



U1173
INFECTION ET
INFLAMMATION



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Place de la ribavirine dans le traitement des infections par le RVS

RAMEIX-WELTI Marie-Anne, MD, PhD

UMR INSERM U1173 Université Versailles Saint-Quentin
Microbiologie Hôpital Ambroise Paré



Le RSV: un virus très fortement prévalent

Primo-infection 70% la première année
et quasi 100% dès la seconde.

Réinfections très fréquentes

Chez l'adulte 3%-10% par an



Primo-infection



**Bronchiolite du
nourrisson**



Réinfections fréquentes



Enfants-adultes sains



Sujets âgés/fragiles



Immunodéprimés



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Le RSV: un virus très fortement prévalent

Primo-infection 70% la première année
et quasi 100% dès la seconde.

Réinfections très fréquentes

Chez l'adulte 3%-10% par an



Primo-infection



**Bronchiolite du
nourrisson**



Réinfections fréquentes



Enfants-adultes sains



Sujets âgés/fragiles



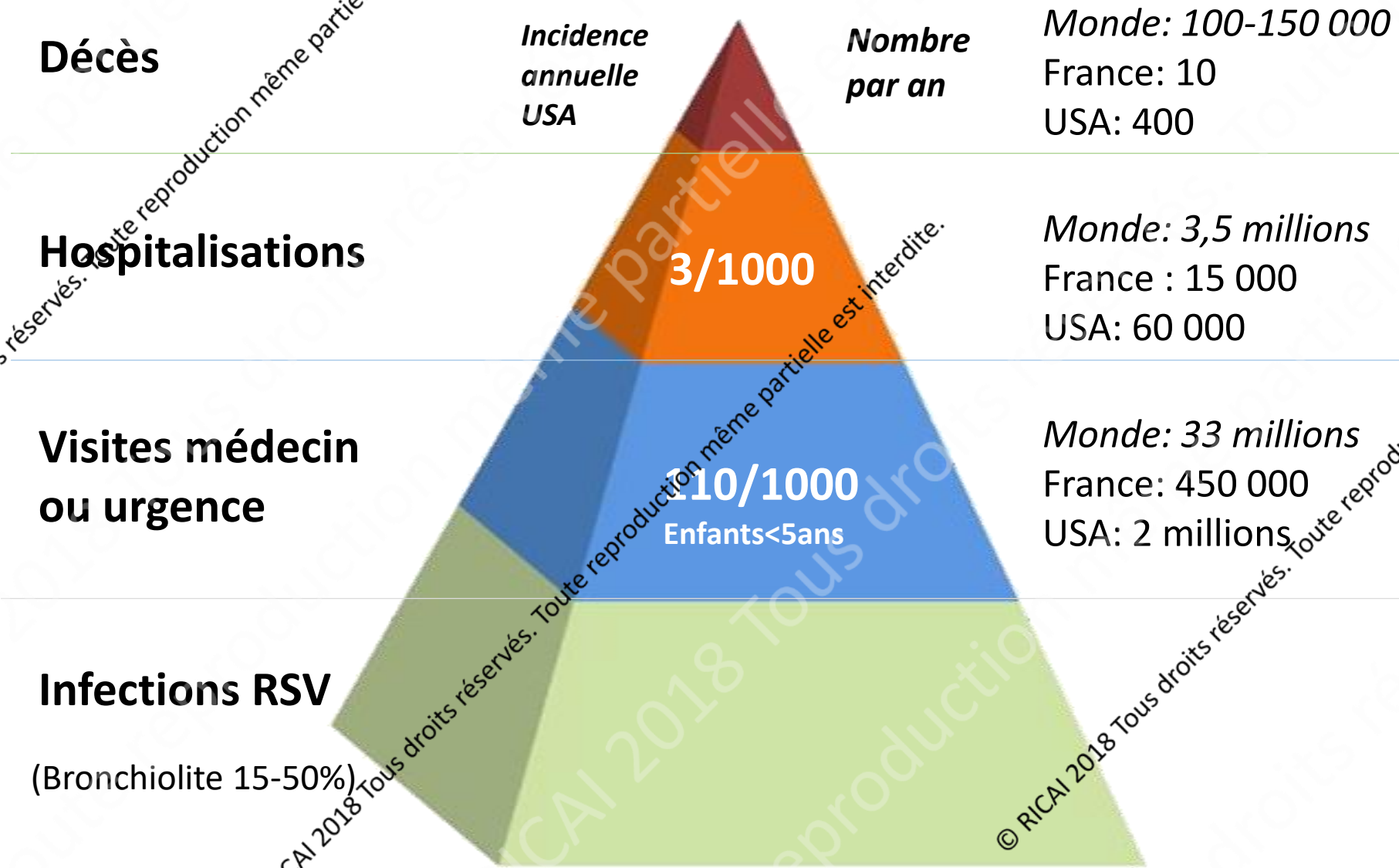
Immunodéprimés



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

Poids des infections par le RSV en pédiatrie



Poids des infections par le RSV en pédiatrie

Décès

*Incidence
annuelle
USA*

*Nombre
par an*

*Monde: 100-150 000
France: 10
USA: 400*

Hospitalisations

**0,7-1,7 milliards
par an**

*Monde: 3,5 millions
France : 15 000
USA: 60 000*

Visites médecin ou urgence

USA

Entants < 5ans

*Monde: 33 millions
France: 450 000
USA: 2 millions*

Infections RSV

(Bronchiolite 15-50%)

Les infections sévères par le RSV prédisposent à l'asthme



Bronchiolites RSV



Risque Asthme



Enfant



Adolescent



Adulte ???

Lien de causalité ???

- **Facteurs de prédisposition communs pour asthme et bronchiolite**
- **Rôle causal du RSV suspecté chez l'enfant** (*Blanken et al, 2013; Wu et al, 2008*)

Etude de prévention par le palivizumab versus placebo montre diminution asthme chez les sujets à risque.

Etude de cohorte montre association RSV et asthme chez l'enfant avec un « saisonnalité » de l'asthme.

