

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTÉ DE SANTÉ**  
**DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2024

THÈSE 2024/TOU3/2026

# **THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

KISSOUM Mehdi

le 03 mai 2024

**LE NIRSEVIMAB (BEYFORTUS®) : UN NOUVEL ANTICORPS  
MONOCLONAL DANS LA PRÉVENTION DE LA BRONCHIOLITE AIGÛE À  
VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL CHEZ LES NOUVEAU-NÉS ET LES  
NOURRISSONS**

Directrice de thèse : Mme CHAPUY-REGAUD Sabine

## **JURY**

Présidente : Pr COUDERC Bettina

1er assesseur : Dr CHAPUY-REGAUD Sabine

2ème assesseur : Dr FERDOUS Roland

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire,
Mme STRUMIA M.	Immunologie
	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

## Remerciements

Au **Dr CHAPUY-REGAUD Sabine**, Directrice de thèse et Maître de Conférences des Universités, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour le temps que m'avez consacré. Vos conseils m'ont été d'une aide précieuse dans la structuration et la rédaction de ce travail.

Au **Pr COUDERC Bettina**, Professeure des Universités, je vous remercie sincèrement de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury de thèse.

Au **Dr FERDOUS Roland**, Pharmacien titulaire d'officine, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse.

A **Mme Pagès** et à **M. Ferdous**, titulaires de la Pharmacie Centrale à Launaguet, merci pour votre accueil chaleureux, votre disponibilité et pour la qualité de vos conseils. Cela a été un réel plaisir de travailler avec vous. La joie avec laquelle vous exercez votre métier m'a profondément inspiré. Sans oublier **Charlotte, Karine, Carla, Amélia** et **Nelson**, merci pour votre patience et votre bienveillance à mon égard.

A toute l'équipe de la Pharmacie de Buffebiau pour la confiance qu'ils m'ont accordée, et ce dès le premier jour. Merci à **Stéphane**, auprès de qui j'ai énormément appris, tant sur le plan pharmaceutique que relationnel. Merci à **Mme Salama** pour votre accueil ainsi que pour vos précieux conseils. Je remercie également **Caroline** et **Chrystel** de m'avoir pris sous leur aile, pour leur patience infinie et pour leur bonne humeur en toute circonstance.

A **Vanessa**, merci pour ta confiance, ta gentillesse, ta bienveillance, ton ouverture d'esprit et bien sûr ton sens de l'humour aiguisé. Je te remercie également pour ton hospitalité, tu nous as ouvert les portes de ta pharmacie et traité comme des invités d'honneur. Je n'oublierai jamais cette expérience unique, et te souhaite le meilleur pour la suite.

A **Sandra**, pour ta bonté exceptionnelle et ta douceur qui se font ressentir jusque dans tes crêpes et tes tiramisus.

Un grand merci à **Omar, Maxime, Wassil, Moha, Ashot, Safya, Rayan** et **Sabrina** pour tous ces moments passés ensemble. Travailler avec vous aura été une expérience extraordinaire. Chacun d'entre vous aura contribué à rendre cette équipe hors du commun, et je vous en remercie.

Merci également au reste de l'équipe de la pharmacie Lafayette : **Bernadette, Virginie, Isabelle, Margot, Claudine** et **Nathalie** pour votre gentillesse et votre bonne humeur.

**A toute ma famille**, et plus particulièrement à **mes parents**. Merci pour votre soutien sans faille et vos encouragements constants durant ces études. Je suis infiniment reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi et suis conscient que je n'aurai jamais pu accomplir ce parcours sans vous. Aucun geste ne suffira jamais à rembourser la dette que j'ai envers vous.

A **Amel**, merci pour ta présence au quotidien qui est une source inépuisable d'inspiration et de bonheur.

A **Axel**, mon plus fidèle camarade depuis la PACES. Je garderai à jamais en mémoire tous les moments de joie, les rares instants de détresse, mais surtout les innombrables éclats de rire partagés tout au long de ces années.

A **Ashot**, pour qui les mots se révèlent insuffisants pour exprimer pleinement toutes mes pensées.

A **Pauline**, pour ce binôme de choc que l'on a formé durant tous ces TP, et pour toutes les crises de nerfs partagées.

A **Ilhem**, pour ta grande gentillesse et ta générosité sans limite. Tu m'as été d'une aide inestimable durant toutes ces années et j'en suis très reconnaissant. Merci pour tout my friend.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce travail, je vous adresse mes plus sincères remerciements.

# **Table des matières**

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>8</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>9</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des annexes.....</b>	<b>11</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>12</b>
<b>I) Généralités .....</b>	<b>13</b>
<b>1) Le virus respiratoire syncytial .....</b>	<b>13</b>
A) Découverte et classification du virus.....	13
B) Caractéristiques du virus .....	13
C) Cycle viral.....	16
D) Physiopathologie.....	18
E) Réponse immunitaire .....	18
F) Epidémiologie du VRS dans le monde.....	22
<b>2) Bronchiolite aiguë du nourrisson .....</b>	<b>23</b>
A) Définitions.....	23
B) Epidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France .....	24
C) Etiologie.....	27
D) Diagnostic .....	27
E) Manifestations cliniques.....	28
F) Facteurs de risque de formes graves chez les nourrissons.....	29
<b>II) Stratégies thérapeutiques et préventives de la bronchiolite aiguë à VRS .....</b>	<b>30</b>
<b>1) Stratégies thérapeutiques .....</b>	<b>30</b>
A) Evaluation initiale de la bronchiolite du nourrisson.....	30
B) Orientation des nourrissons atteints de bronchiolite aiguë .....	32
C) Prise en charge symptomatique non médicamenteuse à visée respiratoire.....	34
D) Prise en charge symptomatique médicamenteuse.....	36
<b>2) Stratégies de prophylaxie .....</b>	<b>39</b>
A) Mesures préventives .....	39
B) Différents types d'immunisation.....	40
C) Vaccins anti-VRS en développement.....	43
D) Abrysvo : nouveau vaccin chez la femme enceinte pour la protection des nourrissons.....	49
E) Palivizumab.....	51
<b>III) Le nirsévimab (Beyfortus).....</b>	<b>54</b>
<b>1) Présentation .....</b>	<b>54</b>
A) Généralités.....	54
B) Modalités pratiques .....	54
C) Caractéristiques pharmacologiques.....	55
D) Essais cliniques.....	60
E) Limites des essais cliniques.....	66

<b>2) Place du nirsévimab (Beyfortus®) dans la stratégie thérapeutique .....</b>	<b>67</b>
A) Avis de la Haute Autorité de Santé .....	67
B) Avis des sociétés savantes de pédiatrie.....	68
C) Mise à disposition du Beyfortus et modalités pratiques.....	69
D) Circuit du Beyfortus en pharmacie d'officine (saison 2023-2024) .....	70
E) Premier bilan de la campagne d'immunisation 2023-2024.....	72
<b>Conclusion .....</b>	<b>74</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>75</b>

## Liste des abréviations

AFPA : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire  
AG : Age gestationnel  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ASMR : Amélioration du service médical rendu  
CHD : *Congenital heart disease* = Cardiopathie congénitale  
CLD : *Chronic lung disease* = Maladie pulmonaire chronique  
CNPP : Conseil National Professionnel de Pédiatrie  
CT : Commission de la Transparence de la HAS  
DGS : Direction Générale de la Santé  
DROM : Départements et régions d'outre-mer  
DRP : Désobstruction rhinopharyngée  
EI : Effets indésirables  
EMA : *European Medicines Agency* = Agence européenne des médicaments  
FcRn : *neonatal Fragment crystallizable (Fc) Receptor* = récepteur Fc néonatal  
FI-RSV : *Formalin-inactivated respiratory syncytial virus* = VRS inactivé au formol  
HAS : Haute Autorité de Santé  
Ig : Immunoglobuline  
IL : Interleukine  
IM : Intramusculaire  
IFN : Interféron  
IVRI : Infection des voies respiratoires inférieures  
IVRS : Infection des voies respiratoires supérieures  
OMEDIT : Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques  
OMS : Organisation mondiale de la Santé  
OSCOUR : Organisation de la surveillance coordonnée des urgences  
PCR : *Polymerisation Chain Reaction* = Réaction en chaîne par polymérase  
pH : Potentiel hydrogène  
RCP : Résumé des caractéristiques du produit  
RRR : Réduction du risque relatif  
SA : Semaine d'aménorrhée  
SMR : Service médical rendu  
SPF : Santé publique France  
SpO2 : Saturation pulsée en oxygène  
SSH : Sérum salé hypertonique  
TDR : Test de diagnostic rapide  
USC : Unité de surveillance continue  
USI : Unité de soins intensifs  
UE : Union européenne  
VED : *Vaccine-enhanced disease* = maladie aggravée par le vaccin  
VRS : Virus respiratoire syncytial

## Liste des figures

Figure 1 : Schéma de la structure du virus respiratoire syncytial et de son génome <sup>9</sup> .....	14
Figure 2 : Localisation et fonction des protéines virales <sup>14</sup> .....	15
Figure 3 : Cycle de réplication du VRS <sup>15</sup> .....	17
Figure 4 : Arbre décisionnel devant une dyspnée sifflante selon l'âge et les antécédents du nourrisson <sup>36</sup> .....	24
Figure 5 : Schéma des différents types d'immunisation <sup>72</sup> .....	42
Figure 6 : Candidats vaccins et anticorps monoclonaux anti-VRS classés selon la population cible et la phase de développement clinique <sup>73</sup> .....	47
Figure 7 : Conditionnement du Beyfortus 100 mg (bleu) et 50 mg (violet) <sup>95</sup> .....	55
Figure 8 : Schéma de la voie de recyclage des IgG médiée par le FcRn <sup>96</sup> .....	56
Figure 9 : Structures et sites antigéniques de la protéine F du VRS en conformation pré- et post-fusion <sup>97</sup> .....	57
Figure 10 : Synthèse des parcours d'immunisation des nourrissons en établissement de santé et en ville <sup>108</sup> .....	69
Figure 11 : Fréquence des bronchiolites et des TDR VRS+ par saison chez les nourrissons de moins de 3 mois – Réseau PARI <sup>115</sup> .....	73

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Données de surveillance chez les enfants de moins de 2 ans à partir des données OSCOUR® et SOS médecins <sup>42</sup> .....	26
Tableau 2 : Classification de la bronchiolite aiguë du nourrisson en trois niveaux de gravité selon les recommandations de la HAS <sup>37</sup> .....	31
Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques moyens du nirsévimab <sup>99</sup> .....	59
Tableau 4 : Répartition des nourrissons inclus dans l'étude MEDLEY <sup>94</sup> .....	63
Tableau 5 : Détail des honoraires liés à la facturation du Beyfortus <sup>110</sup> .....	71

## **Liste des annexes**

Annexe 1 : Check-list HAS .....	85
Annexe 2 : Logigramme d'orientation selon le niveau de gravité de la bronchiolite .....	86
Annexe 3 : Fiche conseils destinée aux parents d'enfants atteints de bronchiolite aiguë .....	87
Annexe 4 : Fiche d'information « Votre enfant va recevoir du Beyfortus » .....	89
Annexe 5 : Fiche mémo sur le circuit du Beyfortus et les conseils liés à son utilisation .....	90

## Introduction

La bronchiolite aiguë est une affection respiratoire épidémique principalement causée par le virus respiratoire syncytial (VRS). En France, elle touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, ce qui représente environ 480 000 cas par an. Dans la majorité des cas, cette maladie est bénigne et évolue de manière favorable spontanément.<sup>1</sup> Toutefois, 2 à 3 % des nourrissons de moins de 1 an sont hospitalisés pour une bronchiolite sévère chaque année alors que la majorité d'entre eux sont nés à terme et sans comorbidités.<sup>2</sup>

Bien que ce phénomène épidémique soit prévisible, il entraîne chaque hiver une saturation des services de soins pédiatriques, tant ambulatoires qu'hospitaliers. La bronchiolite à VRS constitue même l'une des premières causes d'hospitalisation des nourrissons au cours de cette période.<sup>3</sup> Par ailleurs, avec un coût annuel en France estimé à plus de 124 millions d'euros, ces hospitalisations représentent un fardeau économique considérable.<sup>2</sup>

A ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique de la bronchiolite à VRS et sa prise en charge est uniquement symptomatique. Pour faire face à ce défi de santé publique majeur, les efforts se sont donc tournés vers les stratégies de prévention. Depuis plus de vingt ans, un anticorps monoclonal ciblant le VRS est disponible, mais son protocole contraignant et ses indications très restreintes ne permettent pas son utilisation à grande échelle.

