolite à VRS. A propos de ces 5 patients, il s'agit de deux jumelles nées à 30SA+2j, de deux enfants nés à 30SA+5j et d'un enfant né à 31SA+6j. Une des jumelles a été hospitalisée en réanimation pédiatrique avec une nécessité d'aide ventilatoire par ventilation non invasive (VNI) pendant 2 jours. Un des patients nés à 30SA+5j a été hospitalisé en réanimation pédiatrique et en soins intensifs pendant 16 jours au total avec une aide ventilatoire par VNI de 10 jours. Les 3 autres ont été

hospitalisés dans un service conventionnel (Nourrisson) pour une oxygénothérapie sans soutien ventilatoire.

### 5.3 Analyses statistiques inférentielles

#### 5.3.1 Comparaison des variables selon le statut VRS

Nous avons réalisé une première analyse en sous-groupe selon le statut du VRS.

Les patients du groupes VRS + sont significativement plus jeunes que ceux du groupe non-VRS ( $p=0,049$ ). Concernant les autres caractéristiques générales, nous ne retrouvons pas de lien significatif entre la positivité du VRS et le sexe ( $p=0,16$ ), le poids ( $p=0,46$ ) ou la taille de naissance ( $p=0,86$ ), la présence d'un petit poids pour l'âge gestationnel ( $p=0,44$ ), l'âge gestationnel ( $p=0,37$ ), ou encore le mois de naissance ( $p=0,52$ ).

A propos des résultats concernant les hospitalisations, il n'y a pas de différence significative de la durée d'hospitalisation entre le groupe VRS + et non-VRS ( $p=0,11$ ). De même, l'analyse ne permet pas de retrouver de lien entre la positivité ou non du VRS et le service d'hospitalisation, la durée totale de ventilation ( $p=0,073$ ), le type de ventilation ou la durée de chaque type de ventilation.

#### 5.3.2 Comparaison des variables selon l'âge gestationnel

Ensuite, nous avons réalisé une analyse en sous-groupes selon l'âge gestationnel en comparant les variables selon 3 groupes : enfants nés <29 SA ;  $\geq 29$  SA et <32 SA ;  $\geq 32$  SA.

L'analyse ne permet pas de retrouver de lien significatif entre l'âge gestationnel et la positivité ou non du VRS ( $p=0,2$ ), une hospitalisation dans un service particulier (notamment en réanimation pédiatrique), la durée totale d'hospitalisation ( $p=0,6$ ), le type de ventilation, la durée totale de ventilation ( $p=0,7$ ), la durée de ventilation par type de ventilation, ou encore la présence d'un petit

poids pour l'âge gestationnel ( $p=0,2$ ). Cependant, les patients du groupe  $<29$  SA sont significativement plus jeunes à l'hospitalisation que les patients du groupe  $\geq 32$  SA ( $p=0,0062$ ).

### 5.3.3 Recherche de facteurs de risque de positivité du VRS en analyse multivariée

La seule variable associée de façon significative au statut VRS est le fait d'avoir au moins une injection de Synagis®. En effet, d'après nos résultats, bénéficier d'au moins une injection diminue de 3,3 fois [1,0 ; 10,7] le risque d'avoir une bronchiolite à VRS ( $p=0,046$ ). Plus les patients bénéficient d'injections de Synagis®, moins le risque d'avoir une bronchiolite à VRS est important.

## 6 Discussion

### 6.1 Intérêt de l'étude

#### 6.1.1 Evaluation des pratiques

Il s'agit de la première étude réalisée au CHU de Strasbourg permettant d'analyser nos pratiques avec un recul de 4 ans concernant la prophylaxie anti-VRS par Synagis® depuis sa mise sur le marché il y a plus de 20 ans. La seule étude à notre connaissance s'y rapprochant a été réalisée en 2011 par une étudiante en pharmacie. Elle avait pour objectif d'évaluer l'observance de la prophylaxie sur une saison (hiver 2010/2011). Elle mettait en évidence alors seulement 5% de prophylaxie incomplète (retard, discontinuité, ou manque d'injection) sur les 143 enfants bénéficiant du traitement. Pour cet objectif, l'étude avait été réalisée de façon prospective sur 1 an. Notre étude, rétrospective sur 4 ans, retrouve une prophylaxie incomplète de 71,6%. La différence de méthodologie est très probablement responsable en partie d'une telle différence de résultats.

### 6.1.2 Confrontation de nos résultats aux données de la littérature

Dans notre étude, la majorité (81,2%) des enfants hospitalisés pour une bronchiolite au cours des 4 dernières périodes hivernales à Strasbourg sont des enfants à priori en bonne santé. Ces résultats sont semblables à ceux retrouvés dans la littérature, où en effet, la majorité des enfants hospitalisés pour bronchiolite sont des enfants nés à terme et en bonne santé (entre 80 et 90% selon les études) (5). On retrouve 9,1% des patients (n=101) présentant au moins un facteur de risque de bronchiolite sévère. Concernant les 9,7% restant, il s'agit de patients prématurés mais nés à un terme de 35SA et plus, ou nés avant 35SA mais de plus de 1 an au début de l'épidémie, ainsi que de patients porteurs de pathologies sévères de plus de 1 an et de cardiopathies non hémodynamiquement significatives. Nous n'avions pas dans notre effectif de patients immunodéprimés, ni de patient présentant une mucoviscidose ou autre pathologie respiratoire chronique (même si le diagnostic a pu être fait au cours de l'hospitalisation pour bronchiolite).

Nous avons inclus 101 patients dans notre étude. Dans leur grande majorité, les patients ont comme facteur de risque la prématurité, avec 91,1% des patients nés avant le terme de 35SA dans l'effectif principal et jusque 96,8% dans le sous-groupe VRS+ (88,6% dans le sous-groupe non VRS). Parmi les enfants prématurés, 46,3% sont nés entre 32SA et 35SA, 27,2% entre 29SA et 32SA, et seulement 16,8% avant le terme de 29SA. Ceci peut s'expliquer, en plus de la prévention par Synagis®, par une plus grande sensibilisation des parents de très grands prématurés à l'éviction des facteurs de risque (comme l'éviction de la collectivité par exemple). Par ailleurs, dans la littérature le petit âge gestationnel est associé à un haut risque de ventilation invasive et d'hospitalisation dans un service réanimation (22). Dans notre étude, 26,7% des patients ont fait un séjour en réanimation pédiatrique (jusque 41,9% dans le sous-groupe VRS+, bien qu'il n'existe pas de différence significative sur ce point entre le groupe VRS+ et non-VRS). Cependant, aucun patient VRS+ n'a été intubé. Seuls 2 patients l'ont été dans le sous-groupe non VRS (patients infectés par Rhinovirus et Bocavirus), avec une durée de ventilation invasive de 5 jour pour l'un et de 23 jours (dont 11 jours d'ECMO) pour l'autre. De plus, l'analyse en sous-groupe n'a pas permis dans notre étude de trouver de lien significatif entre l'âge

gestationnel et le type de ventilation (notamment la ventilation invasive) ou l'hospitalisation en réanimation ou soins intensifs.

L'âge moyen à l'hospitalisation est de 19,8 semaines (4 mois et demi environ). Or, dans la littérature, le pic se situe plutôt vers 1 mois de vie (5). Mais comme nous l'avons vu précédemment, la majorité des patients étant des anciens prématurés, cela peut expliquer ce décalage (hospitalisation initiale retardant le contact extérieur). Cependant, les patients du groupe VRS+ restent significativement plus jeunes que les non VRS. Par ailleurs, dans l'analyse en sous-groupe, les patients nés <29 SA sont significativement plus jeunes à l'hospitalisation que les patients du groupe ≥32 SA. De plus, l'âge gestationnel moyen est de 32 SA dans l'effectif total, 32 SA+2j dans le sous-groupe VRS+ et 31 SA+6j dans le sous-groupe non-VRS. Cela peut-être un signe positif d'efficacité du Synagis® chez les patients bénéficiant de la prophylaxie (patients nés <32 SA). D'un autre côté, cela peut aussi mettre en évidence une moins bonne protection des patients nés ≥32 SA du fait des pratiques d'immunoprophylaxie, qui sont donc plus à risque de développer une bronchiolite à VRS+.