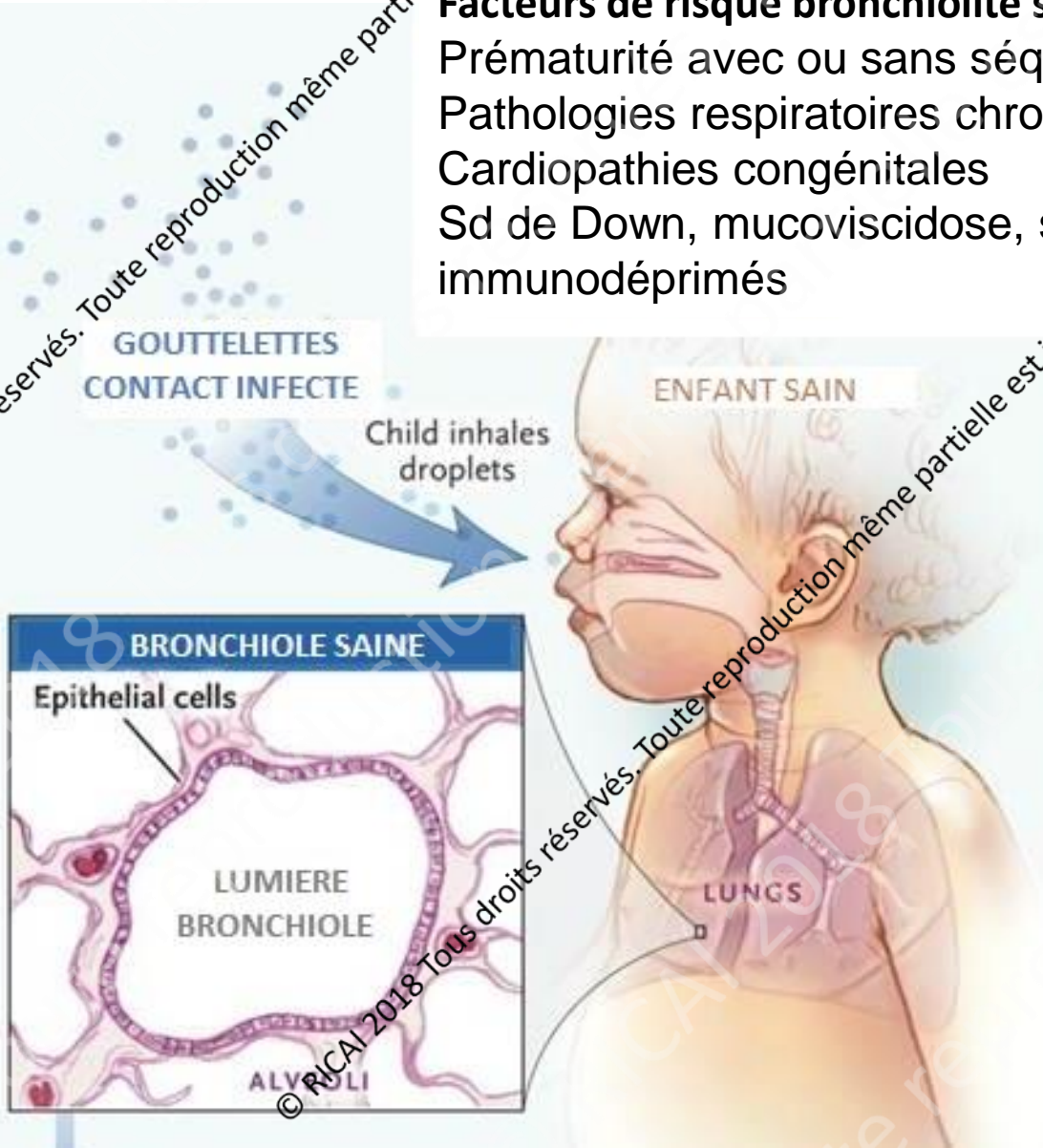
mais reste discuté....

Progression clinique de l'infection par le RSV

(adapté de Meissner 2016)

Facteurs de risque bronchiolite sévère:

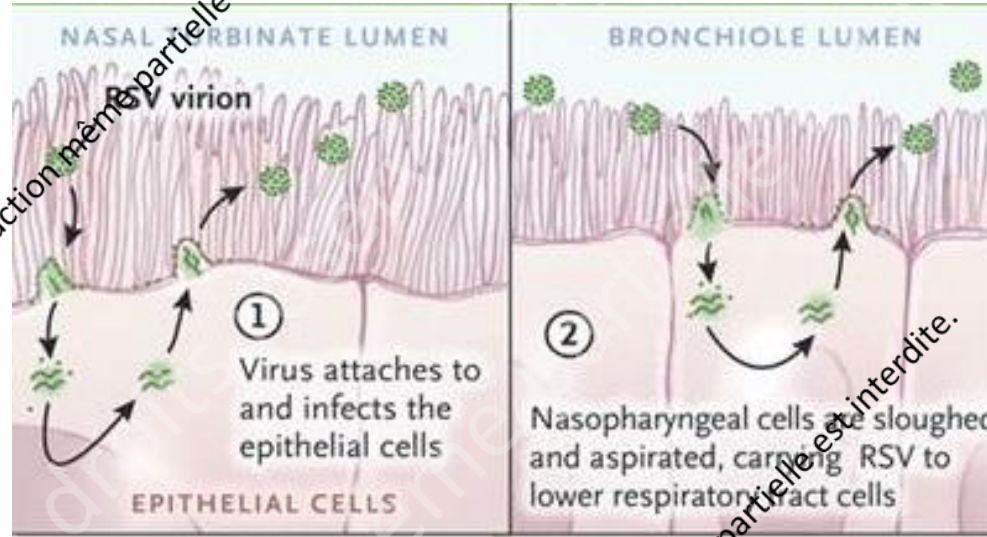
- Prématurité avec ou sans séquelles pulmonaires
- Pathologies respiratoires chroniques
- Cardiopathies congénitales
- Sd de Down, mucoviscidose, syndrome malformatifs, immunodéprimés