Le Beyfortus représente donc la première stratégie d'immunisation permettant de protéger tous les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.<sup>4</sup>

Dans la première partie de ce travail, nous réaliserons un état des lieux des connaissances actuelles sur le VRS et la bronchiolite aiguë du nourrisson.

Ensuite, nous évoquerons les différentes stratégies thérapeutiques et préventives de la maladie.

Enfin, nous terminerons par une présentation du Beyfortus et de la place qu'occupe ce nouveau médicament préventif dans la stratégie de lutte contre la bronchiolite aiguë du nourrisson.

# I) Généralités

## 1) Le virus respiratoire syncytial

### A) Découverte et classification du virus

Initialement découvert chez le chimpanzé en 1956, le virus sera d'abord nommé *chimpanzee coryza agent* (CCA).<sup>5</sup> L'année suivante, en 1957, ce virus sera retrouvé chez des enfants atteints d'une infection des voies respiratoires inférieures (IVRI). C'est ainsi qu'il prendra son nom définitif de virus respiratoire syncytial, en raison de sa capacité à former des syncytia qui sont des cellules infectées qui ont fusionné pour donner naissance à de grandes cellules multinucléées visibles en microscopie électronique.<sup>6</sup>

Jusqu'en 2016, le VRS appartenait à l'ordre des *Mononegavirales* et à la famille des *Paramyxoviridae*. Depuis sa reclassification, il appartient à la famille des *Pneumoviridae* et au genre *Orthopneumovirus*.<sup>7</sup>

Il existe deux sérotypes (ou sous-groupes), le VRS-A et le VRS-B qui s'expliquent par la variabilité de la glycoprotéine G.<sup>8</sup>

### B) Caractéristiques du virus

Le VRS est un virus enveloppé qui possède un génome d'ARN monocaténaire et de polarité négative. Son génome d'environ 15 kb contient 10 gènes qui codent pour 11 protéines (figure 1).<sup>8</sup>

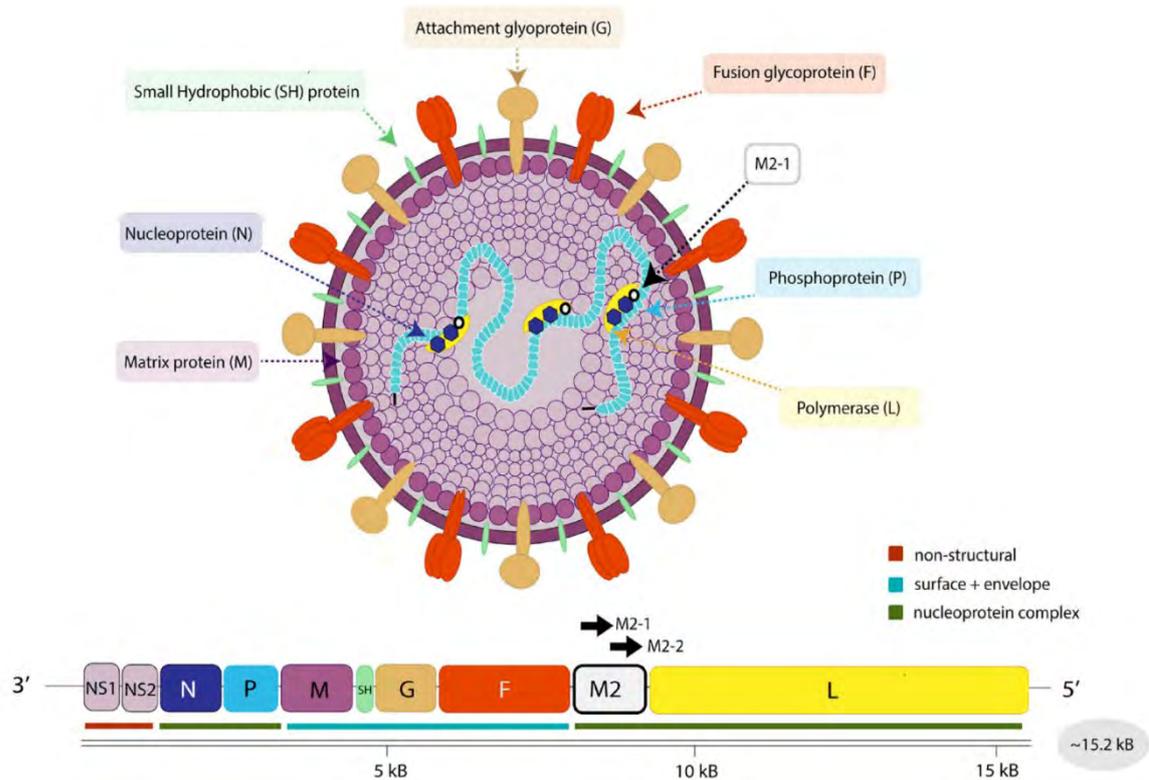


Figure 1 : Schéma de la structure du virus respiratoire syncytial et de son génome<sup>9</sup>

Il est intéressant d'avoir un aperçu des protéines virales étant donné qu'elles représentent des cibles potentielles pour le développement d'antiviraux.

A la surface de l'enveloppe virale, on retrouve 3 protéines transmembranaires :

- la **glycoprotéine G** qui permet l'attachement à la membrane de la cellule hôte
- la **glycoprotéine F**, qui est hautement conservée et responsable de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Pour ces raisons, elle représente la cible principale des anticorps monoclonaux.<sup>10</sup>
- la **petite protéine hydrophobe SH** (*small hydrophobic*) dont le rôle est mal connu mais qui agirait comme un canal ionique, aurait une action anti apoptotique et une action anti-inflammatoire par inhibition de la voie de signalisation du TNF.<sup>9</sup>

A l'intérieur de l'enveloppe virale on retrouve :

- la **nucléoprotéine N** qui enveloppe l'ARN génomique afin de former la nucléocapside.<sup>11</sup>

- la **polymérase L** qui est une ARN polymérase ARN-dépendante et qui possède deux activités enzymatiques distinctes : la transcription et la réplication. Elle est associée aux protéines P, M2-1 et M2-2 pour former le complexe polymérase.<sup>8</sup>
- la **phosphoprotéine P** dont le rôle principal est de lier le complexe polymérase à la nucléocapside pour former la ribonucléocapside.<sup>12</sup>
- la protéine **M2-1** qui agit comme un facteur de transcription.<sup>8</sup>
- la protéine **M2-2** qui est un cofacteur favorisant l'activité de réplication.<sup>8</sup>
- la protéine de matrice **M** qui tapisse la surface interne de l'enveloppe et qui joue un rôle dans le bourgeonnement et la libération des particules virales.<sup>9</sup>

En plus de ces 9 protéines structurales, le génome du VRS code pour 2 protéines non structurales NS1 et NS2 qui ne font pas partie du virion mais que l'on retrouve dans les cellules infectées par le VRS (figure 2).<sup>13</sup> Elles jouent un rôle dans l'inhibition des réponses cellulaires antivirales.<sup>8</sup>

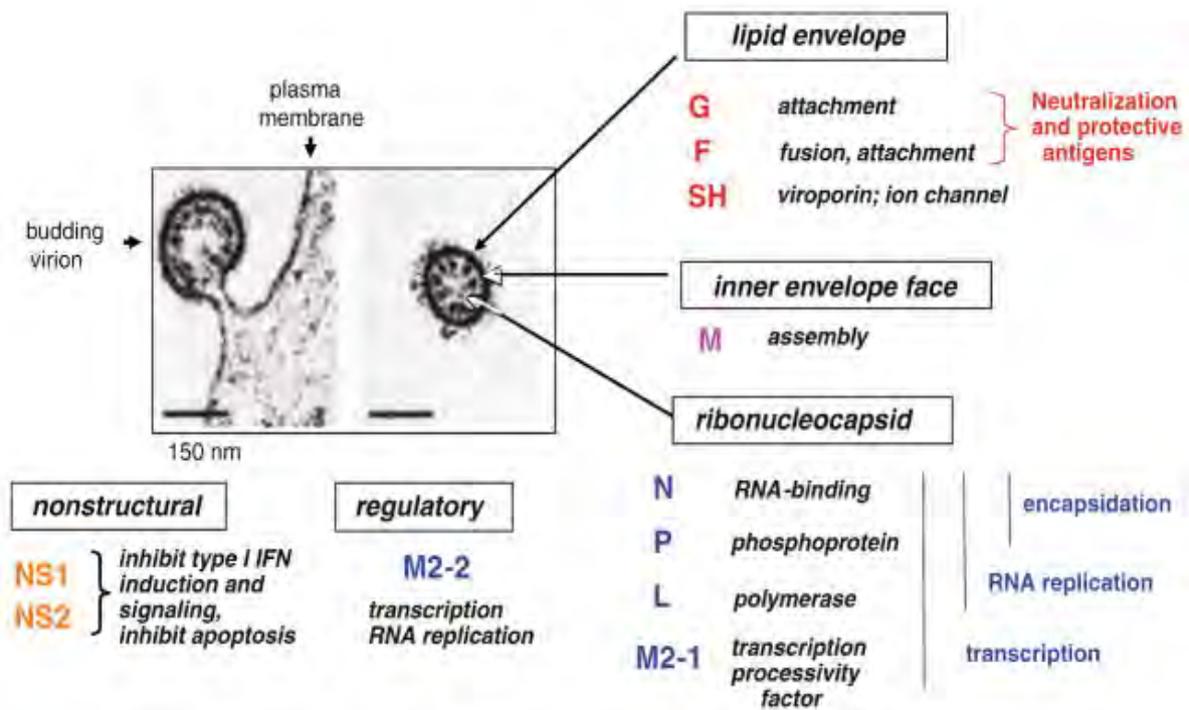


Figure 2 : Localisation et fonction des protéines virales<sup>14</sup>

### C) Cycle viral

Le cycle viral du VRS peut être schématisé en 5 étapes majeures qui sont :

- L'attachement :

Le cycle viral commence par l'attachement du virus à la membrane des cellules ciliées des voies respiratoires. Cette interaction fait intervenir les glycoprotéines G et F qui se lient aux glycosaminoglycanes (GAGs) des cellules hôtes. Bien que sa fonction primaire soit de permettre la fusion, la glycoprotéine F joue également un rôle dans l'attachement en se liant à la nucléoline, une protéine membranaire ubiquitaire.<sup>15</sup>

- La fusion et la pénétration cellulaire :

Une fois attachée, l'enveloppe virale va fusionner avec la membrane cellulaire par un mécanisme de macropinocytose.<sup>8</sup> Ce phénomène est possible grâce à un changement de conformation de la glycoprotéine F qui passe d'un état pré-fusionnel instable à un état post-fusionnel stable.<sup>16</sup> La nucléocapside est alors libérée dans le cytoplasme.