Dans la littérature, il est parfois retrouvé que le petit poids pour l'âge gestationnel et le sexe masculin sont des facteurs de risque de bronchiolite à VRS (1,4,8). Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de prédominance masculine, ni sur l'effectif total, ni dans le groupe VRS+. Le petit poids pour l'AG n'est retrouvé que chez 11,9% de l'effectif total et seulement 6,4% des bronchiolite à VRS. Le sexe masculin et le petit poids pour l'AG n'ont pas été significativement associés à une positivité du VRS dans notre étude.

Enfin, comme nous pouvions nous y attendre au vu de la littérature traitant de l'efficacité du Palivizumab, en analyse multivariée notre étude rapporte qu'avoir au moins une injection de Synagis® diminue de 3,3 fois le risque d'avoir une bronchiolite VRS + ( $p=0,046$ ). Ainsi, plus les patients bénéficient d'injections de Synagis®, moins ils ont de risque d'avoir une bronchiolite à VRS, d'où l'importance d'une observance optimale.

### 6.1.3 Une mauvaise observance du traitement par Synagis®

L'observance du Synagis® au cours des 4 dernières années à Strasbourg n'est pas optimale. En effet, sur l'ensemble des patients ayant une indication selon nos pratiques (n=35), 82,9% (n=28) ont effectivement reçu au moins une injection, et seulement 28,6% (n=10) ont reçu une prophylaxie complète. Concernant ces 10 patients, 2 font partie du sous-groupe VRS + (2 des 8 patients VRS+ ayant une indication) et 8 du groupe non-VRS (8 des 27 patients non VRS ayant une indication). Comme pour tout traitement, l'observance est capitale. En effet, l'efficacité du Palivizumab réside en grande partie dans le respect du nombre de dose (1 dose mensuelle pendant toute la durée de l'épidémie) et de l'intervalle entre chaque injection (28 jours) (26,35). Sa demi-vie d'élimination étant d'environ 20 jours, une injection non réalisée ou un intervalle entre deux doses élargie (>35jours) entrainerait une augmentation significative du risque d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS de 21 à 61% selon les études (14). On retrouve également dans la littérature que le fait de manquer ou décaler une dose entrainerait une augmentation significative du risque d'hospitalisation chez ces patients comparés à ceux dont la compliance est optimale (4,4% versus 2,4%) (36).

Au total, 4 patients ayant bénéficié de Synagis® ont finalement été hospitalisés pour une bronchiolite à VRS (soit 13,9%), dont 2 présentant une prophylaxie incomplète. Les 2 autres ont malgré tout bénéficié d'une prophylaxie complète. Pour ces cas, il serait intéressant de connaître la présence de facteurs de risque environnementaux et le respect ou non des mesures de prévention données aux parents.

Par ailleurs, il est intéressant de souligner qu'à Strasbourg les injections de Palivizumab pour les patients sortis d'hospitalisation sont réalisés par les pédiatres libéraux, parfois les médecins généralistes et les médecins des centres de Protection Maternelle et Infantile (PMI), contrairement à de nombreux autres centres. En effet, à Haguenau, Nancy, ou encore Reims par exemple, les injections sont effectuées lors de consultations spécifiques programmées à l'hôpital, ce qui aide très probablement à une meilleure observance (convocation, rappel, meilleure connaissance des indications de Palivizumab).

#### 6.1.4 Une prophylaxie insuffisante ?

Dans l'étude Epipage-2 (37), s'intéressant à l'utilisation du Palivizumab sur la saison VRS 2011/2012 en France et incluant les enfants nés avant le terme de 35 SA, les auteurs retrouvent que 99,7% des enfants ont une indication selon l'AMM, contre seulement 16,7% selon les indications de la HAS de 2007. Dans notre étude, 80,2% des patients ont une indication selon l'AMM et 19,8% selon les recommandations de la HAS. Cette différence, notamment concernant les indications AMM, peut s'expliquer par le fait que notre étude tient également compte des patients porteurs de cardiopathies et pathologies spécifiques.

Dans notre étude, 52,5% des patients avaient une indication de Synagis® selon les recommandations de la SFN, contre 34,6% selon les pratiques locales, soit une différence de 19 patients. Parmi ces 19 patients, 5 ont été hospitalisés pour une bronchiolite à VRS (VRS isolé) et 14 pour une bronchiolite non-VRS. Chez ces 14 patients « non-VRS », il est intéressant de noter que 7 n'ont bénéficié d'aucune recherche de micro-organisme. On peut donc supposer que certains sont potentiellement infectés à VRS et qu'une prophylaxie aurait pu éviter cette infection. En revanche, les hospitalisations des 5 patients VRS+ auraient pu être évitées - sous couvert d'une efficacité totale et d'une observance optimale du Synagis®. A propos de ces 5 patients, 2 sont des jumelles nées à 30SA+2j et transférées au CH de Colmar à 11 jours de vie. Nous ne savons pas si elles étaient oxygéné-dépendantes à 28 jours de vie, mais dans leurs dossiers d'hospitalisation pour bronchiolite, il n'y a pas de notion de traitement par Synagis®. Les 3 autres patients sont des prématurés (2 nés à 30SA+5j et 1 né à 31SA+6j) ne nécessitant plus d'oxygène ou d'aide ventilatoire à 28 jours de vie et ne présentant aucun autre facteur de risque.

Nous savons qu'un des freins à l'administration plus large du Palivizumab est son coût. Cependant, dans notre étude seuls 19 patients supplémentaires en 4 ans auraient pu bénéficier du Synagis®, soit moins de 5 patients par an, ce qui semble finalement assez faible. Il serait intéressant de connaître la différence entre le coût total d'une prophylaxie complète par Synagis® et le coût d'une hospitalisation pour bronchiolite à VRS.

Il s'agirait de calculer un rapport coût/efficacité par une étude prospective. Ce genre d'étude est complexe et rare en France. La seule étude française à notre connaissance visant à établir ce ratio coût/efficacité a été réalisée par l'équipe du Pr Hascoet (Nancy). Après modélisation, l'étude conclut à un effet favorable de la prophylaxie par Palivizumab chez les enfants nés prématurément, porteurs d'une dysplasie bronchopulmonaire ou présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique avec une surestimation significative du coût de la prophylaxie et une probable sous-estimation de son efficacité (notamment à long terme) (38). Cette étude date de 2008 et se base sur les prix et les taux de remboursements du Synagis® de 2006 (545€ pour l'ampoule de 50 mg et 905€ pour ampoule de 100 mg à l'époque, contre 403€ et 669€ actuellement). Une étude similaire avec les coûts actualisés du Synagis® et des hospitalisations serait intéressante.

Plus récemment, une étude espagnole pharmaco-économique datant de 2016 à comparer le rapport cout/efficacité de leur protocole autorisant des indications larges du Synagis® (pour prématuré né <29 SA et de moins de 12mois au début de l'épidémie, né <32 SA et de moins de 6 mois au début de l'épidémie, né <35 SA et de moins de 3 mois au début de l'épidémie avec facteurs de risque environnementaux) à un protocole plus restrictif (Synagis® pour prématuré de moins de 9 mois au début de l'épidémie et atteint de DBP avec besoin d'oxygène à 28 jours de vie). Ils retrouvent également une augmentation du nombre d'hospitalisation pour VRS chez les patients nés entre 32 et 35 SA avec un rapport cout/efficacité défavorable (39).

Cependant, une revue de la littérature Cochrane incluant 34 études de rapport coût/efficacité montre que les variations selon les modélisations à travers les différentes études aboutissent à d'importantes différences de résultats. Les données restent donc difficilement exploitables et comparables entre les pays (40).

Pour avoir une meilleure idée encore du nombre de patients pouvant bénéficier de Palivizumab selon la SFN pour l'indication « enfant né  $\geq 29$  SA et <32 SA et moins de 6 mois au début de l'épidémie », nous avons pu avoir connaissance des chiffres du Réseau Naître en Alsace. Ainsi, parmi les 1367 enfants prématurés nés avant le terme de 35 SA et hospitalisés à Strasbourg au cours des 4

dernières années (2015-2018), 329 sont nés entre 29 et 32 SA ( $\geq 29$  SA et  $< 32$  SA) et 236 avaient moins de 6 mois au début de chaque épidémie. En l'absence de besoin en oxygène ou d'un support ventilation à 28 jours de vie, ces enfants ne bénéficient pas de Palivizumab à Strasbourg. Il n'est pas possible de calculer de façon rétrospective le coût du traitement pour l'ensemble de ces patients, puisqu'il dépend, entre autres, de la durée et de la période d'hospitalisation, de l'évolution mensuelle du poids de l'enfant (et donc de la dose à injecter) et de la saison épidémique du VRS (indiquant le nombre d'injections à réaliser). De plus, chez les patients hospitalisés, les flacons de Synagis® sont mutualisés pour plusieurs patients selon leur poids afin de réduire la perte de produit et de réduire les coûts. De plus, grâce aux informations du Réseau Naître en Alsace, il est possible de connaître l'incidence des hospitalisations pour bronchiolite chez les prématurés né  $< 35$  SA au cours des 4 dernières années dans notre étude, qui s'élève à 6,7% (92/1367). L'incidence des bronchiolites à VRS est de 2,2% (30/1367). Chez les enfants nés entre 29 et 32SA, l'incidence est de 8,5% (28/329) et 1,8% (6/329) pour les bronchiolites à VRS.