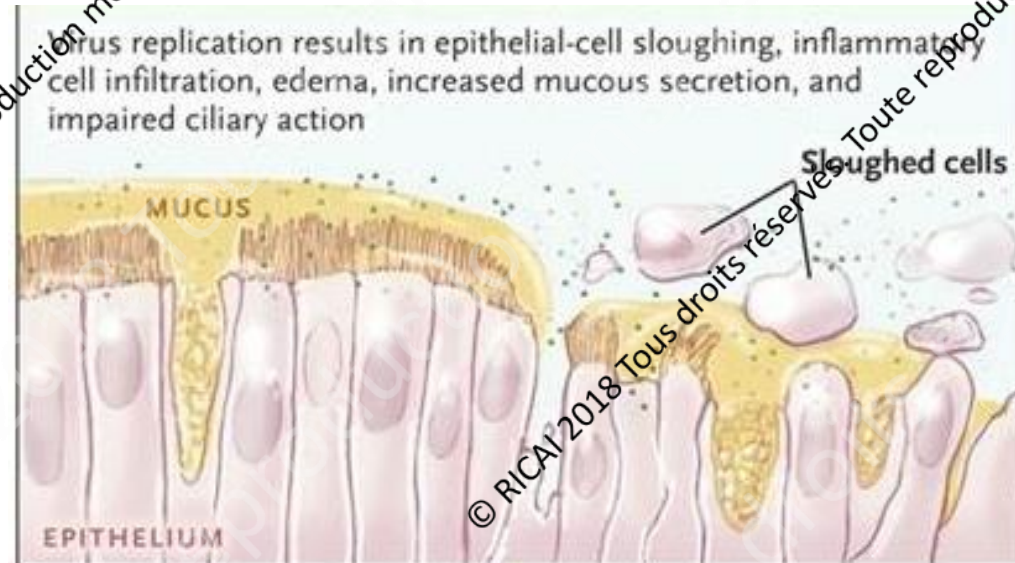
La majorité des enfants hospitalisés ne présente pas de facteur de risque

Incubation de courte

Infection haute: fièvre, congestion, rhinorrhée, irritabilité et anorexie

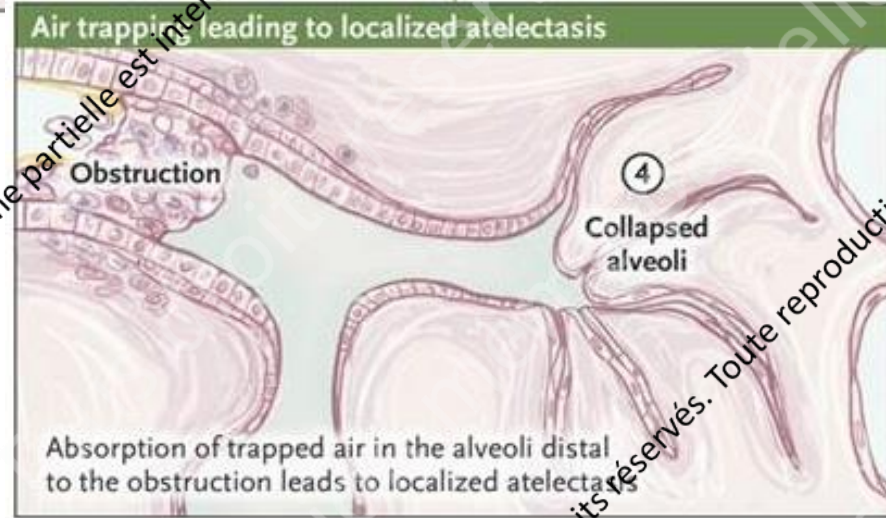
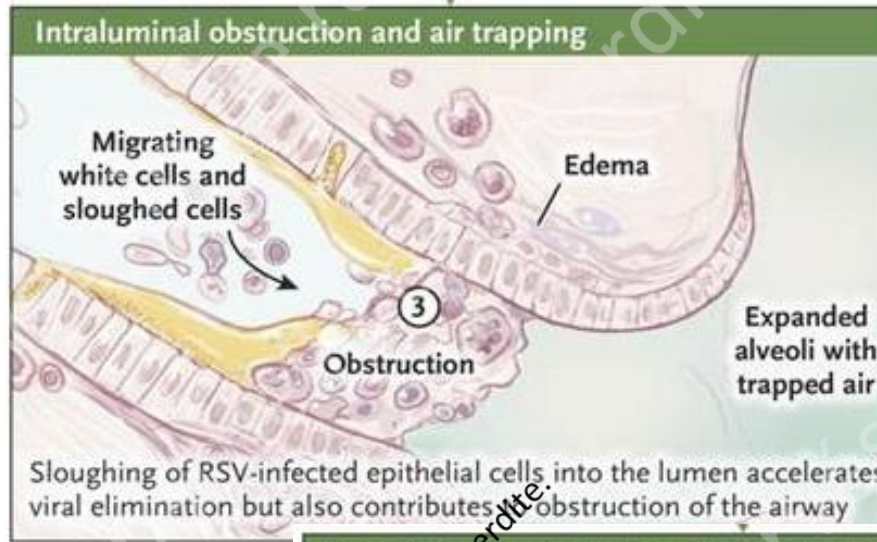
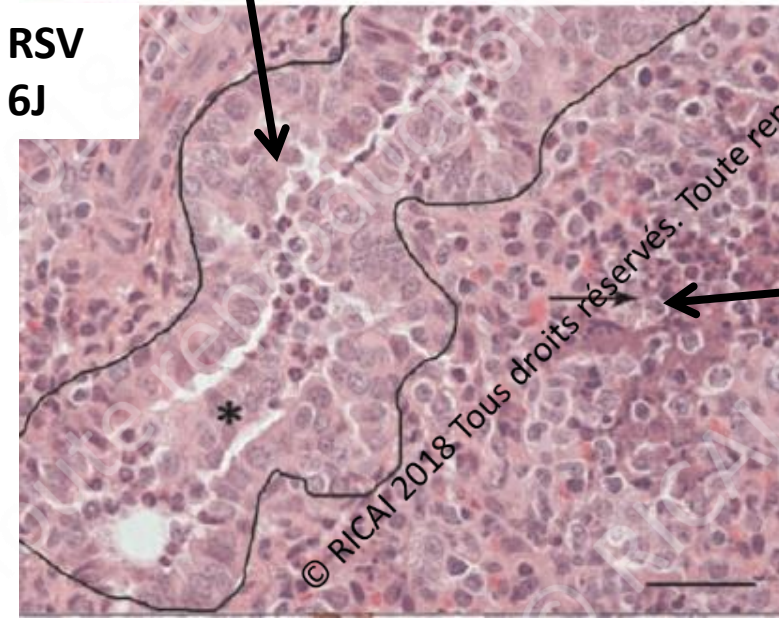