- La transcription et la traduction :

Une fois dans le cytoplasme de la cellule, le complexe polymérase entre en activité aidé de son cofacteur M2-1, et transcrit l'ARN génomique viral en ARNm. Ces nouveaux transcrits seront polyadénylés et coiffés par le complexe polymérase afin de ne pas être reconnus comme étrangers par la cellule hôte. La traduction pourra alors avoir lieu en utilisant la machinerie cellulaire.<sup>8</sup>

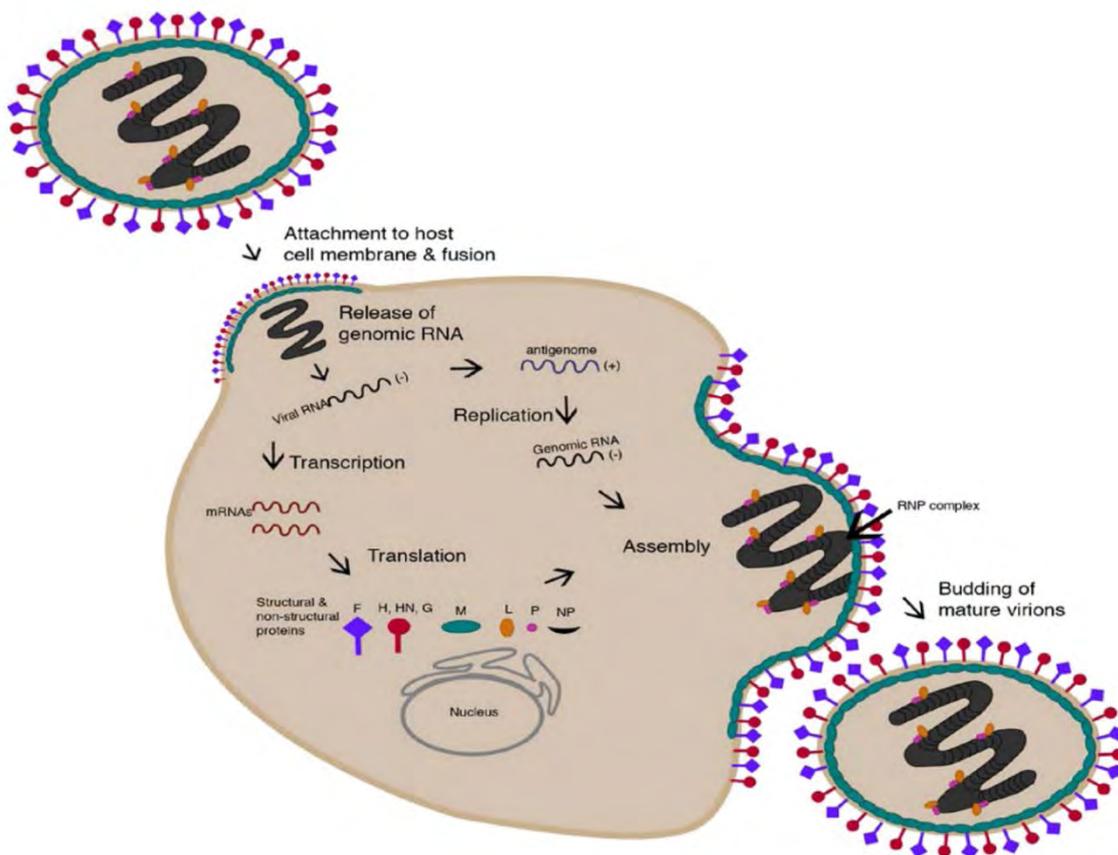
- La réplication :

Ce même complexe polymérase est à la fois responsable de la transcription et de la réplication. Le passage de l'activité transcriptase à l'activité réplacase serait favorisée par le cofacteur M2-2.

La réplication se produit alors en deux étapes : à partir de l'ARN génomique viral de sens négatif, le complexe polymérase synthétise un brin d'ARN complémentaire de sens positif appelé antigénome. Ce dernier servira de matrice et sera à son tour répliqué en ARN génomique de sens négatif.<sup>8</sup>

- L'assemblage et la libération :

De nouvelles nucléocapsides sont formées par l'assemblage des nucléoprotéines N nouvellement synthétisées et des génomes d'ARN issus de la réplication. Ces nucléocapsides ainsi que le reste des protéines virales vont migrer à la membrane apicale où elles seront assemblées pour former de nouveaux virions. Ces nouvelles particules virales seront alors libérées par bourgeonnement (figure 3).<sup>15</sup>



*Figure 3 : Cycle de réplication du VRS<sup>15</sup>*

*Les nouvelles particules virales sont assemblées et libérées 10 à 12h après l'infection, avec un pic se situant autour de 20h post-infection.<sup>9</sup>*

## D) Physiopathologie

L'infection débute par l'inoculation de larges particules par le nez et les yeux, ou par contact direct, selon une période d'incubation allant de 2 à 8 jours.<sup>17</sup> Le virus commence par se multiplier au niveau nasopharyngé avant de migrer par les sécrétions infectées, vers les voies respiratoires inférieures. A ce niveau, différents types cellulaires sont infectés par le VRS : les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire, les pneumocytes de type I ainsi que les macrophages alvéolaires.<sup>18</sup>

De plus, au niveau des cellules infectées le virus provoque également des altérations des protéines régulatrices du cycle cellulaire. Cela se traduit par un arrêt du cycle cellulaire avec une accumulation de cellules infectées en phase G0/G1. Ce mécanisme entraîne alors une disponibilité accrue des composants cellulaires pour le virus, ce qui crée un environnement optimal pour la réplication virale.<sup>19</sup>

L'infection provoque alors une nécrose de l'épithélium bronchiolaire et une accumulation de cellules desquamées qui conduisent à la formation d'un bouchon muqueux. S'ajoute à cela l'infiltration œdémateuse de la sous-muqueuse, l'hypersécrétion de mucus et l'afflux de cellules inflammatoires qui contribuent d'autant plus à obstruer les bronchioles et alvéoles.<sup>20</sup>

Tous ces phénomènes, auxquels s'ajoute l'immaturation pulmonaire du nourrisson, accentuent cette obstruction bronchiolaire. En effet, l'encombrement respiratoire est favorisé par le faible diamètre des bronches.

Cela se traduit au niveau clinique par une rhinopharyngite plus ou moins fébrile, associée à une toux, une dyspnée obstructive avec polyphonie, une respiration sifflante (wheezing) ainsi que des râles sibilants et sous-crépitants.<sup>21</sup> La guérison spontanée est le scénario le plus fréquent mais 3 à 4 semaines peuvent être nécessaires pour retrouver une activité mucociliaire efficace.<sup>20</sup>

## E) Réponse immunitaire

Au niveau du rhinopharynx, la réplication virale serait limitée chez l'adulte en raison de la présence d'immunoglobulines A (IgA) pharyngées.<sup>22</sup>

En revanche chez le nourrisson, l'immaturation immunologique locale ne permettrait pas de lutter efficacement. En effet, comme les nourrissons ne produisent que très peu d'immunoglobulines contre les glycoprotéines G et F du VRS, l'intensité de la prolifération virale et son extension vers les voies aériennes inférieures sont facilitées.<sup>21</sup>

Cependant, les nourrissons nés à terme et sans complications possèdent tout de même une protection contre le VRS, en raison de leurs IgG d'origine maternelle. Cette protection est assurée jusqu'à environ trois mois tant que ces anticorps ne descendent pas en dessous d'un certain seuil.<sup>23</sup>

En ce qui concerne les nourrissons nés prématurément, ce taux d'anticorps maternels étant très faible, le risque de développer une infection à VRS est alors plus élevé. Effectivement, durant les six premiers mois de grossesse, le placenta n'est pas perméable aux IgG maternelles.<sup>24</sup> De plus, nous savons aujourd'hui que le passage transplacentaire des anticorps spécifiques du VRS, a lieu principalement durant le troisième trimestre de grossesse.<sup>6</sup>

Ainsi, il a été montré qu'il existait une corrélation entre la présence d'anticorps maternels et une symptomatologie atténuée.<sup>25</sup>

#### a) Immunité innée

Quoiqu'il en soit, une réponse immunitaire innée se met rapidement en place au début de l'infection. Cette réponse est non sélective et fait intervenir plusieurs types cellulaires. Les macrophages résidents des tissus infectés, ainsi que les cellules dendritiques font partie des premières cellules de l'immunité innée à être activées.<sup>26</sup> Par la libération d'IFN et de cytokines elles assurent le recrutement des autres cellules de l'immunité innée comme les polynucléaires neutrophiles et les cellules natural killer (NK).<sup>18</sup> Toutes ces cellules participent à l'élimination du virus par leur mécanisme de phagocytose, cytotoxique, et de présentation d'antigène. En outre elles permettront également l'activation et le recrutement des cellules de l'immunité adaptative.<sup>26</sup>

#### b) Immunité adaptative

Celle-ci est sélective et représente la seconde ligne de défense contre les infections. Elle est caractérisée par l'activation des lymphocytes portant des récepteurs hautement spécifiques à

un antigène du VRS. L'activation de ces cellules conduit à leur prolifération, à leur expansion clonale ainsi qu'à la génération d'une « mémoire immunitaire ».<sup>26</sup>

L'immunité adaptative peut se diviser en deux types : la réponse à médiation humorale et la réponse à médiation cellulaire.<sup>26</sup>

La réponse humorale, par le biais des lymphocytes B, a pour but la formation d'anticorps dirigés spécifiquement contre le VRS. Néanmoins, la capacité des nouveau-nés et nourrissons à produire des anticorps neutralisants est limitée.<sup>27</sup>

Parallèlement, la réponse cellulaire met en jeu plusieurs sous-populations de lymphocytes T :

- LT CD8+ cytotoxiques nécessaires à l'élimination des cellules infectées
- LT CD4+ qui se répartissent en plusieurs sous-populations (Th1, Th2, Th17, Treg)

Les LT CD4+ jouent un rôle déterminant dans l'orientation des réponses immunitaires spécifiques<sup>26</sup> :

La réponse Th1 induit la libération d'IFN et d'IL-12 qui stimulent la réponse cellulaire, assurant ainsi une réponse optimale face aux infections virales.<sup>28</sup> Il s'agit de la réponse la plus adaptée suite à une infection par le VRS.

La réponse Th2 induit la libération d'IL-4 qui va inhiber l'activité des LT CD8+, diminuer la clairance virale, favoriser une hyperéosinophilie, la production d'IgE, l'hyperactivité bronchique et augmenter la sécrétion de mucus.<sup>18,26</sup> C'est cette réponse que l'on est susceptible de retrouver suite à une infection parasitaire mais également dans les phénomènes d'allergies et d'asthme.<sup>28</sup> Il s'agit là de la réponse la moins adaptée à une infection au VRS.

Néanmoins, les nouveau-nés et les nourrissons développent préférentiellement une réponse immunitaire de type Th2, au détriment de la réponse Th1.<sup>18</sup> Ce déséquilibre de la balance Th1/Th2 pourrait expliquer certaines formes graves de l'infection. Parmi les causes possibles, on retrouve l'environnement cytokinique qui serait capable d'orienter la différenciation des LT CD4+ en LTh2.<sup>28</sup> Également, on pourrait citer des causes inhérentes à la constitution de l'enfant comme par un exemple un terrain atopique, connu pour favoriser les réponses Th2.<sup>21</sup> Outre la génétique individuelle, le stade de maturation pulmonaire peut également avoir un impact sur l'orientation de la réponse. Dans le cas des nouveau-nés prématurés, une augmentation de la réponse Th2 a été observée.<sup>6</sup>

### c) Une mémoire immunitaire limitée

L'immunité induite par l'infection par le VRS est considérée comme très faible étant donné la fréquence élevée des réinfections. En effet, des études épidémiologiques montrent que jusqu'à 36 % des individus peuvent être réinfectés au moins une fois au cours d'une période donnée.<sup>29</sup> Des données montrent que l'incapacité des nouveau-nés et nourrissons à produire des anticorps neutralisants (réponse humorale) contribue à ce grand nombre de réinfections.<sup>27</sup> La réponse à médiation cellulaire est importante afin d'assurer la clairance virale mais ne confère pas une immunité prolongée.<sup>18</sup> On peut avancer d'autres raisons pour expliquer ces réinfections telles que le déroulement rapide de l'infection, qui ne permet pas à la réponse immunitaire adaptative de se déployer.<sup>21</sup> De plus, cette mémoire immunitaire limitée ne peut se justifier par la simple variabilité du VRS (comme pour la grippe par exemple) mais pourrait refléter l'efficacité de ce virus à échapper aux défenses de l'hôte.<sup>18</sup>

### d) Mécanismes d'évasion virale

En plus des causes citées précédemment, cette absence de protection prolongée pourrait témoigner de l'efficacité des stratégies d'évasion virale. Parmi les principaux mécanismes on retrouve :

- L'infection par le VRS des monocytes, macrophages et cellules dendritiques qui peut empêcher leurs fonctions d'élimination et leur capacité à activer les lymphocytes.<sup>18,21</sup>
- La glycoprotéine G du VRS possède une structure similaire au récepteur du TNF et peut donc se comporter comme un antagoniste du TNF.<sup>21</sup>
- La glycoprotéine G, fortement glycosylée, est un antigène inhabituel qui induit la production d'anticorps à faible activité neutralisante.<sup>21</sup>
- La glycoprotéine G est également sécrétée sous forme soluble par le VRS et peut alors agir comme un leurre pour les anticorps.<sup>10</sup>
- La protéine F de fusion change de conformation pour passer d'une conformation pré-fusionnelle à post-fusionnelle. Étant donné que la forme pré-fusionnelle est celle qui est requise pour l'entrée cellulaire du virus et qu'elle est aussi la cible des anticorps, le VRS s'équilibre entre les deux conformations ce qui lui permet à la fois de pénétrer dans les cellules et d'échapper à la neutralisation par les anticorps.<sup>10</sup>

- les protéines NS1 et NS2 produites par le VRS permettent d'inhiber la libération d'IFN par les cellules infectées mais aussi d'inhiber les signaux cellulaires d'apoptose afin de prolonger la survie des cellules et augmenter la multiplication virale.<sup>10</sup>

En somme, une immaturité immunitaire et pulmonaire des nourrissons, un déséquilibre Th2/Th1 conduisant à une réponse inappropriée, des mécanismes d'échappement immunitaire du virus et un excès d'inflammation sont autant de facteurs qui contribuent à la pathogénicité et à l'immunogénicité du VRS.