Finalement, les recommandations officielles de la SFN étant déjà suffisamment restrictives par rapport à l'AMM, il paraît légitime de se poser la question de l'intérêt de ne pas suivre ces recommandations à Strasbourg.

#### 6.1.5 Harmonisation des pratiques en Alsace

Afin de limiter le risque de biais et de pouvoir discuter au mieux de nos indications, nous avons décidé de n'inclure que les patients dont la prise en charge à la naissance avait été faite à Strasbourg. En effet, les pratiques diffèrent entre les centres de néonatalogie alsaciens. Dans les Centres Hospitaliers de Colmar et de Saverne, les pratiques concernant le Palivizumab sont les mêmes que celles de Strasbourg. A Mulhouse, les médecins suivent les indications de la SFN. Au Centre Hospitalier de Haguenau, tous les patients nés avant le terme de 32 SA et de moins de 6 mois au début de l'épidémie bénéficient de Synagis®, quel que soit leur parcours respiratoire ; les autres indications suivent les pratiques de Strasbourg.

Ainsi, dans une idée d'harmonisation des pratiques sur l'ensemble du territoire alsacien, voire de la région Grand Est, il pourrait être intéressant de mettre en place entre les équipes un protocole uniformisé.

## 6.2 Limites de l'étude

La principale limite de notre étude porte sur son caractère rétrospectif. En effet, nous avons réalisé notre recueil de données à partir des dossiers médicaux et des lettres d'hospitalisation. Cette méthode de recueil peut entraîner un biais d'information. L'ensemble des données collectées détaillées dans la partie méthode ont pu être récoltées pour chaque patient. Cependant, nous aurions souhaité colliger des informations concernant les facteurs de risque environnementaux de bronchiolite, notamment afin d'analyser l'incidence du tabagisme passif, des différents modes de garde et de la présence de frère et sœur (hors jumeau/jumelle). La présence d'une fratrie dans le lieu de vie est un facteur non modifiable, mais l'arrêt du tabagisme passif et l'absence de la mise en collectivité (au moins le premier hiver) sont des conseils donnés aux parents afin de limiter le risque de bronchiolite (à VRS ou non) (17). Il aurait été intéressant de connaître le taux d'observance de ces conseils de prophylaxie au sein de notre population. Malheureusement, devant un trop grand nombre de données manquantes, nous n'avons pas pu travailler sur ces sujets.

Le caractère rétrospectif entraîne également un manque de données concernant la recherche de micro-organismes. L'analyse d'un panel respiratoire en cas de bronchiolite n'est pas recommandée en routine, ni en ambulatoire ni en cas d'hospitalisation (2,17). N'ayant qu'un intérêt épidémiologique, elle est peu réalisée dans les services conventionnels afin de limiter les coûts. Il n'y a donc pas de consensus sur le type de recherche à réaliser et cela dépend finalement des habitudes des services et des médecins en charge de l'enfant. C'est pourquoi il y a autant de différence des analyses microbiologiques dans notre étude. Il est important de remarquer qu'une part importante de notre effectif total (32,7%) n'a bénéficié d'aucune recherche de micro-organismes. Comme nous l'avons déjà vu précédemment, il reste envisageable que certains de ces patients soient en réalité infectés par le

VRS. Nous pourrions imaginer une étude prospective afin d'analyser le taux d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS uniquement, avec recherche systématique du virus, chez les patients ayant une indication de Synagis®. Par ailleurs, concernant les 31 patients VRS+, 3 patients présentent une co-infection (VRS + autre micro-organisme). Il est évidemment impossible de savoir quel virus est effectivement responsable de la symptomatologie, même si la virulence connue du VRS permet de juger fortement de sa culpabilité. Nous avons alors décidé de choisir l'infection à VRS par défaut, ce qui peut être discutable.

Concernant l'observance du traitement par Synagis®, le recueil de données sur le nombre et les dates d'injection a été fait à partir des dossiers de rétrocession saisonnière de la pharmacie de l'hôpital de Hautepierre. Bien que ces dossiers soient mis à jour de façon systématique, il est possible d'avoir un biais d'information par erreur ou oubli de retranscription des données.

Ensuite, n'existant pas de consensus sur la définition de nourrisson à risque de bronchiolite sévère, nous nous sommes concentrés sur des facteurs de risque majeurs bien connus et entrant dans le cadre des indications pour une immunoprophylaxie par Synagis®. Cependant, nous avons conscience qu'il existe de nombreux autres facteurs retrouvés dans la littérature tout aussi pertinents, notamment le petit âge chronologie (<2 mois, voire moins de 6 semaines selon les références), la naissance autour de la période épidémique, la trisomie 21, les cardiopathies non hémodynamiquement significatives et les facteurs environnementaux vus précédemment.

Enfin, nous regrettons le caractère monocentrique de cette étude. Il aurait été intéressant de la réaliser sur l'ensemble du territoire alsacien (CH de Haguenau, Saverne, Colmar et Mulhouse). Nous y avons songé mais nous avons été confrontés à des difficultés d'accès aux données dans les différents hôpitaux. Cela aurait notamment permis d'augmenter notre effectif, qui reste réduit malgré une analyse sur 4 ans et une population de base de 1103 enfants. Ce faible effectif peut d'ailleurs expliquer l'absence de significativité de la plupart des analyses statistiques uni et multivariées.

### 6.3 Bronchiolite et morbidité à long terme

Il existe à ce jour de nombreuses études récentes montrant un lien entre une infection à VRS au cours de la petite enfance et la présence d'un asthme chez le patient au cours de la première décennie, de l'adolescence voire à l'âge adulte. Il s'agirait notamment des infections sévères à VRS de la première année de vie (8,13). Certaines études montrent également une augmentation de la prévalence de l'asthme allergique et des allergies à l'âge adulte (18ans) (41). Une revue de la littérature internationale des 20 dernières années portant sur les pays développés montre que les taux d'asthme post-VRS vont de 8 à 76% selon les études (42). La revue met également en évidence que cette morbidité respiratoire est associée à une réduction de la qualité de vie et une augmentation de la consommation médicale. Les mécanismes de cette sensibilité respiratoire post-VRS ne sont pas encore totalement élucidés, mais, des lésions pulmonaires secondaires au virus, une fonction pulmonaire anormale préexistante, ou encore la présence d'autres facteurs prédisposant à l'asthme (susceptibilité génétique, immunologie, tabac, pollution) sembleraient être impliqués. Une étude finlandaise de 2018 a démontré qu'une bronchiolite à VRS chez des nourrissons de 6 mois et moins était associée de façon significative à un VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) pathologique avant et après bronchodilatation, suggérant alors une obstruction bronchique irréversible post-VRS (43).

Il paraît alors évident que les patients les plus à risque de développer une bronchiolite à VRS, dont les enfants prématurés, porteurs d'une pathologie chronique sévère ou d'une cardiopathie, le sont également pour développer un asthme dans les suites. En effet, d'autres études se sont penchées sur le cas des enfants prématurés, et notamment sur ceux nés entre 32 SA et 35 SA. Elles concluent qu'une infection à VRS chez ces enfants, nés à une période critique du développement pulmonaire, sont particulièrement sujets à l'asthme pendant l'enfance, à une moins bonne qualité de vie et à une plus grande consommation de la médecine d'urgence (14,44).