2-3 jours après les symptômes hauts, environ 1/3 des enfants développent un infection basse: bronchiolite: Toux, tachypnée, wheezing, tirage...



L'augmentation des efforts respiratoires et l'altération des poumons conduisant à l'hypoxémie.

Bronchiole obstruée par cellules épithéliales et neutrophiles



Alvéoles collabées par neutrophiles et débris nécrotiques

Le RSV: un virus très fortement prévalent

Primo-infection 70% la première année
et quasi 100% dès la seconde.

Réinfections très fréquentes

Chez l'adulte 3%-10% par an



Primo-infection



**Bronchiolite du
nourrisson**



Réinfections fréquentes



Enfants-adultes sains



Sujets âgés/fragiles



Immunodéprimés



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

L'impact des infections par le RSV chez l'adulte est inconnu

Adulte « sain »

Réinfections fréquentes : 3-10% par an

Peu symptomatiques ???

80% symptomatiques

38% arrêt de travail

Etude de surveillance: 10-22% des adultes de plus de 45 ans consultant pour syndrome respiratoire en ville



Importance des infections par le RSV chez les sujets âgés ou fragilisés

Présent dans environ **10% des hospitalisations pour syndromes respiratoires** chez >65 ans



Mortalité chez les patients hospitalisés environ 8-10%

USA: 180 000 hospitalisations/an
15 000 morts/an

1 milliard
par an



USA

Pathologies respiratoires chroniques

Second virus retrouvé dans les poussées de BPCO

20% hospitalisations



Infections par le RSV très sévères en cas d'immunosuppression profonde



Greffes hématopoïétiques (adultes) +++

Incidence infection RSV 2-17%

Incidence évolution vers infections respiratoires basses élevée 17-84%

Mortalité 7-83% selon les études

Greffes d'organes solides: essentiellement pulmonaires +

Incidence infection RSV 2-22%

Evolution vers infection basse 27-67%

Facteur favorisant le rejet aigüe et chronique (bronchiolite oblitérante)

Mais mortalité limitée 0-13%

Très peu de données pédiatriques

Incidence 4-11%

Mortalité 2-10%

Place de la Ribavirine dans le traitement des infections par le RSV

**Bronchiolite du
nourrisson**



Enfants-adultes sains



Sujets âgés/fragiles



Immunodéprimés



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Place de la Ribavirine dans le traitement des infections par le RSV

Bronchiolite du nourrisson



Enfants-adultes sains



Sujets âgés/fragiles

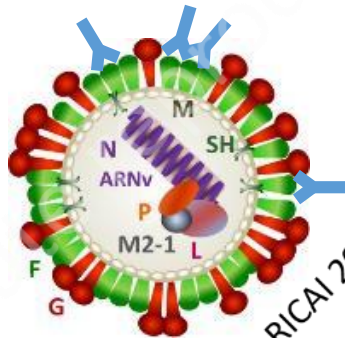


Immunodéprimés



Options curatives extrêmement limitées

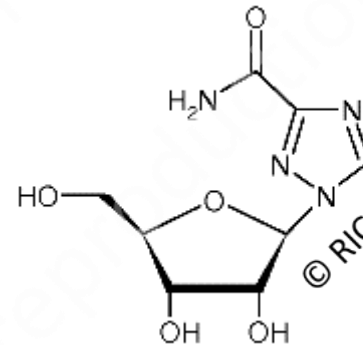
Sérothérapie...



Palivizumab

IgIV

Antiviraux



Ribavirine

(V).

Traitement des infections par le RSV et place de la ribavirine

Bronchiolite du
nourrisson



Enfants-adultes sains



Sujets âgés/fragiles



Immunodéprimés



???

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Traitement des infections par le RSV et place de la ribavirine

Bronchiolite du
nourrisson



Enfants-adultes sains



Sujets âgés/fragiles



Immunodéprimés



???



Quasiment aucune donnée

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Place de la Ribavirine dans le traitement des infections par le RSV