## F) Epidémiologie du VRS dans le monde

Le VRS est l'agent pathogène le plus fréquemment rencontré chez les nourrissons et les enfants atteints d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures.<sup>30</sup> A l'échelle mondiale, il a été estimé qu'en 2019 il y avait eu 33 millions d'infections par le VRS chez les enfants de moins de 5 ans, entraînant plus de 100 000 décès et 3,6 millions d'hospitalisations dont 1,4 millions concernaient des nourrissons de moins de 6 mois (soit 39 %). Ainsi, le VRS contribue grandement à la mortalité des enfants de moins de 5 ans dans le monde. En effet, l'étude rapporte qu'un décès sur 50 chez les enfants de 0 à 6 mois et un décès sur 28 chez les enfants âgés de 28 jours à 6 mois sont attribuables au VRS. Les auteurs précisent que plus de 97 % des décès attribuables à une infection par le VRS se sont produits dans des pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI).<sup>31</sup>

En ce qui concerne les pays à revenu élevé, une autre étude montre qu'en 2019 chez les adultes de plus de 60 ans, environ 5,2 millions d'infections à VRS ont été enregistrées, avec 470 000 hospitalisations et 33 000 décès à l'hôpital.<sup>32</sup>

De nos jours, il est admis que 70 % des enfants seront infectés lors de leur première année de vie et quasiment 100 % avant l'âge de 2 ans.<sup>18</sup> Les réinfections sont également observées tout au long de la vie avec un taux de réinfection par an estimé entre 5 et 10 % chez l'adulte.<sup>18</sup>

Dans les régions tempérées le virus circule sous la forme d'épidémies automno-hivernales avec un pic entre décembre et janvier, et semble être favorisé par l'humidité et les basses températures. Dans les zones tropicales et subtropicales, le VRS a tendance à circuler plus

facilement durant les mois les plus chauds, et le pic d'activité coïncide souvent avec la saison des pluies.<sup>33</sup> Il se peut que les températures plus froides et la pluie poussent les gens à se regrouper dans des espaces clos, facilitant ainsi la transmission du virus. D'autres études sont nécessaires pour démêler les associations entre le climat, le comportement humain et la transmission des maladies infectieuses.

Au cours d'une même épidémie, la co-circulation des deux sous-groupes du VRS est fréquente, et la prédominance de l'un ou de l'autre est possible. Une étude publiée en 2022 et qui a analysé la répartition des deux sous-groupes antigéniques des dernières décennies, a montré que le sérotype A était le plus souvent dominant.<sup>34</sup>

Plusieurs études ont été menées afin de savoir s'il existait des liens entre le sous-groupe antigénique et l'apparition de l'épidémie, son pic ou encore sa durée. En 2023, Deng et al. publient une revue systématique de la littérature incluant 36 études à travers 20 pays. Les résultats montrent qu'à l'échelle mondiale, la distribution des sous-groupes antigéniques n'a qu'un impact négligeable sur les caractéristiques saisonnières du virus.<sup>35</sup>

Toutefois, la saisonnalité marquée de la circulation du virus dans les régions tempérées demeure un élément essentiel à considérer pour l'élaboration de stratégies diagnostiques et thérapeutiques des infections à VRS.

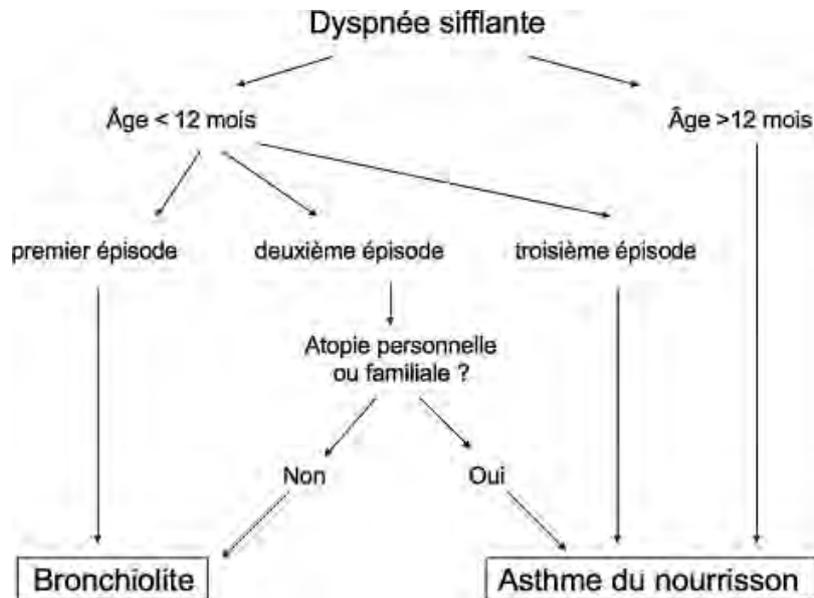
## 2) Bronchiolite aiguë du nourrisson

### A) Définitions

La conférence de consensus des années 2000 définissait la bronchiolite aiguë comme étant l'ensemble des bronchopathies obstructives liées le plus souvent au VRS chez les nourrissons âgés de un mois à deux ans, survenant en période épidémique.<sup>20</sup>

En 2019, la HAS élabore des recommandations autour de la bronchiolite du nourrisson et propose une nouvelle définition : un premier épisode aigu de gêne respiratoire (séquence rhinite suivie de signes respiratoires : toux, sibilants et/ou crépitants, accompagnés ou non d'une polypnée et/ou de signes de lutte respiratoire), à toute période de l'année.

De ce fait sont exclus de cette définition les nourrissons de plus de 12 mois ainsi que les épisodes récurrents de gêne respiratoire sifflante (figure 4).



*Figure 4 : Arbre décisionnel devant une dyspnée sifflante selon l'âge et les antécédents du nourrisson<sup>36</sup>*

Face à un second épisode rapproché chez le nourrisson de moins de 12 mois, il faudra envisager d'autres diagnostics et prendre en compte d'autres paramètres comme l'âge, les antécédents (asthme, allergies) et les symptômes associés.<sup>37</sup>

## B) Épidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France

En France, la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, ce qui représente environ 480 000 cas par an selon Santé publique France (SPF). Dans la très grande majorité des cas, cette maladie est bénigne et évolue de manière favorable spontanément. Dans les pays à revenu élevé, les décès de nourrissons attribuables à la bronchiolite à VRS sont extrêmement rares (< 1%). Toutefois, dans certains cas, une hospitalisation voire une admission en réanimation peuvent être nécessaires. En effet, 2 à 3 % des nourrissons de moins de 1 an sont hospitalisés pour une bronchiolite sévère chaque année.<sup>1</sup>

La bronchiolite se manifeste le plus souvent lors d'épidémie saisonnière. Généralement, elle débute à la mi-octobre et se termine à la fin de l'hiver. Le pic de l'épidémie survient habituellement autour du mois de décembre et entraîne chaque hiver une forte demande de consultations auprès des médecins généralistes et un afflux au niveau des services d'urgence.<sup>38</sup> Cette forte sollicitation du système de santé se produit dans un contexte où les structures hospitalières sont déjà fragilisées par deux années de crise sanitaire liée à la Covid-19 ainsi que d'importantes difficultés de recrutement de personnel médical.

#### a) Adaptation du système de santé et dispositifs de surveillance

Pour faire face à ce défi majeur, le gouvernement a notamment pris la décision d'activer le plan ORSAN pour la saison 2022-2023 de bronchiolite.<sup>39</sup> Ce dispositif national d'organisation de la réponse du système de santé en situations sanitaires exceptionnelles (*ORSAN*) se décline en cinq volets dont un lié à la gestion d'épidémies (EPI-CLIM). Il a pour objectif d'établir une meilleure coordination régionale des acteurs de santé et de fluidifier les prises en charge pédiatriques dans ce contexte épidémique. Il permet également de structurer et de planifier la montée en puissance du système de santé. Pour ce faire, de multiples moyens sont mis en œuvre à commencer par l'élaboration de fiches synthétiques spécifiques à chaque département et décrivant les parcours de soins des patients.<sup>40</sup>

Au cours de la saison épidémique de bronchiolite, SPF publie chaque semaine un bulletin hebdomadaire sur l'évolution du nombre de cas chez l'enfant de moins de 2 ans, afin d'informer les différents acteurs de santé.<sup>41</sup> Ce dispositif de suivi permet d'étudier au niveau national les tendances épidémiologiques de cette maladie virale chaque année. Cette surveillance s'appuie sur les données de médecine ambulatoire (SOS Médecins), les structures d'urgence du réseau OSCOUR, les analyses virologiques hospitalières (RENAL) et ambulatoires (Réseau Sentinelles) en lien avec le Centre National de Référence (CNR) des virus des infections respiratoires.<sup>42</sup>

#### b) Période 2015-2020 en France métropolitaine

Sur la période de 2015 à 2020, les épidémies de bronchiolite ont été très fidèles en termes de reproductibilité et ont duré en moyenne 12 semaines (de novembre à janvier). Suite à l'apparition du SARS-CoV-2, la cinétique des épidémies de bronchiolite a été modifiée. En effet

la saison 2020-2021 a été marquée par une épidémie retardée et de faible intensité. Les restrictions imposées durant la pandémie, telles que le confinement, la distanciation sociale ou les gestes barrières ont remarquablement réduit la transmission des virus respiratoires responsables de bronchiolite, en particulier le VRS. En revanche, l'assouplissement des restrictions sanitaires à partir de juin 2021 a entraîné une augmentation de la circulation du VRS entre les saisons. Cela s'est traduit en 2021-2022 par une épidémie précoce et de forte intensité.<sup>43</sup>

### c) Saison 2022-2023 en France métropolitaine : une épidémie intense

En 2022-2023, l'épidémie de bronchiolite a débuté la semaine du 3 octobre. Son pic a été atteint la semaine du 28 novembre et l'épidémie s'est terminée la semaine du 16 janvier. Elle s'est donc caractérisée par un début précoce (6 semaines plus tôt comparé à la moyenne observée sur la période 2015-2020) et une plus grande durée (16 semaines contre 12 semaines en moyenne sur la période 2015-2020). Cette longue épidémie a été marquée par une forte intensité en termes de passages aux urgences et d'hospitalisations. En effet, elle a conduit à 73 262 passages aux urgences suivies de 26 104 hospitalisations (tableau 1). Toutefois on note que la proportion d'hospitalisations pour bronchiolite chez les moins de deux ans après passage aux urgences est restée comparable à celle des saisons précédant la circulation du SARS-CoV-2 (2015-2020), indiquant une absence de sévérité particulière de l'épidémie.<sup>42</sup>

	2022 - 2023		2015 - 2020	
	Nombre	% *	Nombre moyen	% *
Passages aux urgences (OSCOUR®) pour bronchiolite	73 262	20	38 087	16
Hospitalisations après passage aux urgences pour bronchiolite (OSCOUR®)	26 104	43	13 958	36
Actes SOS Médecins pour bronchiolite	10 801	10	6 581	9

\* chez les enfants de moins de deux ans : proportion des passages aux urgences pour bronchiolite parmi l'ensemble des passages aux urgences codés, proportion des hospitalisations après passage aux urgences pour bronchiolite parmi l'ensemble des hospitalisations après passages aux urgences codés, proportion des actes SOS médecins pour bronchiolite parmi l'ensemble des actes médicaux SOS Médecins codés.