C'est pourquoi de nombreuses équipes se sont penchées sur le rôle potentiel du Synagis® dans la prévention de cette morbidité respiratoire. Des études récentes indiquent que la prévention du VRS par Palivizumab permet de réduire l'asthme chez les enfants prématurés ( $\leq 35$ SA) (14). Par exemple,

une étude prospective de 2007 suggère que le Synagis® réduirait de façon significative l'apparition d'un asthme au cours des 2 premières années de vie chez ces enfants (45). Plus récemment, dans une étude japonaise de 2017, le taux d'asthme est significativement plus bas à l'âge de 6 ans dans le groupe Palivizumab que dans le groupe non traité (15.3% vs. 31.6%;  $p=0.003$ ) (46). Dans un autre essai clinique (MAKI 1), les résultats vont dans le même sens avec un taux de patients asthmatiques plus bas dans le groupe Synagis® que dans le groupe placebo à l'âge de 1 an, bien que l'essai clinique MAKI 2 ne retrouve plus ce lien à l'âge de 6 ans (14,47).

Ces résultats sont encourageants et pourraient être une motivation complémentaire à l'élargissement de nos indications de Synagis® pour ces patients les plus fragiles.

#### 6.4 Vers une réduction des indications Synagis® dans le monde

Malgré toutes ces informations, de nombreux pays ont réduit leurs indications du Palivizumab par rapport à l'AMM. La comparaison entre pays reste difficile puisque les recommandations diffèrent. Mais parmi les principaux pays développés réduisant l'utilisation du traitement, on retrouve la France (28,29) et les Etats-Unis (31). La principale motivation de réduction des indications reste que le Synagis® a un coût important pour des réponses cliniques jugées insuffisantes, et ce notamment chez les patients nés entre 32 SA et 35 SA. Or, des études bien menées ont montré une efficacité du Palivizumab, avec une diminution en moyenne de 50% des hospitalisations pour bronchiolite à VRS chez les enfants de moins de 35SA au cours des 6 premiers mois de vie (40).

En France tout d'abord, on est frappé par l'existence de différences entre les recommandations de la principale société savante en charge du sujet (la SFN) et la commission de transparence de la HAS régissant les conditions de remboursement du produit. Comme vu précédemment, l'HAS émet des indications plus restreintes que la SFN (voir Tableau 1) : elle introduit la notion d'oxygénothérapie au 28<sup>e</sup> jour de vie pour tous les prématurés nés avant 32SA, même ceux nés avant 29 SA, ce que ne recommande absolument pas la SFN. Pourtant, on ne retrouve pas dans la littérature de données appuyant les recommandations de la HAS et on peut donc s'interroger sur la

pertinence de celles-ci. En effet, le comité de transparence se base sur une étude réalisée à sa demande par le laboratoire, qui avait alors mené une étude longitudinale de suivi d'une cohorte d'enfants traités par Synagis® pendant la saison épidémique 2005-2006. En conclusion, cette étude n'a pas permis de confirmer la réduction du taux d'hospitalisation avec un niveau de preuve suffisant. Le comité de transparence a donc estimé que le Palivizumab n'apportait qu'une amélioration mineure du service médical rendu dans la stratégie de prise en charge, c'est à dire dans le cadre de leurs indications (<32SA avec une dysplasie bronchopulmonaire définie par une oxygénodépendance à J28). Cependant, il précise que la prescription de Palivizumab doit résulter d'une analyse clinique au cas par cas et recommande malgré tout que la décision de prescription soit prise après consultation des néonatalogistes (29). Dans tous les cas, ces recommandations datant de plus de 10 ans, et au vu de l'évolution des connaissances, il serait envisageable d'obtenir bientôt une harmonisation entre les recommandations émises par la SFN (et suivies en majorité par les médecins hospitaliers) et l'HAS, avec en sus une prise en compte des facteurs environnementaux.

Aux Etats-Unis, depuis 2014, le Comité de Maladies Infectieuses de l'Académie Américaine de Pédiatrie ne recommande plus le Synagis® chez les prématurés nés entre 29SA et 35SA, hormis ceux ayant une autre indication (cardiopathie, DBP). Leur principal argument repose sur la notion que le taux d'hospitalisation serait le même chez ces enfants que chez les enfants nés à terme, avec un coût du Synagis® trop élevé. Ils s'appuient notamment sur une étude rapportant que le taux d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS était de moins de 5% chez les nourrissons prématurés nés après 29SA et que les deux facteurs de risque précédemment pris en compte (la fréquentation de la collectivité et la présence d'une fratrie), n'étaient pas significativement associée aux hospitalisations pour bronchiolite à VRS (31).

Or, l'étude américaine Sentinel 1, récemment publiée en 2019 a également démontré qu'il existe un haut risque pour les prématurés nés entre 29 et 35 SA d'être hospitalisés pour une bronchiolite à VRS, et ce d'autant plus dans les 6 premiers mois de la vie (22). Ceci met en exergue la grande vulnérabilité au VRS des prématurés nés entre 32SA et 35SA qui, d'après cette étude, ont un risque 2 à 3 fois supérieur d'être hospitalisés pour une bronchiolite à VRS, comparés aux enfants nés à

terme, avec une infection d'autant plus grave avant 6 mois de vie. Aussi, de nombreuses études rapportent que les taux d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS sont bien plus importants (plus du double) chez les prématurés nés entre 29 à 31 SA par rapport à ceux nés entre 32 et 35 SA (14). Certains ont également mis en évidence que les anciens prématurés présentent des infections à VRS plus sévères que les nourrissons nés à terme, nécessitant plus d'oxygénothérapie, de ventilation invasive ou non invasive et d'admission en soins intensifs ou en réanimation (6). De plus, dans la majorité de ces études, les nouveau-nés prématurés étaient en bonne santé, prouvant que même ceux qui ne souffrent pas de maladies sous-jacentes (DBP, cardiopathie) présentent un risque accru de développer une infection grave à VRS (6). La récente étude de Blanken de 2018 retrouve des résultats similaires, avec un risque plus important de bronchiolite sévère chez les prématurés nés entre 32SA et 35SA que les enfants nés à terme. Ce risque est d'autant plus grand si la prématurité est associée à d'autre facteur, comme une naissance 3 mois avant ou 2 mois après le début de l'épidémie à VRS, le tabagisme maternel pendant la grossesse, le tabagisme passif, un mode de garde en collectivité et la présence d'une fratrie (hors jumeau/jumelle) (10).

Enfin, plusieurs études épidémiologiques américaines ont été réalisées depuis la mise en place de ces nouvelles recommandations. Elles retrouvent toutes une augmentation des hospitalisations pour bronchiolite à VRS chez les enfants nés entre 29 et 35SA, et en particulier chez les nourrissons de moins de 6 mois (14,48,49). Concernant les hospitalisations chez les nourrissons de moins de 12 mois, la proportion des 29-35 SA a augmenté de 103% dans une étude américaine par rapport à la période antérieure à 2014 (14).

Compte tenu des restrictions budgétaires des soins de santé dans le monde, et notamment en France, il semble peu réaliste de proposer une prophylaxie par Synagis® à tous les nourrissons anciens prématurés né avant 35 SA. D'un autre côté, il semble aussi peu acceptable de ne pas offrir une prophylaxie qui a prouvé son efficacité à une sous-population d'enfants les plus vulnérables.

Comme vu précédemment, certaines études réalisées chez des nouveaux nés et nourrissons nés prématurés entre 32 et 35SA (et de moins de 1 an) ont mis en évidence plusieurs facteurs de risque

associés de façon significative à une hospitalisation pour bronchiolite à VRS (10,14). Grâce à ces études, un outil de notation des facteurs de risque a été développé par l'équipe de Blanken. Il est basé sur l'évaluation de trois principaux facteurs de risque (10):

- la naissance trois mois avant et deux mois après la date de début de la saison du VRS ;
- le tabagisme passif et/ou le tabagisme pendant la grossesse ;
- et la présence de frères et sœurs (excluant les jumeaux) et/ou une garde en collectivité (planifiée).

Les auteurs suggèrent alors d'adapter les indications de Synagis® chez les enfants nés entre 32 et 35 SA en préconisant une prophylaxie chez ceux considérés à haut risque, c'est-à-dire ceux ayant un score compris entre 50-56 (Voir Figures 8 et 9).

Il serait peut-être intéressant de travailler en néonatalogie à Strasbourg sur ce score, toujours dans l'objectif de protéger un maximum de patients les plus fragiles, tout en limitant les coûts.