Bronchiolite du nourrisson



Enfants-adultes sains **Sujets âgés/fragiles**



Immunodéprimés



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

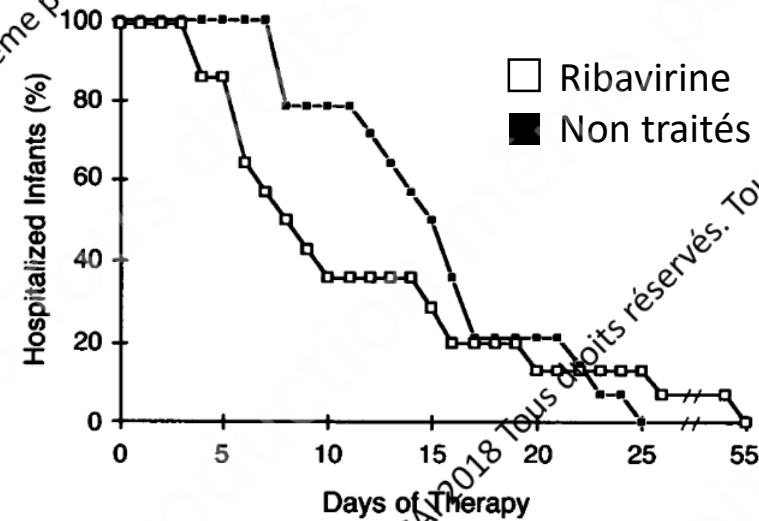
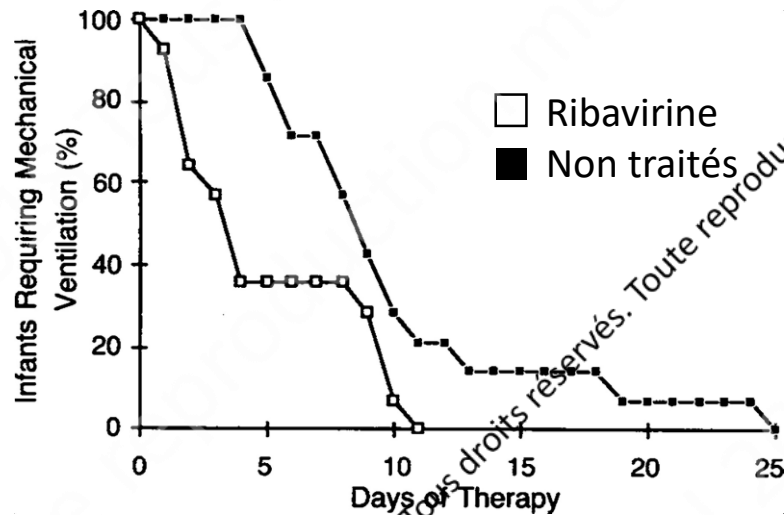
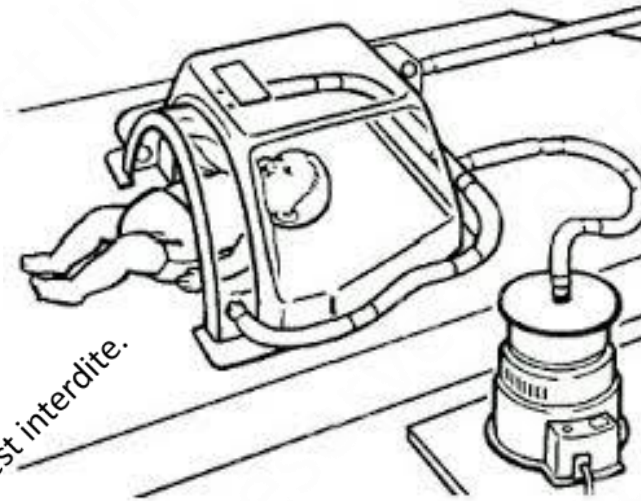
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Ribavirine dans le traitement de la bronchiolite du nourrisson

Ribavirine aérosol en traitement de la bronchiolite autorisée en 1986 (USA)

Réduction durée ventilation et durée hospitalisation



Essai contrôlé 28 enfants ventilation

Smith et al, 1991

MAIS

Abandon de la ribavirine aérosol dans le traitement de la bronchiolite du nourrisson

Bénéfices très discutés ???

Différentes études incluant études randomisées contrôlées et études rétrospectives

- Pas de bénéfices significatifs en terme de mortalité, d'état respiratoire et de durée d'hospitalisation
- Pas de bénéfices à plus long terme

Toxicité ?

Ribavirine en aérosol

*Ribavirine en aérosol 12-18h par jour pendant 3-5 jours
(small particles aerosol generator)*

Toxicité patient limitée

Effets secondaires: nausées, céphalées, bronchospasme
Rares rash et conjonctivites résolutifs à l'arrêt.

Toxicité exposés ????

Tératogène et cancérigène chez l'animal
Passage chez le soignants possible mais limité

Précautions très contraignantes : Double isolation,
circuits fermés, pièce en pression négative....



Abandon de la ribavirine aérosol dans le traitement de la bronchiolite du nourrisson

Bénéfices très discutés ???

Différentes études incluant études randomisées contrôlées et études rétrospectives

- Pas de bénéfices significatifs en terme de mortalité, d'état respiratoire et de durée d'hospitalisation
- Pas de bénéfices à plus long terme

Toxicité ?

Peu toxique pour les patients en aérosol
mais risque pour les soignants

Cout très élevé



Depuis 2014 non recommandé dans le traitement de la bronchiolite aux USA

En France non recommandée (rapport ANAES 2000)

Noter une certaine variabilité dans le prise en charge mais diminution globale du recours ribavirine

Palivizumab: Prévention de la bronchiolite sévère

Bénéfices ???

55% réduction des hospitalisations pour les prématurés avec ou sans bronchopneumopathie

Efficacité similaire en cas de cardiopathie congénitale, Sd de Down, Muco et autres

Toxicité faible

Couteux



Recommandations basées sur le ratio cout/efficacité

US : < 1 an: nés à moins de 29 SG ou avec cardiopathie congénitale ou avec séquelles respi prématurité (<32 SG et o2 à plus de 28j de vie)
< 2 ans avec pathologie respiratoire chronique ayant nécessité des soins dans les mois précédents