**Tableau 1 : Données de surveillance chez les enfants de moins de 2 ans à partir des données OSCOUR® et SOS médecins<sup>42</sup>**

*Données recueillies sur la période épidémique du 03/10/2022 au 22/01/2023. Comparaison aux valeurs moyennes des périodes épidémiques précédant l'émergence du SARS-CoV-2 (2015-2020) prises en référence (629 établissements).*

#### d) Saison 2023-2024 en France métropolitaine : nouvelle surveillance intégrée

L'hiver 2022-2023 a été marqué par la circulation de plusieurs virus respiratoires, à savoir le SARS-CoV-2, la grippe et le VRS. Cette triple épidémie, qui a fait suite à deux années de pandémie, a exercé une pression considérable sur le système de santé. Pour cette raison, Santé publique France a décidé pour la saison 2023-2024, d'établir une surveillance des infections respiratoires aiguës dite intégrée, car incluant les trois virus mentionnés précédemment. Cette surveillance intégrée permet d'avoir une vision d'ensemble tout en produisant des indicateurs spécifiques à chaque virus. Cela permet également d'alerter les autorités de santé, d'aider à l'organisation de l'offre de soins et de mesurer l'impact des infections respiratoires aiguës sur la santé publique.<sup>44</sup>

### C) Etiologie

Chez l'enfant, les bronchiolites sont très fréquentes et représentent avec les bronchites jusqu'à 90 % des infections respiratoires basses.<sup>45</sup> Le VRS est l'agent infectieux mis en cause dans 60 à 90 % des cas selon les auteurs.<sup>20,46</sup> Dans une moindre mesure, d'autres virus peuvent être responsables de bronchiolite et sont retrouvés seuls ou en co-infection avec le VRS comme les rhinovirus, le métapneumovirus humain, les adénovirus, les virus parainfluenza, influenza et coronavirus.<sup>46</sup> En ce qui concerne les co-infections bactériennes, ces dernières restent plutôt rares.<sup>27</sup>

Le VRS est un virus strictement humain et très contagieux. Il peut survivre 30 minutes sur la peau et jusqu'à 7 heures sur les objets ou le linge. Il se transmet par contact direct, au travers des sécrétions contaminées (salive, toux, éternuements) ou des mains. Il peut également se transmettre indirectement par les objets souillés. La bronchiolite aiguë est donc une maladie respiratoire très contagieuse qui est favorisée par le mode de garde en collectivité des enfants.<sup>20</sup>

### D) Diagnostic

Le diagnostic de la bronchiolite aiguë est essentiellement clinique et repose sur l'auscultation du nourrisson. En effet, les examens complémentaires tels que la radiographie thoracique ou

les examens biologiques ne sont plus recommandés de manière systématique dans les formes typiques car ne modifiant que très peu la prise en charge. Dans les formes les plus graves ou atypiques, ils sont alors discutés au cas par cas.<sup>37</sup>

La recherche du VRS chez un nourrisson atteint de bronchiolite possède toutefois un intérêt dans les études épidémiologiques et la veille sanitaire.<sup>18</sup>

### E) Manifestations cliniques

Les symptômes de la bronchiolite aiguë peuvent varier d'une personne à l'autre. Toutefois, après une période d'incubation allant de 3 à 6 jours, elle se manifeste le plus souvent par une rhinorrhée et une toux légère qui peuvent dans la moitié des cas s'accompagner d'une fièvre.<sup>18</sup> Dans les 2 à 3 jours qui suivent, la destruction des cellules ciliées due à l'invasion virale est à l'origine d'une obstruction bronchiolaire caractéristique. Cette atteinte des bronchioles se caractérise par un épisode de gêne respiratoire marqué par une augmentation des sécrétions, une aggravation de la toux ainsi qu'une polypnée à prédominance expiratoire. On peut également observer des signes de lutte respiratoire qui sont proportionnels au degré d'obstruction bronchiolaire. A l'auscultation, le « *wheezing* » (sifflements) est caractéristique mais on retrouve aussi des râles crépitants. Dans la majorité des cas, le nourrisson guérit spontanément au bout de 5 à 10 jours, bien que la toux puisse persister jusqu'à 4 semaines.<sup>20,38</sup>

Dans d'autres cas, des complications aiguës peuvent apparaître comme une insuffisance respiratoire ou une apnée. A ce stade, la détresse respiratoire peut perturber le sommeil et l'alimentation du nourrisson jusqu'à un épuisement majeur et une déshydratation importante. Ces complications peuvent alors justifier une hospitalisation.<sup>20,46</sup>

Enfin, chez les nourrissons de moins de 2 ans, les bronchiolites à VRS sont associées à un risque accru d'observer des épisodes de respiration sifflante et la survenue d'une pathologie asthmatique plus tard dans l'enfance.<sup>47</sup> Une des explications serait que le VRS induirait une forte réponse inflammatoire qui finirait par devenir chronique et provoquerait une hyperréactivité bronchique.<sup>27</sup>

## F) Facteurs de risque de formes graves chez les nourrissons

Plusieurs facteurs de risque d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS ont été identifiés, le principal étant le jeune âge du nourrisson au moment du pic de circulation du virus. En effet, les études épidémiologiques démontrent que 49 à 70 % des nourrissons hospitalisés pour bronchiolite à VRS sont âgés de moins de 6 mois.<sup>48</sup>

La prématurité, le sexe masculin, les affections cardiaques et pulmonaires, le tabagisme maternel au cours de la grossesse ainsi que l'exposition à des facteurs environnementaux sont autant de facteurs susceptibles d'entraîner des formes graves de la maladie.<sup>49</sup>

Pourtant, bien que la majorité des nourrissons hospitalisés soient âgés de moins de 6 mois, ils sont le plus souvent nés à terme et ne présentent pas de comorbidités. Effectivement, une étude réalisée en France de 2010 à 2018 révèle que parmi les nourrissons hospitalisés pour IVRI associée au VRS, 87 % d'entre eux étaient en bonne santé et nés à terme.<sup>2</sup> Ces résultats montrent que la bronchiolite peut affecter tous les nourrissons, indépendamment de la présence de facteurs de risque, soulignant ainsi l'intérêt des stratégies de prévention.

D'autre part, l'allaitement maternel semblerait agir comme un facteur protecteur chez les nourrissons et réduirait autant la sévérité des bronchiolites à VRS que les hospitalisations qui y sont liées. Ceci s'explique par le transfert via le lait maternel de plusieurs éléments tels que les IgA maternelles dirigées contre des agents pathogènes auxquels la mère a été exposée, des agents antimicrobiens comme la lactoferrine, le lysozyme et les oligosaccharides qui contribuent à l'élimination des agents pathogènes.<sup>50</sup>

## II) Stratégies thérapeutiques et préventives de la bronchiolite aiguë à VRS

### 1) Stratégies thérapeutiques

#### A) Evaluation initiale de la bronchiolite du nourrisson

Une fois que le diagnostic de bronchiolite aiguë est établi par le médecin de soins primaires, ce dernier doit évaluer le niveau de gravité de la maladie afin d'orienter la prise en charge du nourrisson. Pour cela, dans leurs dernières recommandations<sup>37</sup> de 2019, la HAS et le Conseil National Professionnel de Pédiatrie (CNPP) ont défini des critères à évaluer en tenant compte de l'âge du nourrisson et après désobstruction rhinopharyngée (DRP) :

- l'altération de l'état général : comportement anormal, hypotonie, geignement
- la fréquence respiratoire sur 1 minute > 60/min ou < 30/min
- le rythme respiratoire (pauses)
- la fréquence cardiaque > 180/min ou < 80/min
- des signes de lutte respiratoire par la mise en jeu des muscles accessoires
- la diminution des apports alimentaires de plus de 50 % sur plusieurs prises
- la saturation en oxygène SpO2 mesurée par oxymètre de pouls en air ambiant.

Forme clinique	Légère	Modérée	Grave
État général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (<30/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO2% à l'éveil en air ambiant	> 92%	90% < SpO2% ≤ 92%	≤ 90% ou cyanose
Alimentation*	>50%	< 50% sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
*(à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)			

Tableau 2 : Classification de la bronchiolite aiguë du nourrisson en trois niveaux de gravité selon les recommandations de la HAS<sup>37</sup>

Les formes légères sont définies par l'absence de tous ces critères de gravité. Les formes graves sont définies par la présence d'au moins un des critères graves. Entre les deux, on retrouve les formes modérées qui sont appréciées au cas par cas en fonction du niveau des critères pris en compte.

En plus de ces critères de gravité, la HAS a défini des critères de vulnérabilité et des critères environnementaux qui nécessitent une vigilance renforcée car ils sont associés à un risque d'hospitalisation plus élevé.<sup>37</sup> Ils sont eux aussi recherchés par le médecin en charge de l'évaluation initiale de la bronchiolite aiguë.

Les critères de vulnérabilité sont :

- une prématurité < 36 semaines d'aménorrhée
- un âge corrigé inférieur à 2 mois, car majorant le risque d'apnées
- la présence de comorbidités :
  - o une dysplasie broncho-pulmonaire

- une ventilation néonatale prolongée
- une cardiopathie congénitale avec shunt non opérée
- les déficits immunitaires
- les maladies neuro musculaires, polyhandicaps, trisomie 21 et autres pathologies avec risque accru de toux inefficace et de fatigabilité musculaire
- les nourrissons présentant une indication de traitement par Palivizumab (anticorps monoclonal ayant obtenu une AMM en 1999 dans la prévention des IVRI graves à VRS chez les enfants à risque élevé)

Les critères environnementaux sont :

- un contexte socio-économique défavorable ou des difficultés d'accès aux soins ne permettant pas un retour à domicile
- tabagisme passif : risque accru de recours aux soins ou d'hospitalisation en réanimation
- pour les prématurés  $\leq 35$  semaines d'aménorrhée :
  - tabagisme pendant la grossesse
  - tabagisme passif
  - naissance dans la période autour de l'épidémie à VRS
  - fratrie
  - mode de garde en crèche
  - absence d'allaitement maternel.

La HAS a élaboré pour les soignants une check-list reprenant ces différents critères et permettant d'évaluer la gravité de l'épisode de bronchiolite aiguë (annexe 1).

L'évaluation initiale par le médecin de premier recours est donc primordiale. Elle se fonde sur le croisement des critères de gravité, de vulnérabilité et environnementaux et permet de définir l'orientation de prise en charge des nourrissons.

## B) Orientation des nourrissons atteints de bronchiolite aiguë

Dans le but de faciliter la prise de décision des soignants, la HAS propose un logigramme d'orientation en fonction des critères mentionnés jusqu'ici (annexe 2).

Les trois niveaux de gravité de la bronchiolite (faible, modérée, grave) impliquent une prise en charge graduée, comprenant le maintien à domicile, le recours aux urgences, l'hospitalisation ou la réanimation. Ainsi, la HAS associe à chaque niveau de gravité, des modalités d'orientation spécifiques<sup>37</sup> :

- pour les nourrissons présentant des formes légères

Les formes légères représentent la grande majorité des cas et ne nécessitent pas d'hospitalisation. La prise en charge en soins primaires et le maintien à domicile sont privilégiés. Toutefois, au cours des 48 premières heures suivant le début des symptômes respiratoires, l'état du nourrisson est susceptible de s'aggraver. Dès lors, il est recommandé d'avoir une vigilance renforcée, notamment en présence de critères de vulnérabilité ou environnementaux.

Lors de la consultation initiale, il convient alors d'expliquer aux parents la technique du lavage de nez ainsi que les signes d'alerte qui justifieraient une nouvelle consultation.

- pour les nourrissons présentant des formes modérées :

Dans les formes modérées, la symptomatologie ainsi que l'évolution de la maladie peuvent varier. Selon les cas, il peut être décidé d'un maintien à domicile avec consultations médicales rapprochées et un recours hospitalier selon l'évolution.

En revanche, en présence de certains critères, il peut être nécessaire d'avoir recours à une hospitalisation : saturation en oxygène (SpO<sub>2</sub>) < 92 %, support nutritionnel requis, un âge corrigé < 2 mois, la présence de comorbidités ou un contexte médico-socio-économique non compatible avec un maintien à domicile.