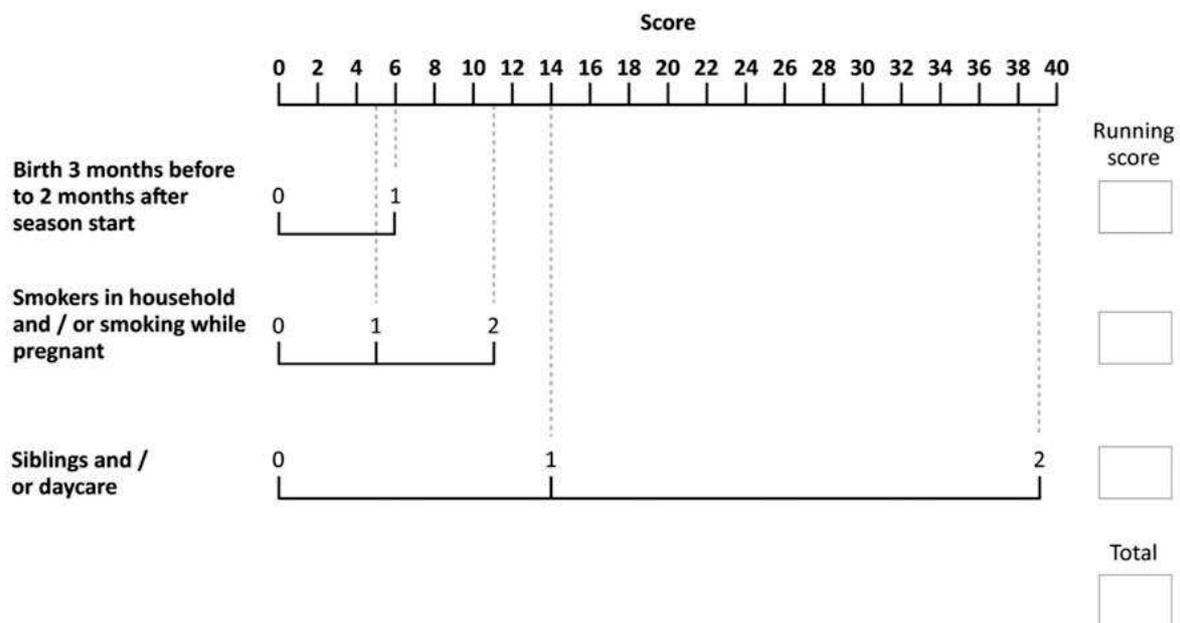


Figure 8: Outil de notation des facteurs de risque. 0=non/pas présent ; 1=oui/présence du facteur de prise ; 2=oui/présence des deux facteurs de risque (Etude Blanken et al.)

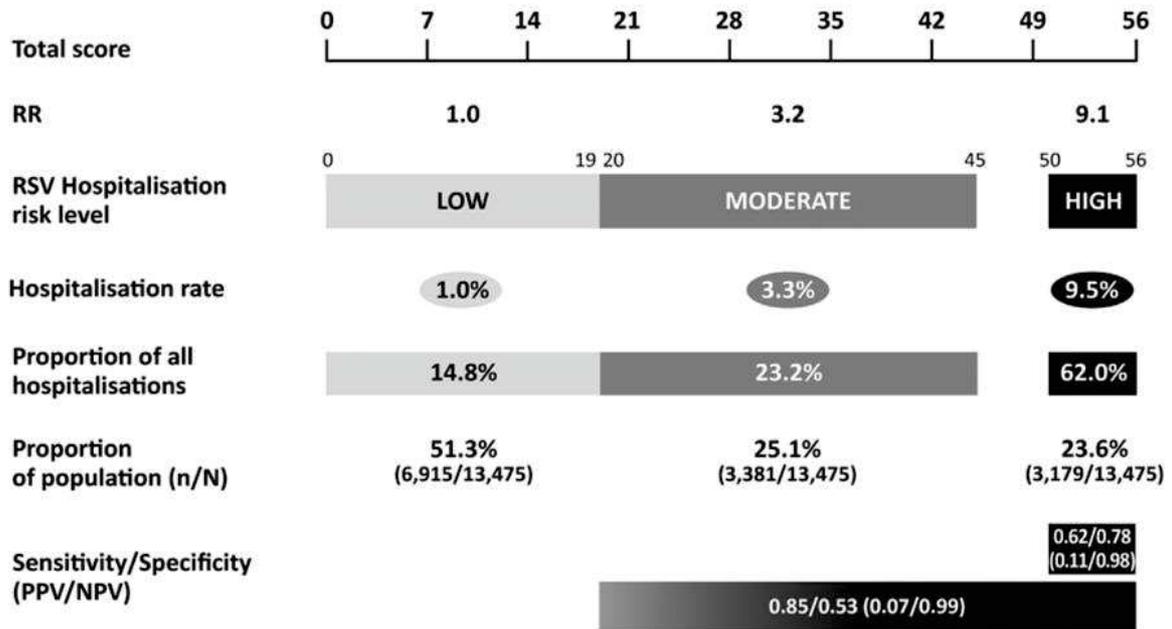


Figure 9: interprétation du score de risque et des caractéristiques des groupes à risque (Etude Blanken et al.)

## 6.5 Perspectives en matière de lutte contre le VRS

Au vu chaque année des taux d'infection à VRS chez le petit enfant et des hospitalisations pour bronchiolites sévères, la recherche d'un traitement curatif ou préventif des infections à VRS est une priorité. On dénombre à ce jour plus d'une quarantaine de traitements, de vaccins ou d'immunothérapies à un stade de développement clinique ou pré clinique (14).

Actuellement, le Synagis® est la seule immunothérapie passive dirigée contre le VRS autorisée chez l'Homme. Le Motavizumab, une immunoglobuline monoclonale semblable au Palivizumab, avait émis des résultats prometteurs en phase I du développement clinique. Cependant, en phase 2 et 3, il n'a pas montré de supériorité par rapport au Synagis®, et au contraire a été responsable de nombreux effets secondaires (notamment des rashes cutanés) (50). D'autres anticorps monoclonaux sont actuellement en cours d'évaluation et pourraient peut-être apporter une solution alternative à court et/ou moyen terme.

Concernant un traitement curatif du VRS, seul le Ribavirin est actuellement disponible sur le marché. Il est cependant non recommandé dans de nombreux pays, et notamment en France, devant

un rapport cout/efficacité très médiocre et des effets secondaires (17). Plusieurs molécules sont en cours d'évaluation, et utilisent différents moyens pour lutter contre ce virus contagieux (blocage de la fusion entre le virus et la cellule cible, blocage de la réplication virale), mais rien de prometteur n'est actuellement ressorti des études (50).

Malgré plus de 50 ans de recherche, à ce jour aucun vaccin anti-VRS n'est encore disponible. Un tout premier vaccin avait été mis au point dans les années 60, mais son évaluation dans des essais cliniques chez des enfants avait mis en évidence des effets indésirables et paradoxaux, avec une augmentation des infections à VRS chez les patients vaccinés, et notamment des infections sévères (18,50). La découverte d'un vaccin serait pourtant une des meilleures stratégies futures de prévention et d'immunisation anti-VRS, même si l'épidémiologie de cette infection pourrait également limiter son impact. En effet, on sait que les bronchiolites sévères touchent surtout les jeunes nourrissons de moins de 6 mois, et surtout de moins de 6 semaines avec un pic à 1 mois de vie (5). Pour cette catégorie de patients, un vaccin ne serait sûrement pas capable de produire une immunité à temps. Se pose alors la question d'un vaccin utilisable chez la mère pendant la grossesse pour protéger les plus petits (11). Cependant, le défi majeur reste l'innocuité du vaccin.(18)

La découverte de toute thérapeutique anti-VRS est d'autant plus important que certaines études rapportent l'apparition d'une possible résistance du virus au Palivizumab (51–53).

## **7 Conclusion**

L'objectif principal de notre étude est de décrire l'incidence des hospitalisations pour bronchiolite chez des nouveaux nés et nourrissons présentant des facteurs de risque de bronchiolite sévère au cours des 4 dernières saisons hivernales, et particulièrement concernant celles à VRS.

Nos résultats sont semblables à ceux de la littérature, puisque la majorité des patients hospitalisés sont des enfants en bonne santé, sans antécédent notable. Seuls 9,1% des patients présentent en effet au moins un facteur de risque comme défini dans notre étude.