France: < 3 mois nés à moins de 30 SG
< 2 ans dysplasie bronchopulmonaire

Traitement des infections par le RSV et place de la ribavirine

Bronchiolite du nourrisson



Enfants-adultes sains Sujets âgés/fragiles



Immunodéprimés



Préventif: Palivizumab dans des indications restreintes

Curatif: Symptomatique uniquement.
Pas de Ribavirine

Traitement des infections par le RSV et place de la ribavirine

Bronchiolite du
nourrisson



Enfants-adultes sains



Sujets âgés/fragiles



Immunodéprimés



Greffes hématopoïétiques

Greffes d'organes solides: essentiellement pulmonaires

Très peu de données pédiatriques

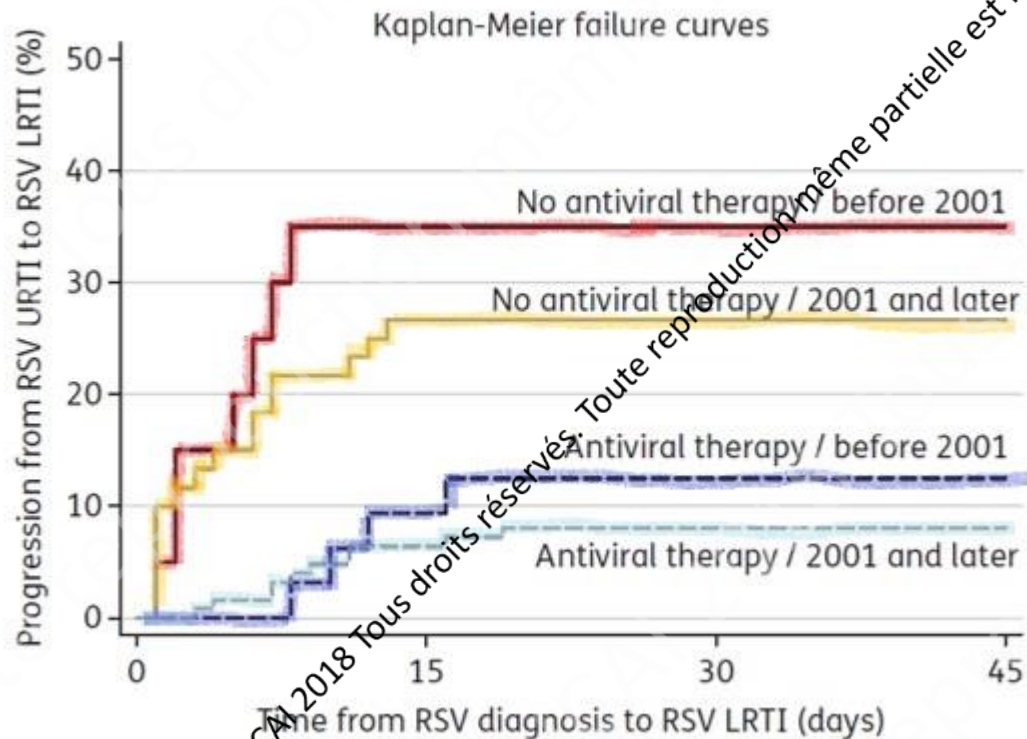
Place de la ribavirine dans le traitement des infections par le RSV chez les patients greffés hématopoïétiques

Bénéfique

Données essentiellement issues de case report et des études rétrospectives

Recommandati

- Diminue l'évolution vers infection respiratoire basse (83%)



No antiviral therapy (pre 2001)

No antiviral therapy (post 2001)

Antiviral therapy (post 2001)

Antiviral therapy (pre 2001)

237 patients Infections hautes

Shah et al, 2013. Plus large étude

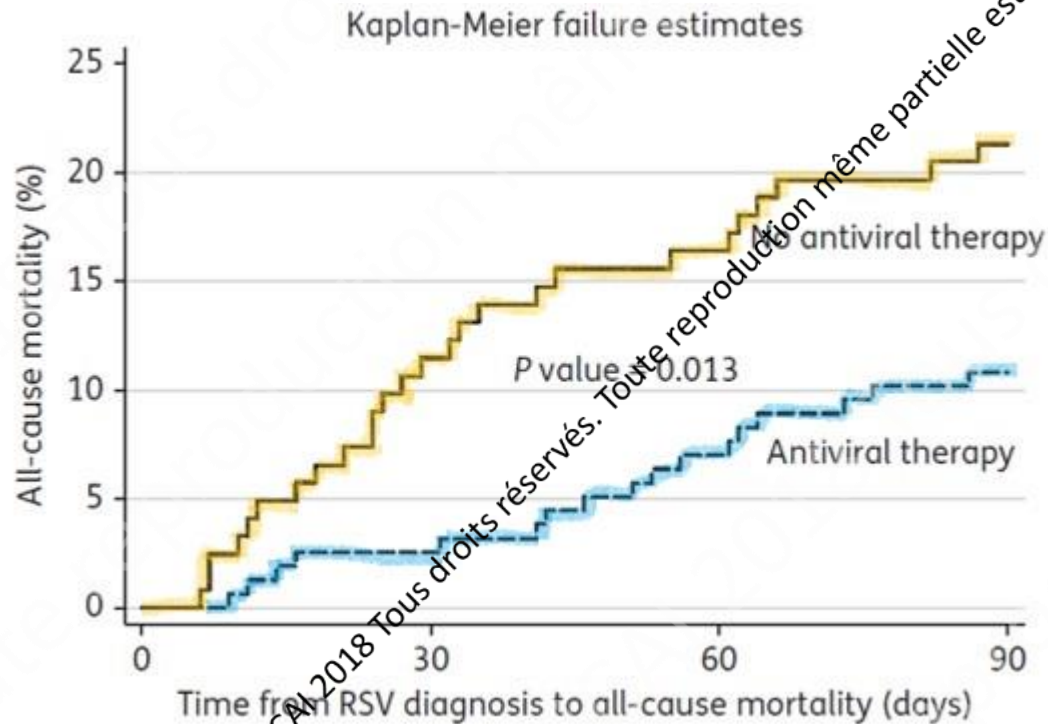
Place de la ribavirine dans le traitement des infections par le RSV chez les patients greffés hématopoïétiques

Bénéfique

Données essentiellement issues de case report et des études rétrospectives

Recommandati

- Diminue l'évolution vers infection respiratoire basse (83%)
- Diminue la mortalité (87%)



237 patients infection haute

No antiviral therapy

Antiviral therapy

Shah et al, 2013. Plus large étude

Place de la ribavirine dans le traitement des infections par le RSV chez les patients greffés hématopoïétiques

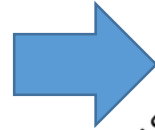
Efficacité reste discutée

Toxicité

Cout



Identifier les patients à risque



Ribavirine orale

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Patients à traiter en priorité par Ribavirine

Facteurs du score:

- Neutropénie
- Lymphonémie
- Age (40 ans)
- Conditionnement myeloablatif
- Corticoïdes
- GVHD,
- Greffe récente (30j)