- pour les nourrissons présentant des formes graves :

Les nourrissons présentant des formes graves initiales ou secondaires font l'objet d'une prise en charge hospitalière systématique.

Les critères d'hospitalisation en unité de soins intensifs ou de réanimation sont :

- la constatation d'apnée
- un épuisement respiratoire observé cliniquement et biologiquement (capnie  $\geq$  46-50 mmHg et pH  $\leq$  7,34)
- une augmentation rapide des besoins en oxygène

## C) Prise en charge symptomatique non médicamenteuse à visée respiratoire

### a) Désobstruction des voies aériennes supérieures

Chez le nourrisson, l'appareil respiratoire évolue et se modifie constamment jusqu'à l'âge de 12 ans environ. En raison de la longueur réduite de son cou par rapport à l'adulte, ses structures respiratoires sont plus rapprochées les unes des autres. De plus, la petite taille de ses voies respiratoires, de son nasopharynx et de ses narines facilite leur obstruction en cas d'infection. Jusqu'à l'âge de trois mois environ, la respiration du nourrisson se fait principalement par le nez. De ce fait, l'obstruction nasale par des sécrétions peut provoquer une augmentation du travail respiratoire du nourrisson et conduire à l'insuffisance respiratoire.<sup>51</sup>

Ainsi, on comprend pourquoi la désobstruction rhinopharyngée (DRP), également appelée lavage du nez, représente un aspect essentiel de la prise en charge. Elle consiste en un drainage des voies aériennes supérieures par instillation de sérum physiologique dans les narines dans le but de fluidifier et d'évacuer les sécrétions nasales. Bien que la DRP puisse être désagréable, elle est indolore.<sup>52</sup> Il est recommandé aux parents de réaliser ce lavage pluriquotidiennement, notamment avant les repas pour éviter les vomissements ainsi qu'avant le coucher pour améliorer le confort respiratoire. Selon la HAS, aucune technique de désobstruction n'a démontré une supériorité par rapport à une autre, mais les aspirations nasopharyngées ont plus d'effets secondaires et ne sont pas recommandées.<sup>37</sup>

### b) Nébulisation de sérum salé hypertonique (SSH)

En raison de la grande hétérogénéité des études sur le SSH (concentration variable de SSH, ajout de bronchodilatateur, variabilité des populations) on retrouve des résultats contradictoires.

Une première revue systématique concluait en 2013 que l'utilisation de SSH nébulisé entraînait une réduction de la durée d'hospitalisation dans les cas d'hospitalisations pour bronchiolite non grave.<sup>53</sup> L'utilisation de SSH apparaissait alors comme une thérapeutique intéressante du fait de sa facilité d'emploi et de son faible coût.

Néanmoins, une étude randomisée en double aveugle en milieu hospitalier réalisée en 2014 et avec un haut niveau de preuve, montrait une absence de différence sur le score clinique et sur la durée d'hospitalisation.<sup>54</sup>

Dans une autre étude française réalisée en 2017, des effets indésirables importants sont rapportés suite à l'utilisation de SSH (détresse respiratoire et chute de la SpO2) ainsi que des effets indésirables mineurs. Ces événements ont conduit à l'arrêt de l'étude de façon anticipée.<sup>55</sup>

Devant ce manque de données probantes en termes d'efficacité et de sécurité, la HAS ne recommande pas l'utilisation de SSH dans la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson, quel que soit son niveau de gravité.<sup>37</sup>

#### c) La kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique

La kinésithérapie respiratoire a pour but la désobstruction des voies aériennes supérieures et inférieures. Pour cela, plusieurs techniques sont utilisées comme l'expiration lente prolongée (ELPr) ou l'augmentation lente du flux respiratoire (AFE). Longtemps pratiquée depuis les recommandations de 2000 qui la proposaient en première intention dans la bronchiolite aiguë, la kinésithérapie respiratoire demeure aujourd'hui controversée.<sup>20</sup>

En 2010, une étude réalisée dans plusieurs hôpitaux parisiens montre que la kinésithérapie respiratoire n'entraîne pas d'impact significatif sur la durée de la maladie.<sup>56</sup>

Une revue systématique Cochrane publiée en 2016 et mise à jour en 2023 confirme l'absence d'effet de la kinésithérapie respiratoire sur le temps de guérison et d'hospitalisation. Elle montre également que des effets délétères peuvent être présents dans les formes graves de bronchiolite aiguë.<sup>57</sup>

Devant l'absence d'études avec un fort niveau de preuve en faveur de la kinésithérapie respiratoire, la HAS a décidé de ne pas la recommander dans les formes légères et modérées et de la contre-indiquer dans les formes graves.<sup>37</sup>

#### d) Oxygène et support ventilatoire

Chez un nourrisson sain, la valeur normale attendue de la SpO<sub>2</sub> mesurée par oxymètre de pouls est supérieure à 97 %. La désaturation en oxygène peut survenir dans les premières 24h suivant le début d'une bronchiolite, provoquant alors un risque de séquelles et de mortalité. Pour cette raison, la HAS recommande le recours à l'oxygénothérapie en milieu hospitalier dans les formes modérées de bronchiolite lorsque la SpO<sub>2</sub> ≤ 92 %. Dans les formes graves, elle est recommandée lorsque la SpO<sub>2</sub> ≤ 94 %, avec une surveillance en continu.

Dans les cas où la SpO<sub>2</sub> ne parviendrait pas à être maintenue par oxygénothérapie standard, un support ventilatoire en unité de surveillance continue (USC) ou en réanimation peut être proposé.<sup>37</sup>

### D) Prise en charge symptomatique médicamenteuse

#### a) Bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs comprennent plusieurs familles de médicaments : adrénaline, théophylline, anticholinergiques et bêta-2 mimétiques.

Bien que non recommandés par la conférence de consensus des années 2000, ces médicaments sont fréquemment prescrits en médecine ambulatoire devant une bronchiolite du nourrisson.<sup>20</sup> Une étude réalisée par le réseau bronchiolite Île-de-France montre que la prescription de ces médicaments pouvait atteindre les 25 %.<sup>58</sup>

Cependant, une revue systématique de la littérature portant sur 30 essais ne révèle aucune amélioration de la saturation en oxygène, ni de réduction du nombre et de la durée des hospitalisations, ni du temps nécessaire à la guérison. De plus, des effets indésirables tels que des tremblements, une désaturation et de la tachycardie ont été rapportés.<sup>59</sup>

La HAS ne recommande pas l'administration des bronchodilatateurs dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson.

#### b) Corticoïdes

L'administration de corticoïdes par voie inhalée ou systémique n'entraîne pas de diminution du nombre d'hospitalisations ni de leur durée, en comparaison à un placebo.<sup>60</sup> Une des raisons

possibles serait que la réponse immunitaire neutrophile observée lors d'une infection à VRS, serait peu sensible aux corticoïdes.<sup>61</sup>

Une autre étude qui a comparé la dexaméthasone en association à l'épinéphrine, le salbutamol ou un placebo n'a pas montré de différence significative entre ces trois groupes. L'étude a conclu que les corticoïdes n'avaient pas d'intérêt dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson.<sup>62</sup>

Dans ses dernières recommandations, la HAS ne recommande pas l'administration de corticoïdes, que ce soit par voie systémique ou inhalée.<sup>37</sup>

#### c) Adrénaline

Utilisée en nébulisation, l'adrénaline entraîne une puissante bronchodilatation et une diminution des symptômes de dyspnée grâce à son action stimulante des récepteurs bêta-adrénergiques présents au niveau des bronches.

En 2011, une méta-analyse incluant 19 études conclut à une légère amélioration à court terme des symptômes de bronchiolite pour les patients ambulatoires. Cependant, chez les nourrissons hospitalisés, l'adrénaline n'a pas été associée à une réduction de la durée des séjours ni à une amélioration de la symptomatologie.<sup>63</sup>

Pour la HAS, le recours à l'adrénaline en nébulisation dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë n'est pas justifié, qu'elle soit administrée seule ou en association aux corticoïdes.<sup>37</sup>

#### d) Antibiotiques

Une revue de la littérature Cochrane qui comparait l'utilisation d'antibiotique à un placebo n'a pas montré de différence sur la saturation en oxygène, le nombre et la durée des hospitalisations ni sur l'évolution de la maladie.<sup>64</sup>

L'utilisation des antibiotiques n'est pas recommandée dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë qui est dans la majorité des cas une pathologie virale. Pour la HAS, l'antibiothérapie se justifie seulement en cas d'infection bactérienne concomitante documentée ou fortement suspectée.<sup>37</sup>

#### e) Ribavirine

La ribavirine est un antiviral possédant une AMM dans le traitement de l'hépatite C chronique. Elle a été utilisée hors AMM chez des nourrissons atteints de formes graves de bronchiolite ou présentant des facteurs de risque importants (immunodéprimés, transplantés). Aujourd'hui son utilisation tend à être limitée en raison d'une très faible efficacité, d'effets indésirables importants (tératogène, anémie), de sa difficulté d'administration (aérosol) ainsi que de son coût très élevé.<sup>65</sup> Aux Etats-Unis par exemple, le coût d'un jour de traitement par ribavirine inhalée serait estimé à 29 000 \$.<sup>66</sup> Face à cette balance bénéfices/risques largement défavorable, l'utilisation de la ribavirine n'est plus recommandée.<sup>66</sup> De plus, d'après le RCP, son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant.<sup>67</sup>

#### f) Autres médicaments

Un traitement antipyrétique peut être utilisé en cas de fièvre. Dans ce cas, le paracétamol est à utiliser en première intention.<sup>45</sup>

Les autres médicaments comme les traitements anti-reflux, les anti-leucotriènes, ou la caféine ne possèdent pas d'indication dans la bronchiolite aiguë du nourrisson et ne sont donc pas recommandés par la HAS.

La toux de la bronchiolite permet l'évacuation des sécrétions bronchiques et doit être respectée. Par conséquent, les antitussifs sont contre-indiqués.

En ce qui concerne les fluidifiants bronchiques, ils peuvent induire un bronchospasme et sont donc également contre-indiqués.<sup>37</sup>

La prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson repose donc sur une approche non médicamenteuse avec comme mesures principales la désobstruction nasopharyngée, le fractionnement des repas ainsi que l'oxygénothérapie pour les formes les plus graves. L'utilisation d'autres traitements comme les bronchodilatateurs, les corticoïdes, les antibiotiques et les sirops antitussifs n'a pas d'intérêt et peut même se montrer délétère. Le rôle des parents est donc essentiel dans la prise en charge. Face à ce défi majeur, il est alors primordial que les professionnels de santé sensibilisent les parents sur la technique de lavage du nez, les signes d'aggravation de la maladie et la conduite à tenir en cas de complications.

Pour cette raison, la HAS a élaboré une fiche conseil destinée aux parents décrivant la technique de lavage du nez à l'aide de dosettes de sérum physiologique (annexe 3).

## 2) Stratégies de prophylaxie

Comme nous l'avons vu il n'existe pas de traitement spécifique de la bronchiolite à VRS. Les stratégies de prévention constituent donc un élément essentiel de la lutte contre cette maladie. En effet, la prévention possède deux objectifs principaux :

- la réduction de l'incidence de la bronchiolite du nourrisson en limitant la transmission des virus responsables
- le recul de l'âge de la primo-infection afin d'éviter les formes graves qui surviennent le plus souvent chez les nourrissons les plus jeunes.<sup>20</sup>

Parmi les moyens de prévention des infections à VRS on retrouve les gestes préventifs, les immunoglobulines et les vaccins.

### A) Mesures préventives

Le VRS se transmet par contact direct (gouttelettes salivaires) ou indirect (objets contaminés). Dès lors, la transmission du virus est favorisée par la promiscuité et la mise en collectivité précoce des nourrissons. Afin de limiter la propagation des épidémies de bronchiolite, Santé publique France a publié en 2022 des recommandations de prévention à destination des parents de nourrissons et jeunes enfants<sup>68</sup> :

- Restreindre les réunions de familles et les visites au cercle des adultes très proches et non malades, éviter les embrassades et les visites des nourrissons de moins de 3 mois
- Se laver les mains avant et après chaque contact avec le nourrisson, notamment lors du change et des repas
- Laver régulièrement les jouets et doudous
- Porter soi-même un masque en cas de rhume, de toux ou de fièvre ainsi qu'aux visiteurs en présence du nourrisson

- Tenir à l'écart du nourrisson les membres de la fratrie qui présenteraient des symptômes d'infection virale
- Eviter au maximum les lieux très fréquentés et clos tels que les transports en communs et les supermarchés
- Eviter la mise en collectivité (crèches et garderies) avant l'âge de 3 mois ainsi que les jours où le nourrisson présente des symptômes d'infection virale
- Aérer quotidiennement les espaces de vie du nourrisson et limiter l'exposition au tabac.