Ce travail a également comme intérêt d'analyser l'observance du traitement par Synagis®. Il s'avère que l'observance n'est pas optimale dans notre population, puisque sur l'ensemble des patients ayant une indication selon nos pratiques (n=35), 82,9% (n=29) ont débuté une prophylaxie mais seulement 28,6% (n=10) ont bénéficié d'une prophylaxie complète. Par ailleurs, 4 patients sur les 29 ayant bénéficié de Palivizumab (au moins une injection) ont finalement été hospitalisé pour une bronchiolite à VRS, soit 13,9%.

Une des priorités pour les années futures sera donc de travailler sur une meilleure observance du traitement afin de réduire le taux de prophylaxie incomplète. Cela passera notamment par un renforcement de l'éducation parentale et la sensibilisation des pédiatres traitants réalisant le suivi de ces enfants.

Enfin, nous voulions comprendre les déterminants de la non-prescription du Palivizumab en comparant nos pratiques aux recommandations de la SFN. En effet, les indications de Synagis® sont variables selon les références, et nos pratiques en néonatalogie à Strasbourg diffèrent un peu des indications de la SFN. Ainsi, dans notre effectif, 19 patients auraient pu bénéficier d'une prévention de l'infection à VRS par Synagis® en 4 ans. Parmi eux, 5 patients présentent une infection à VRS et 7 n'ont bénéficié d'aucune analyse microbiologique.

Même si notre étude manque de puissance, elle permet cependant de porter un regard critique sur nos pratiques actuelles. En plus d'un travail sur l'observance du traitement, il serait intéressant de revoir nos indications de Synagis® dans l'objectif de protéger au mieux les populations les plus vulnérables. Nous pourrions envisager d'aligner nos pratiques sur les recommandations de la SFN et de travailler également à une harmonisation des indications sur l'ensemble du territoire alsacien. Ce dernier point pourrait par ailleurs permettre une meilleure diffusion des indications de Synagis® chez les pédiatres libéraux et ainsi aider à une meilleure observance du traitement. De la même façon, il serait intéressant de pouvoir discuter de l'utilisation d'un score de risque, comme celui de l'équipe de Blanken, afin de protéger les prématurés nés entre 32 SA et 35 SA, fragiles, mais sortant des indications de la SFN.

La réalisation d'une étude prospective pourrait apporter plus de réponses, notamment sur les raisons de cette mauvaise observance mais également sur le respect des conseils de prévention donnés aux familles (évitons des facteurs de risque environnementaux). Nous pourrions également envisager une étude prospective d'évaluation d'un rapport cout/efficacité afin de valider l'extension de nos indications actuelles du Palivizumab.

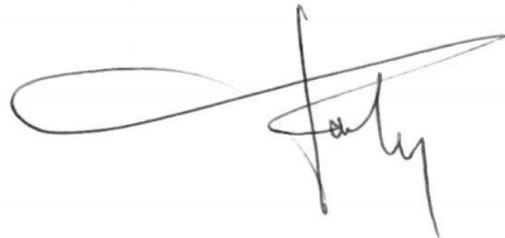
Quoi qu'il en soit, de nouvelles stratégies de prévention, notamment par la mise au point d'un vaccin sûr et efficace, est une des priorités mondiales en termes de santé publique. Il pourrait s'agir de la meilleure solution pour diminuer l'incidence des bronchiolites à VRS chez les patients à risque.

VU

Strasbourg, le 03/01/2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur Pierre KUHN