Weighting criteria	Assigned weights (score)
>2.5	3
>2.5	3
2.0-2.5	2
<2.0	1
<2.0	1
<2.0	1
<2.0	1
<2.0	1
	12

Efficiency indicator on progression to

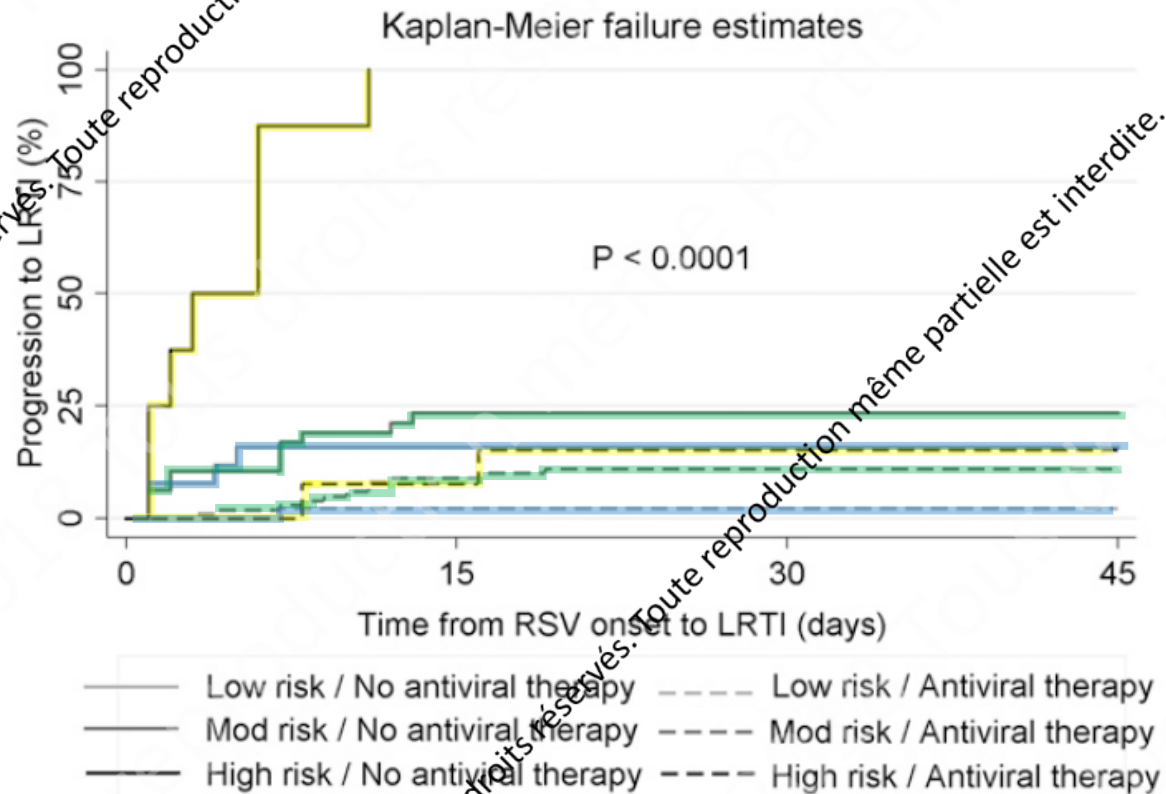
n. For example, for a patient with stratified into the moderate-risk

Etude retrospective 237 patients

Shah et al, 2014

Patients à traiter en priorité par Ribavirine

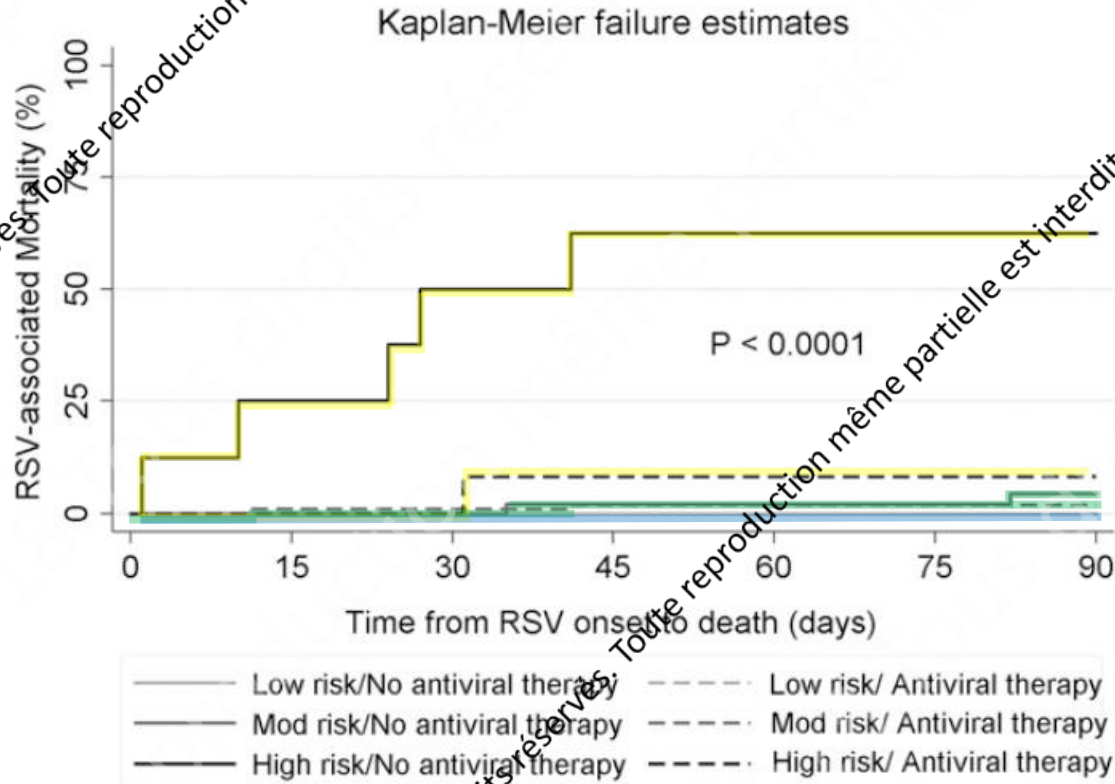
Progression vers l'infection basse



	RR (95% CI)	NNT
Low R	7 (0,8-59,6)	8
Mod R	2,1 (0,9-4,6)	9
High R	6,5 (1,8-23,6)	2