En ce qui concerne le tabac, la HAS rappelle que le tabagisme passif étant un facteur de risque majeur de survenue d'une bronchiolite aiguë, il est recommandé de l'exclure totalement dans les lieux de vie et de transport du nourrisson.

Dans les lieux de consultation ainsi qu'en milieu hospitalier, la HAS recommande avant et après le contact avec tout nourrisson de se désinfecter les mains par friction au moyen d'une solution hydro-alcoolique. A défaut, le lavage des mains avec de l'eau et du savon reste recommandé, ainsi que le port d'un masque chirurgical. Enfin, elle préconise de maintenir une distance de 2 mètres en présence de personnes extérieures au cercle familial proche afin de limiter les projections de gouttelettes salivaires.<sup>37</sup>

## B) Différents types d'immunisation

Comme nous l'avons rappelé dans la première partie, l'infection par le VRS entraîne l'activation des systèmes immunitaires inné et adaptatif. L'immunité innée permet de réagir rapidement et repose sur des mécanismes d'action non spécifiques.

En revanche, l'immunité adaptative induit une réponse spécifique du pathogène par l'activation de lymphocytes et la production d'anticorps, ainsi que la génération d'une mémoire immunitaire.<sup>26</sup>

Le terme d'immunisation est utilisé pour décrire le processus par lequel une **immunité spécifique** (adaptative) d'un pathogène est développée suite à une exposition à des agents

immunisants.<sup>69</sup> Ces agents immunisants sont considérés comme actifs ou passifs selon le moyen par lequel ils procurent l'immunité (figure 5).<sup>70</sup>

#### a) Immunisation active

L'immunisation active résulte de la réponse du système immunitaire adaptatif d'un individu suite à son exposition à un antigène étranger. Ce type d'immunisation consiste donc en la **production d'anticorps par l'individu**, dirigés spécifiquement contre le pathogène. Elle peut être acquise par le biais d'une immunité naturelle après une infection, ou d'une immunité induite par un vaccin.<sup>71</sup>

Toutefois, dans le cas d'une infection par le VRS, l'immunité naturelle induite est faible et ne permet pas de protéger contre les futures infections.<sup>29</sup>

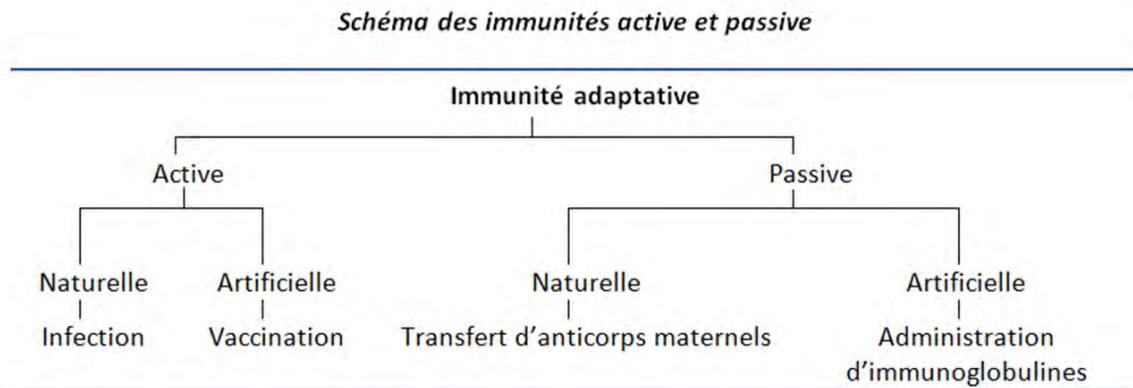
En ce qui concerne la vaccination, elle reproduit chez le nourrisson, le premier contact avec le VRS et engendre la stimulation du système immunitaire, la production d'anticorps spécifiques ainsi que la mise en place d'une « réponse mémoire ». Cette dernière permettra d'augmenter l'efficacité du système immunitaire dans la lutte contre une future infection par ce pathogène.<sup>71</sup>

#### b) Immunisation passive

On parle d'immunité passive lorsqu'un **individu reçoit des anticorps préformés** plutôt que de les produire par son propre système immunitaire. Elle peut se produire par passage transplacentaire des IgG maternelles vers le fœtus (processus naturel) ou par administration d'immunoglobulines (processus artificiel).<sup>71</sup>

Le principal avantage de l'immunisation passive est qu'elle confère une protection immédiate contre l'infection, là où l'immunisation active peut prendre jusqu'à plusieurs semaines pour être effective. Elle représente donc une solution intéressante chez les nourrissons et les personnes immunodéprimées dont les systèmes immunitaires sont incapables de produire leurs propres anticorps. Enfin, un autre avantage est qu'elle peut être utilisée lorsqu'il n'existe pas de vaccins ou que ces derniers sont contre-indiqués.<sup>65,71</sup>

Cependant la protection offerte par l'immunisation passive n'est que de courte durée. En effet, celle-ci n'induit pas d'immunité mémoire et les anticorps administrés sont dégradés après quelques mois.<sup>70</sup>



*Figure 5 : Schéma des différents types d'immunisation<sup>72</sup>*

c) Quelle stratégie privilégier entre immunisation active et passive ?

Les immunisations actives et passives fournissent toutes deux une immunité spécifique du VRS et peuvent donc produire des effets qualitativement similaires sur les risques d'infection, de durée et de gravité de la maladie.<sup>71</sup>

Néanmoins, chez le nourrisson l'immunisation active par la vaccination ne peut être efficace qu'une fois son système immunitaire suffisamment mature. La capacité à répondre au vaccin et à produire des anticorps n'apparaissant que six mois après la naissance, cette stratégie ne semble pas être la plus adaptée dans les premiers mois de vie du nourrisson. De ce fait, au cours de cette période, l'immunisation passive constitue la meilleure option pour fournir une protection contre le VRS.<sup>71</sup>

Toutefois, étant donné que la protection offerte par l'immunisation passive diminue avec le temps, il sera nécessaire d'effectuer des « rappels vaccinaux » chez les nourrissons devenus plus âgés. A ce moment-là, l'immunisation active par la vaccination pourrait jouer un rôle complémentaire important.<sup>73</sup> De plus, la vaccination des enfants, qui sont souvent une cause de la contamination des nourrissons ainsi que des personnes âgées au sein de leur famille, pourrait permettre de réduire la transmission du VRS et ainsi diminuer le fardeau de la maladie chez les nourrissons.<sup>74</sup>

S'agissant de l'immunoprophylaxie passive, deux anticorps monoclonaux sont actuellement disponibles sur le marché et indiqués chez le nourrisson uniquement<sup>75,76</sup> : le palivizumab (Synagis) qui a obtenu son AMM en 1999, et le nirsévimab (Beyfortus) en octobre 2022.

Concernant les vaccins, deux ont reçu leur AMM en 2023 pour la prévention des IVRI à VRS. Il s'agit des vaccins Arexvy et Abrysvo qui sont tous deux indiqués chez l'adulte de 60 ans et plus<sup>77,78</sup>. Abrysvo suscite particulièrement notre intérêt car il est également indiqué chez la femme enceinte pour la protection passive des nourrissons. En effet, la vaccination de la femme enceinte entraîne la production d'anticorps maternels (produisant une immunisation active chez la mère) ainsi qu'un transfert transplacentaire de ces anticorps (fournissant une immunité passive au nourrisson à naître).<sup>71</sup>

La place de ces différentes stratégies de prévention contre les infections à VRS est en cours d'évaluation par la HAS et de nouvelles recommandations vaccinales sont attendues pour le courant de l'année 2024.<sup>79</sup>

### C) Vaccins anti-VRS en développement

#### a) Histoire du premier vaccin

Dans les années 60, un premier vaccin contre le VRS a fait l'objet d'un essai clinique chez les nourrissons et jeunes enfants. Il s'agissait du FI-RSV, un vaccin inactivé au formol (*formalin-inactivated respiratory syncytial virus*).

Les résultats de l'essai ont montré que le vaccin ne protégeait pas des infections ultérieures à VRS. Au contraire, suite à une exposition naturelle au VRS, 80 % des enfants ayant été vaccinés par le FI-RSV ont dû être hospitalisés contre seulement 5 % dans le groupe témoin. Les enfants vaccinés présentaient des symptômes respiratoires très sévères, conduisant au décès de deux nourrissons (14 et 16 mois) sur les 31 ayant reçu le FI-RSV. Il a été établi que ces nourrissons ont donc souffert d'une aggravation de l'infection à VRS provoquée par le vaccin ou VED (*vaccine-enhanced disease*).<sup>80</sup>

Les recherches sur les réponses immunitaires développées par les enfants suite à la vaccination par le FI-RSV ont mis en évidence l'importance d'un mécanisme immunopathologique dans la symptomatologie associée à l'infection par le VRS. Il a été montré que ces nourrissons

développaient des niveaux élevés d'anticorps contre la protéine F de fusion du VRS mais avaient de faibles réponses contre la protéine d'attachement G.

Ceci s'explique par le fait que l'inactivation du VRS par le formol modifie les épitopes des protéines F et G, entraînant le développement d'anticorps non fonctionnels (non neutralisants). Ces derniers auraient pu potentialiser la maladie par la formation de complexes immuns dans les poumons.

En plus de leur faible capacité neutralisante, les anticorps spécifiques de la protéine F dirigés contre le vaccin FI-RSV ne présentaient pas d'activité d'inhibition de la fusion, ce qui aurait entraîné une propagation accrue du VRS dans les voies respiratoires suite à l'infection naturelle.<sup>81</sup>

#### b) Nouveaux vaccins à l'horizon

Ainsi, l'échec de ce premier essai a paralysé le développement de vaccins contre le VRS pendant de nombreuses années en raison de problèmes de sécurité. Face aux difficultés rencontrées pour la mise au point d'un vaccin sûr et efficace, la recherche s'est principalement orientée vers le développement de stratégies d'immunisation passive. De cette manière, le premier anticorps monoclonal mis sur le marché fut le palivizumab en 1999.<sup>65</sup>

La réponse du système immunitaire face à l'infection par le VRS est l'un des obstacles les plus importants au développement de vaccins. En effet, elle est partielle et incomplète comme nous l'avons exposé en première partie.<sup>28</sup>

Néanmoins, à mesure que la compréhension de la biologie structurale et du mécanisme d'action du VRS a continué d'évoluer, de nombreux progrès ont été réalisés dans les stratégies de prévention de ce virus. De plus, le développement d'un vaccin visant à protéger contre l'infection par le VRS est désormais reconnu comme une priorité mondiale par l'OMS et les différents acteurs de l'industrie pharmaceutique.<sup>18,82</sup>

Etant donné le fardeau important que représentent les infections à VRS, de grands efforts ont été menés dans la recherche et le développement des vaccins au cours de ces dix dernières

années. Début 2023, on comptait 33 vaccins en développement dont 9 en phase III des essais cliniques (figure 6). Ces candidats peuvent être répartis en 6 catégories<sup>73</sup> :