VU et approuvé

Strasbourg, le 06 JAN. 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



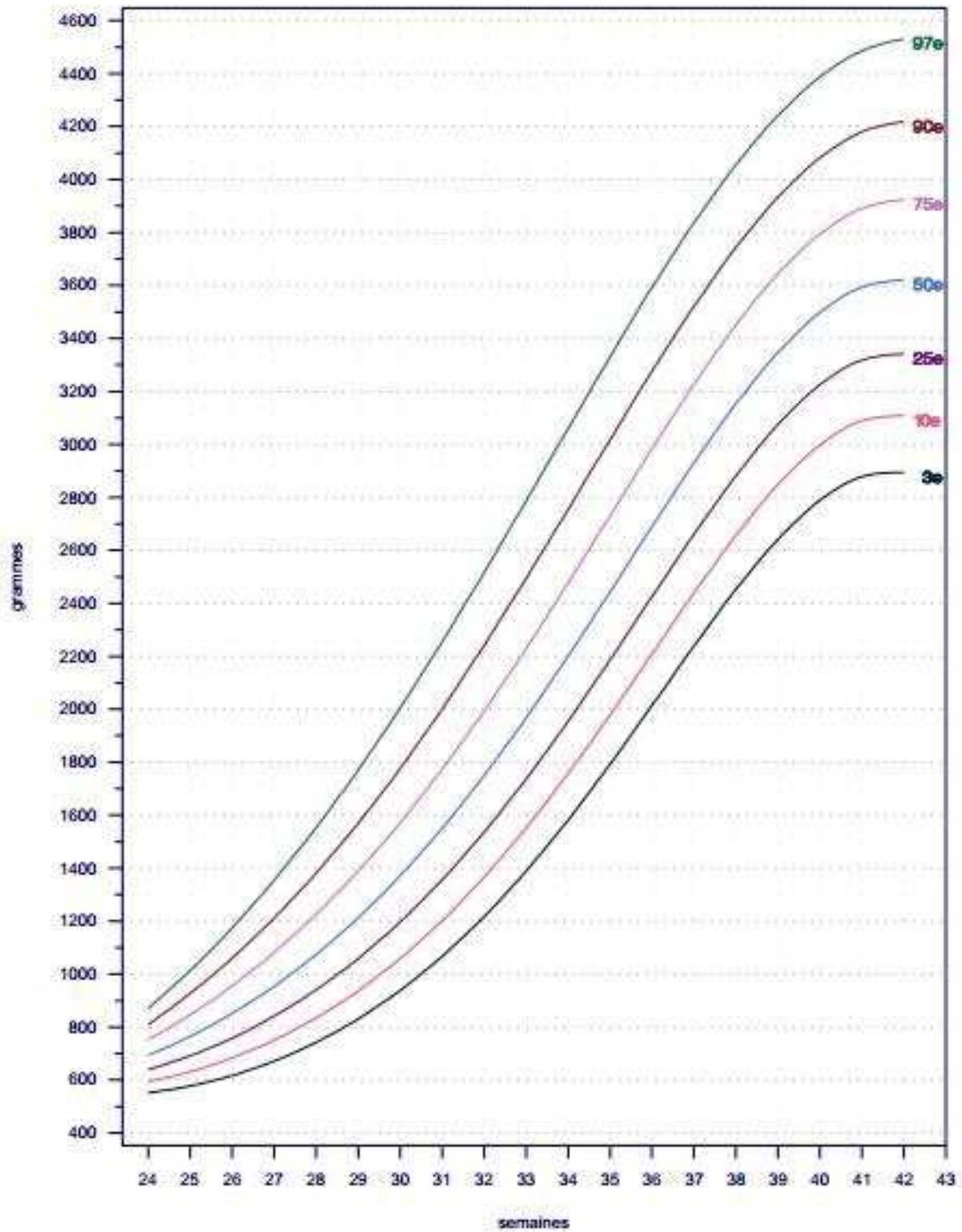
## ANNEXES

### Annexe 1 : Recommandations Synagis® de la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie

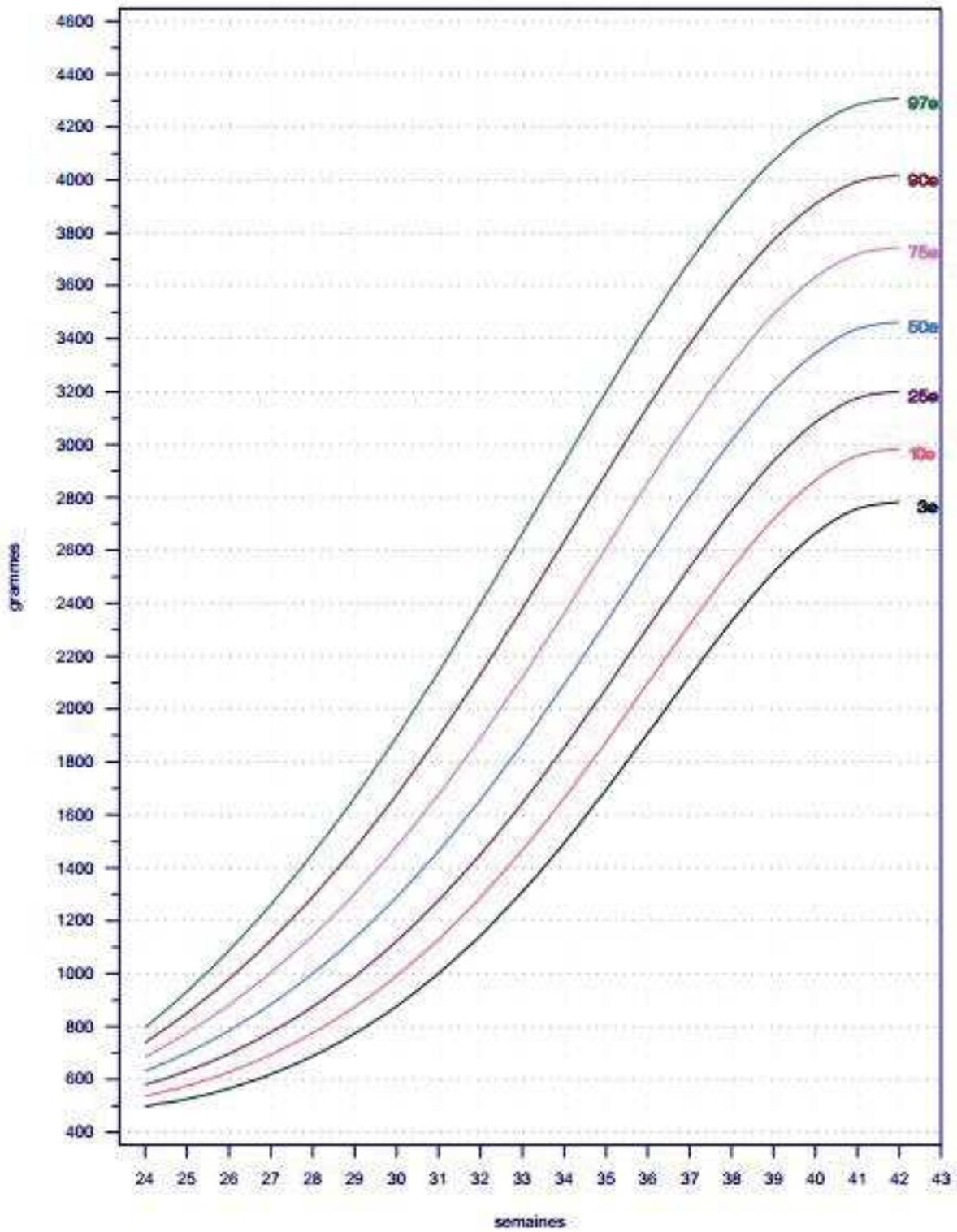
- Enfants <1 an atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative non opérée, traitée de façon palliative ou partiellement réparée :
  - a. cardiopathies donnant un shunt gauche droite exclusif avec débit pulmonaire élevé responsable d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire : large communication interventriculaire, forme complète de canal atrioventriculaire, ventricule unique, autres cardiopathies complexes ;
  - b. cardiopathies donnant un shunt droite gauche avec débit pulmonaire diminué responsable de cyanose franche (saturation en oxygène transcutanée inférieure à 80 % au repos) : tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire avec communication interventriculaire, atrésie pulmonaire à septum intact, anomalie d'Ebstein, ventricule unique et autres cardiopathies apparentées ;
  - c. cardiopathies avec shunts mixtes responsables de cyanose, d'insuffisance cardiaque et d'hypertension pulmonaire : transpositions complexes des gros vaisseaux, tronc artériel commun, ventricule unique et autres cardiopathies non réparables ;
  - d. cardiopathies valvulaires : rétrécissement aortique ou pulmonaire serré avec dysfonction ventriculaire, fuite valvulaire avec dilatation ventriculaire et insuffisance cardiaque ;
- la prophylaxie est particulièrement recommandée chez les enfants à haut risque respiratoire en cas d'infection par le VRS : cardiopathie mal tolérée chez les nourrissons de moins de six mois au début de la période épidémique, insuffisance cardiaque persistante malgré le traitement médical, gêne respiratoire, hypotrophie, dilatation et hypertension artérielle pulmonaire importante, hypoxémie franche au repos (saturation transcutanée < 80 %).

- Enfants <1 ans atteints de myocardiopathie responsable d'insuffisance cardiaque quel que soit le type : dilatée ou hypertrophique et la cause : ischémique, métabolique, mécanique, génétique, infectieuse....
- Enfants <1 ans atteints d'hypertension artérielle pulmonaire majeure quelle que soit sa cause : primitive ou secondaire.
- Enfants <1 an qui risquent d'être hospitalisés pendant la saison épidémique pour intervention chirurgicale ou pour cathétérisme cardiaque
- Enfants >1 an : au cas par cas pour ceux atteints de cardiopathie complexe mal tolérée.
- Sont exclus des recommandations les enfants atteints d'une cardiopathie mineure ou d'une cardiopathie bien tolérée ne nécessitant pas de traitement médical ou chirurgical au cours des deux premières années: communication interauriculaire, persistance du canal artériel, communication interventriculaire à shunt modéré ou à faible shunt, anomalie valvulaire mineure ou modérée, coarctation aortique non compliquée, etc. ; et les enfants atteints de malformation cardiaque traitée par chirurgie ou par cathétérisme interventionnel avec un résultat satisfaisant.

## Annexe 2 : Courbe Audipog – Poids des garçons



## Annexe 3 : Courbe Audipog – Poids des filles



## BIBLIOGRAPHIE

1. Langley GF, Anderson LJ. Epidemiology and Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections Among Infants and Young Children: *Pediatr Infect Dis J*. juin 2011;30(6):510-7.
2. Bourrillon A, Benoist G. Bronchiolite Aiguë. In: *Pédiatrie*. ELSEVIER MASSON. 2011.
3. Santé Publique France. Bronchiolite - Bilan de la surveillance 2018-19.
4. Leader S, Kohlhase K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. nov 2003;143(5):127-32.
5. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk Factors for Hospital Admission with RSV Bronchiolitis in England: A Population-Based Birth Cohort Study. Schildgen O, éditeur. *PLoS ONE*. 26 févr 2014;9(2):e89186.
6. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EAF, Bont L, Checchia PA, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther*. déc 2016;5(4):417-52.
7. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. 2010;375:11.
8. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. janv 2019;6:204993611986579.
9. Goldstein M. *Neonatology Today*. 2014;12.
10. Blanken MO, Paes B, Anderson EJ, Lanari M, Sheridan-Pereira M, Buchan S, et al. Risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalisation in premature infants. *Pediatr Pulmonol*. mai 2018;53(5):605-12.
11. Kramer R, Duclos A, Lina B, Casalegno J-S. Cost and burden of RSV related hospitalisation from 2012 to 2017 in the first year of life in Lyon, France. *Vaccine*. oct 2018;36(45):6591-3.
12. Freymuth F. Virus respiratoire syncytial, métagonococcus et virus para-influenza humains. II. Clinique et physiopathologie. *EMC - Mal Infect*. janv 2006;3(2):1-10.
13. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *The Lancet*. août 1999;354(9178):541-5.
14. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev*. déc 2018;S1526054218301398.
15. NICE. Bronchiolitis in children. 2016.
16. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *PEDIATRICS*. 1 nov 2014;134(5):e1474-502.