Patients à traiter en priorité par Ribavirine

Mortalité



	RR (95% CI)	NNT
Low R	ND	
Mod R	2,1 (0,3-14,6)	45
High R	8,1 (1,1-57,6)	2

Modalités et formes d'administration Ribavirine

Aérosol intermittent

(essai 50 patients): Au moins aussi efficace

Ribavirine orale

Etude rétrospective (46 patients)

Pas de différences entre oral et aérosol pour:

- progression vers infection basse
- mortalité
- effets secondaires

Economie par an pour un centre 1.2millions \$

Une dose (6mg) ribavirine aérosol 11581\$ en 2016

Orale (un jour traitement) 22,68\$

Ribavirine pour greffes d'organes solides (essentiellement poumon)

Ribavirine en aérosol ou IV: case reports et étude rétrospective mais pas de comparaison

(23 cas traités par ribavirine et IVIG pas de progression vers LRTI ni mortalité)

Ribavirine orale

(2 études rétrospectives 43 et 108 patients)

- Meilleure fonction du greffon à 30 jours
- Diminution BOS (5% versus 24%)
- Effets secondaires 14-25% 25% (anémies plus ou moins sévère et acidose lactique)

Recommandations américaines greffes solides

Pas de bonne preuves pour ribavirine.

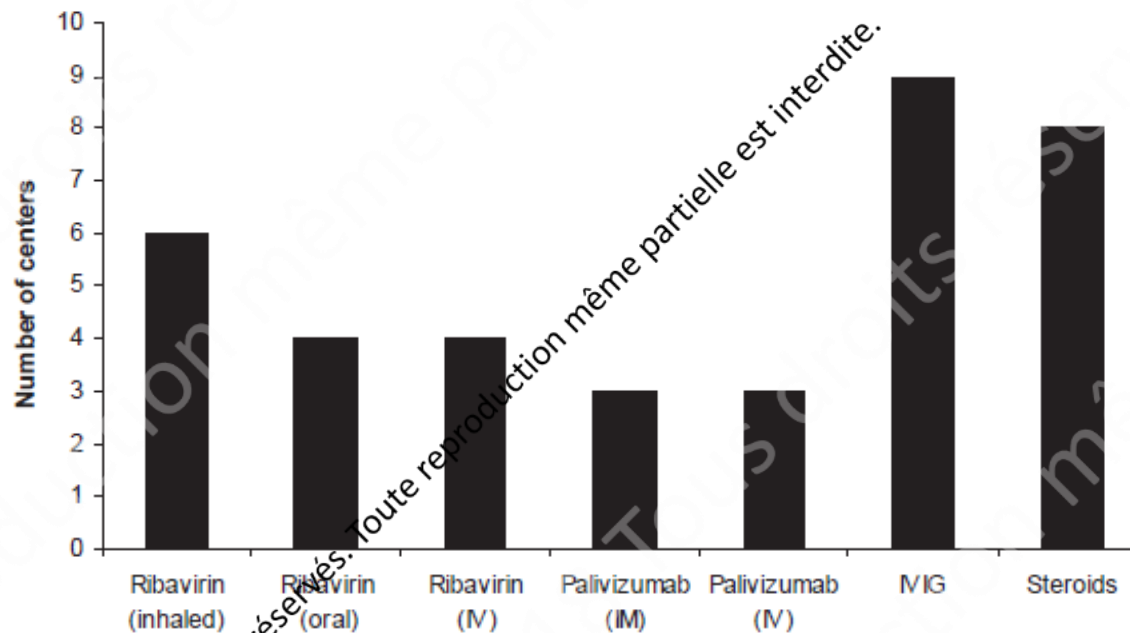
En général Ribavirine et IgIV ou palivizumab

Ribavirine chez les enfants immunosupprimés

Très peu de données.

Les rares études rétrospectives ne permettent pas de conclure.

Stratégies de traitement très variables selon les centres



Prévention : Palivizumab si < 2 ans (voir un peu plus)

Curatif ???

Traitement des infections par le RSV et place de la ribavirine

**Bronchiolite du
nourrisson**



Enfants-adultes sains Sujets âgés/fragiles



Immunodéprimés



**Hémato: Bénéfique mais
populations et modalités à définir
Pour les greffes de poumon ????**

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Perspectives : place de la ribavirine à revoir en fonction des nouveaux traitements

6 antiviraux en phase II

Antiviral	Cible	Phase II	Laboratoire
AK-0529	Fusion	<i>en cours</i>	Ark Biosciences Inc
BTA-C585 = Enzaplatovir	Fusion	2017	Aviragen Therapeutics Inc
JNJ-8678	Fusion	<i>en cours</i>	Janssen Pharmaceutical
ALS-008176 = Lumicitabine	Pol	<i>en cours</i>	Janssen Pharmaceutical
GS-5806 = Presatovir	Fusion	<i>en cours</i>	Gilead Sciences Inc
ALX-0171	F nanobodies	<i>déc-2018</i>	Ablynx NV

Conclusion

**Bronchiolite du
nourrisson**



Enfants-adultes sains Sujets âgés/fragiles



Immunodéprimés



**L'usage de la ribavirine en cas d'immunosuppression profonde
reste justifié**

Il faut définir les populations et les modalités

Abandon dans la bronchiolite du nourrisson

Conclusion

Nouvelles stratégies de prise en charge des infections par le RSV à définir

Aujourd'hui options très limitées

Sérothérapie...

Antiviraux

En développement

Antiviraux
Vaccins

Bronchiolite du
nourrisson



Enfants-adultes sains



Sujets âgés/fragiles



Immunodéprimés