17. HAS, CNP de Pédiatrie. Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois - Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2019.
18. Gerretsen HE, Sande CJ. Development of respiratory syncytial virus (RSV) vaccines for infants. *J Infect.* juin 2017;74:S143-6.
19. Stagnara J, Balagny E, Cossatler B. Conférence de consensus - Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson.
20. Sterling B, Bosdure E, Stremler-Le Bel N, Chabrol B, Dubus J-C. Bronchiolite et kinésithérapie respiratoire : un dogme ébranlé. *Arch Pédiatrie.* janv 2015;22(1):98-103.
21. Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children (Review).
22. Anderson E, DeVincenzo J, Simões E, Krilov L, Forbes M, Pannaraj P, et al. SENTINEL1: Two-Season Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. *Am J Perinatol* [Internet]. 16 avr 2019 [cité 10 sept 2019]; Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1681014>
23. Straňák Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). Pickles RJ, éditeur. *PLOS ONE.* 16 juin 2016;11(6):e0157446.
24. The IMPACT study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531–7.
25. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* oct 2003;143(4):532-40.
26. VIDAL. Indications Palivizumab.
27. Gutfraind A, Galvani AP, Meyers LA. Efficacy and Optimization of Palivizumab Injection Regimens Against Respiratory Syncytial Virus Infection. *JAMA Pediatr.* 1 avr 2015;169(4):341.
28. Société Française de Néonatalogie. Recommandations SFN Palivizumab. 2007.
29. HAS. Avis de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé. 2007.
30. Chantepie A. Prévention des infections à VRS par le palivizumab (Synagis®) chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale. Recommandations de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique de la Société Française de Cardiologie. *Arch Pédiatrie.* nov 2004;11(11):1402-5.
31. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES AND BRONCHIOLITIS GUIDELINES COMMITTEE. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *PEDIATRICS.* 1 août 2014;134(2):415-20.
32. Walpert AS, Thomas ID, Lowe MC, Seckeler MD. RSV prophylaxis guideline changes and outcomes in children with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* mai 2018;13(3):428-31.
33. Walsh MC. Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia Rates. *PEDIATRICS.* 1 nov 2004;114(5):1305-11.

34. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. 2001;163:7.
35. Frogel M. A Systematic Review of Compliance with Palivizumab Administration for RSV Immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm.* janv 2010;16(1):46-58.
36. Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. *Int J Pediatr.* 2014;2014:1-13.
37. Torchin H, Rousseau J, Marchand-Martin L, Truffert P, Jarreau P-H, Ancel P-Y. Palivizumab administration in preterm infants in France: EPIPAGE-2 cohort study. *Arch Pédiatrie.* févr 2018;25(2):89-94.
38. Hascoet J-M, Fagnani F, Charlemagne A, Vieux R, Rozé J-C, Bendjenana H. Aspects méthodologiques de l'évaluation économique du médicament en pédiatrie : exemple de la prophylaxie de l'infection à VRS en France. *Arch Pédiatrie.* déc 2008;15(12):1739-48.
39. Hernández-Gago Y. Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros. *Farm Hosp.* 1 mars 2017;(2):169-86.
40. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Vrca VB, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. 2013;135.
41. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 1 déc 2010;65(12):1045-52.
42. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther.* juin 2017;6(2):173-97.
43. Riikonen R, Lauhkonen E, Törmänen S, Backman K, Koponen P, Helminen M, et al. Prospective study confirms that bronchiolitis in early infancy increases the risk of reduced lung function at 10–13 years of age. *Acta Paediatr.* janv 2019;108(1):124-30.
44. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS, Guzmán Cabañas JM, Bòria EV, Atienza BB, et al. Long-Term Burden and Respiratory Effects of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants—The SPRING Study. *Schildgen O, éditeur. PLOS ONE.* 8 mai 2015;10(5):e0125422.
45. Simoes EAF, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CHL, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab Prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus, and Subsequent Recurrent Wheezing. *J Pediatr.* juill 2007;151(1):34-42.e1.
46. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EAF, et al. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 2017;196(1):29-38.
47. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* avr 2018;6(4):257-64.
48. Rajah B, Sánchez PJ, Garcia-Maurino C, Leber A, Ramilo O, Mejias A. Impact of the Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis against Respiratory Syncytial Virus Infection: A Single Center Experience. *J Pediatr.* févr 2017;181:183-188.e1.

49. Kong A, Krilov L, Fergie J, Goldstein M, Diakun D, Wade S, et al. The 2014–2015 National Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Guidance for Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis on Preterm Infants Born in the United States. *Am J Perinatol.* janv 2018;35(02):192-200.
50. Rivera CA, Gómez RS, Díaz RA, Céspedes PF, Espinoza JA, González PA, et al. Novel therapies and vaccines against the human respiratory syncytial virus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2 déc 2015;24(12):1613-30.
51. Jun S, Sebastianski M, Featherstone R, Robinson J. Palivizumab and prevention of childhood respiratory syncytial viral infection: protocol for a systematic review and meta-analysis of breakthrough infections. *BMJ Open.* juill 2019;9(7):e029832.
52. Papenburg J, Carbonneau J, Hamelin M-È, Isabel S, Bouhy X, Ouhoumanne N, et al. Molecular Evolution of Respiratory Syncytial Virus Fusion Gene, Canada, 2006–2010. *Emerg Infect Dis.* janv 2012;18(1):120-4.
53. Zhao X, Chen F, Megaw AG, Sullender WM. Variable Resistance to Palivizumab in Cotton Rats by Respiratory Syncytial Virus Mutants. *J Infect Dis.* déc 2004;190(11):1941-6.

Université

de Strasbourg

Faculté  
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : ZANNETTIPrénom : Léa

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

A Strasbourg, le 06/01/2020.

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

## RESUME :

**Introduction :** Le Palivizumab (Synagis®) est un anticorps anti-VRS efficace pour limiter les hospitalisations pour bronchiolite à VRS dans une population à risque (prématurité <35SA, bronchodysplasie, cardiopathies hémodynamiquement significatives). Ses indications sont variables selon les références et les pratiques de chaque centre. Ainsi, nos pratiques en néonatalogie à Strasbourg diffèrent un peu des recommandations de la Société Française de Néonatalogie (SFN).

**Objectif :** Notre étude a pour principal objectif de décrire l'incidence des hospitalisations pour bronchiolite chez des nouveaux nés et nourrissons présentant des facteurs de risque de bronchiolite sévère au cours des 4 dernières saisons hivernales, et particulièrement concernant celles à VRS. Nous souhaitons également analyser l'observance du traitement par Synagis® ainsi que le taux d'hospitalisation pour bronchiolites chez les patients en ayant bénéficié. Enfin, nous voulions comprendre les déterminants de la non-prescription du Palivizumab en comparant nos pratiques aux recommandations de la SFN.

**Matériel et méthode :** Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective descriptive réalisée au CHU de Strasbourg au cours des 4 dernières saisons hivernales (2015/2016 ; 2016/2017 ; 2017/2018 ; 2018/2019). Nous avons colligé les informations des patients anciens prématurés (<35SA) ou présentant une pathologie sévère ayant moins de 1 an au début de l'épidémie à VRS, ainsi que ceux présentant une dysplasie broncho-pulmonaire ou une cardiopathie hémodynamiquement significative ayant moins de 2 ans. Nous avons exclu les patients ayant bénéficié d'une prise en charge à la naissance dans un autre centre hospitalier que Hautepierre. Nous avons réalisé une analyse statistique descriptive et inférentielle avec analyse en sous-groupe selon le statut VRS et l'âge gestationnel.

**Résultats :** Sur les 1103 patients hospitalisés pour bronchiolite toutes causes confondues, 9,1% des patients (n=101) présentent des facteurs de risque. Parmi ces 101 patients, 30,7% (n=31) ont un prélèvement VRS positif et les 69,3% restants (n=70) sont dits « non-VRS ». Chez ces 101 patients, 35 avaient une indication de Synagis® selon nos indications (34,6%), 29 ont reçu au moins une injection (82,9%) mais seuls 10 (28,6%) ont une prophylaxie complète. Selon les recommandations de la SFN, 53 patients avaient une indication de Synagis® (52,5%).

**Conclusion :** La grande majorité des patients hospitalisés pour bronchiolite ne présentent pas de facteur de risque. En 4 ans, 19 patients auraient pu bénéficier du Synagis® selon les recommandations de la SFN, dont 5 patients ont été hospitalisés pour une bronchiolite à VRS. Avec seulement 28,6% de prophylaxie complète, il nous paraît nécessaire de travailler à l'avenir sur une meilleure observance du traitement. Cela passe par l'éducation parentale et la sensibilisation des pédiatres et médecins traitants au traitement par Synagis®. La mise au point d'un vaccin pourrait aussi être une solution pour diminuer l'incidence des bronchiolites à VRS chez les patients à risque.

**Rubrique de classement :** Pédiatrie

**Mots-clés :** Bronchiolite ; VRS ; Prématurité ; Palivizumab ; Prophylaxie

**Président :** Professeur KUHN

**Assesseurs :**

- Professeure ROSSIGNOL Sylvie
- Professeur LAUGEL Vincent
- Docteur BONNEMAINS Laurent
- Docteur LANGLET-MUTEAU Claire

**Adresse de l'auteur :**

6, rue de Sainte Marie aux Mines  
67100 Strasbourg  
FRANCE