- vaccin à vecteur recombinant : il s'agit d'introduire le matériel génétique du VRS dans des vecteurs viraux, tels que des adénovirus qui sont sans danger pour l'homme, mais capables d'infecter nos cellules pour qu'elles expriment les protéines virales d'intérêt. Ces antigènes viraux sont alors reconnus par le système immunitaire qui déclenche une réponse spécifique.<sup>73</sup>
- vaccin sous-unitaire : ils contiennent des fragments purifiés et inoffensifs du VRS (protéine F par exemple) qui ont été choisis précisément pour leur capacité à déclencher une réponse immunitaire. Ils ne présentent pas de risques infectieux et sont mieux tolérés que les vaccins inactivés, cependant l'immunogénicité induite est plus faible.<sup>83</sup> Le nouveau vaccin Abrysvo fait notamment partie de cette catégorie.
- vaccin à base de particules : ils sont formés par l'assemblage de plusieurs protéines virales afin d'exploiter le potentiel immunogène lié à la présentation de multiples antigènes. Ces structures multiprotéiques imitent la conformation et l'organisation du virus d'intérêt, tout en étant dépourvu de génome viral. Ils sont donc non infectieux, ce qui améliore leur profil de sécurité.<sup>73</sup>
- vaccin vivant atténué : ils contiennent des agents pathogènes vivants afin d'imiter une infection naturelle, tout en étant atténués pour réduire la virulence. Ils sont conçus en supprimant ou modifiant les protéines du VRS jouant un rôle important dans la pathogénicité ou la synthèse d'ARN (M2-2, NS2, SH, L, G par exemple).<sup>73</sup> Le principal défi de cette classe est de trouver un équilibre favorable entre pathogénicité et immunogénicité. Contrairement aux vaccins inactivés, les vaccins vivants atténués ne semblent pas provoquer de maladie aggravée par le vaccin chez les nourrissons.<sup>65</sup> Toutefois, le risque infectieux n'étant pas nul, ils sont contre-

indiqués chez les femmes enceintes et les personnes présentant un déficit immunitaire.<sup>83</sup>

- vaccin chimérique : cette technique consiste à insérer des gènes du virus contre lequel on veut induire une réponse immunitaire (VRS), dans le génome d'une souche vaccinale efficace et utilisée en routine (exemple du vaccin contre la dengue conçu par Sanofi à partir du vaccin contre la fièvre jaune).<sup>83</sup>

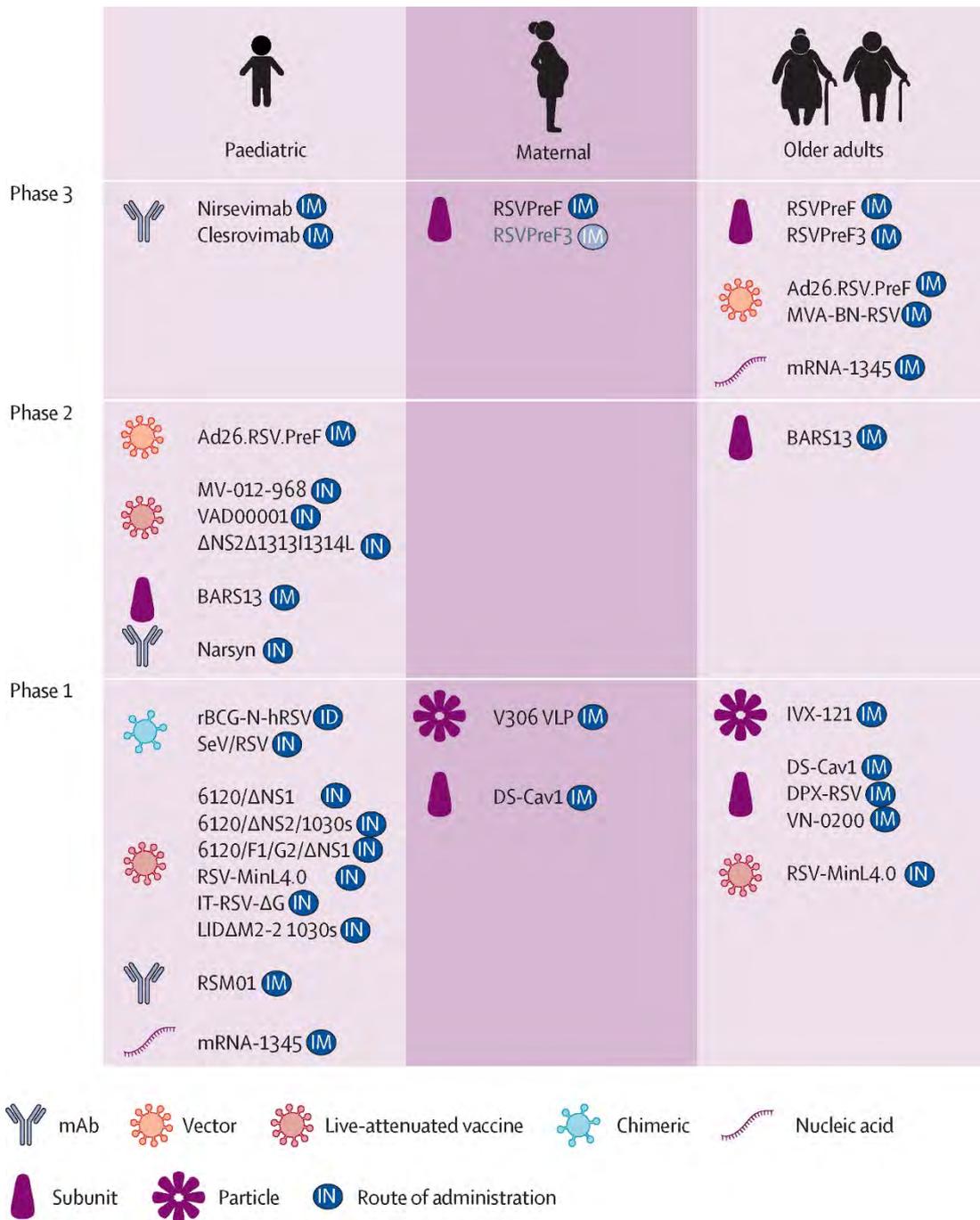
Il existe deux candidats de ce type contre le VRS qui sont en phase I des essais cliniques. L'un d'eux utilise un virus para-influenza murin de type 1 (SeV) modifié pour exprimer la protéine F du VRS (SeV/RSV) et dont la réplication a été altérée. Le second utilise un vecteur BCG recombinant vivant atténué exprimant la protéine N du VRS (rBCG-N-hRSV).<sup>73</sup>

- vaccin à acides nucléiques (ARN) : cette technique a pour objectif de faire transitoirement produire une protéine du virus contre lequel on veut induire une réponse immunitaire, par des cellules de la personne vaccinée. Ces cellules (au point d'injection) dans lesquelles pénètre le vaccin, traduisent l'ARNm en protéine et la présentent à leur surface. Ainsi, le système immunitaire reconnaît cet antigène comme étranger et déclenche les mécanismes de défense ainsi que la réponse mémoire.<sup>83</sup>

Au cours de ces trois dernières années, ce type de vaccin a montré son innocuité et son efficacité contre l'infection par le SARS-CoV-2, virus responsable de la Covid-19.<sup>73</sup>

A ce jour, un vaccin à ARNm qui code pour la protéine F du VRS stabilisée en forme pré-fusion est en cours d'essai clinique (phase I) chez le nourrisson.

Comparée aux vaccins classiques, cette méthode offre l'avantage de simplifier la fabrication du vaccin. En effet la production de l'ARNm ne nécessite pas de cultiver des agents infectieux ni de purifier leurs composants, deux processus complexes et onéreux indispensables à la production des vaccins traditionnels.<sup>83</sup>



**Figure 6 : Candidats vaccins et anticorps monoclonaux anti-VRS classés selon la population cible et la phase de développement clinique<sup>73</sup>**

Paediatric = population pédiatrique  
 Maternal = femme enceinte  
 Older adults = personnes âgées > 60 ans  
 IM : intramusculaire  
 IN : intranasal  
 ID : intradermique

Ainsi, le développement de nouveaux vaccins et d'anticorps monoclonaux contre le VRS s'articule autour de trois populations cibles : les nourrissons, les femmes enceintes et les adultes de plus de 60 ans.<sup>73</sup>

Bien que les six catégories de vaccins évoquées fassent l'objet de recherches, actuellement les stratégies vaccinales explorées reposent principalement sur deux approches : les vaccins vivants atténués (*live-attenuated vaccines*) et les vaccins sous-unitaires (*subunit*).

Parmi les vaccins sous-unitaires, Arexvy (RSVPreF3) et Abrysvo (RSVPreF) ont tous deux reçu une AMM en 2023. (Le vaccin Arexvy, autorisé dans l'UE depuis le 16 juin 2023 ne possède pas d'indication chez le nourrisson mais étant donné qu'il s'agit du premier vaccin anti-VRS à obtenir une AMM, toutes populations confondues, il était intéressant de le mentionner).<sup>84</sup>

En ce qui concerne les anticorps monoclonaux, le nirsévimab (Beyfortus) qui a également obtenu une AMM en 2023 sera traité de manière détaillée en troisième partie.

Contrairement aux thérapeutiques médicamenteuses spécifiques qui font défaut, les stratégies de prévention offrent un grand potentiel.

A l'avenir, la prévention des infections à VRS chez le nourrisson passera probablement par l'association des moyens d'immunisation passive et active. Au cours des premiers mois de vie la protection pourra être assurée par l'administration d'anticorps monoclonaux ainsi que par la vaccination maternelle au cours de la grossesse. A mesure que cette protection diminue avec le temps, l'immunisation active par la vaccination offrira une protection complémentaire aux nourrissons plus âgés.<sup>65</sup>

## D) Abrysvo : nouveau vaccin chez la femme enceinte pour la protection des nourrissons

### a) Présentation

Suite à un avis favorable de l'EMA formulé le 20 juillet 2023, la Commission européenne accorde le 23 août 2023 une autorisation de mise sur le marché au vaccin Abrysvo.<sup>85</sup> Il s'agit du premier vaccin contre le VRS indiqué pour l'immunisation passive des nourrissons.

Abrysvo est un vaccin sous-unitaire bivalent contenant 120 microgrammes de glycoprotéine F du VRS stabilisée en forme pré-fusion. Une dose de vaccin contient des quantités égales d'antigènes F des deux sous-groupes VRS-A et VRS-B (60 µg de chaque). La protéine F en forme pré-fusion est la cible principale des anticorps neutralisants qui bloquent l'infection par le VRS. Ces antigènes F du VRS sont produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.<sup>78</sup>

Ce vaccin est indiqué pour :

- la protection passive contre les IVRI causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, suite à l'immunisation active de la mère pendant la grossesse
- l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention des IVRI causée par le VRS.<sup>78</sup>

### b) Modalités pratiques

Après une dose unique de 0,5 mL administrée par voie intramusculaire chez la femme enceinte (ou l'adulte de 60 ans et plus), les antigènes F en forme pré-fusion provoquent une réponse immunitaire ainsi que la synthèse d'anticorps spécifiques dirigés contre le VRS.

Étant donné que la protection du nourrisson contre le VRS dépend du transfert des anticorps maternels à travers le placenta, Abrysvo doit être administré entre la 24<sup>e</sup> semaine et la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse. En effet, l'objectif est de se faire vacciner suffisamment tard pendant la grossesse pour que le fœtus ait une grande quantité d'anticorps à la naissance, tout en veillant à ne pas trop retarder cette injection pour que la femme enceinte ait le temps de produire les anticorps avant l'accouchement.

La sécurité et l'efficacité d'Abrysvo administré directement chez les nourrissons et les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Le vaccin n'a pas non plus été étudié chez les femmes enceintes de moins de 24 semaines.<sup>78</sup>

#### c) Efficacité

Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo et multicentrique (18 pays) a évalué l'efficacité du vaccin Abrysvo administré à des femmes enceintes (entre 24 et 36 semaines de grossesse) dans la protection des nourrissons contre les infections à VRS.

Au total, 3 570 nourrissons nés de mères ayant reçu le vaccin et 3 558 nés de mères ayant reçu un placebo ont été évalués.

La surveillance des maladies des voies respiratoires chez les nourrissons a commencé 72 heures après la naissance et s'est poursuivie jusqu'à l'âge de 12 mois (24 mois chez ceux inscrits au cours de la première année d'essai).

Plusieurs critères d'efficacité ont été évalués à 90, 120, 150 et 180 jours, notamment la survenue d'une infection sévère à VRS.

Les résultats montrent que la vaccination maternelle avec Abrysvo s'est avérée efficace pour prévenir les infections sévères des voies respiratoires inférieures associées au VRS chez les nourrissons. Les auteurs ont rapporté une efficacité vaccinale de 81,8 % (IC à 99,5 %, 40,6 à 96,3) dans les 90 jours suivant la naissance et 69,4 % (IC à 97,58 %, 44,3 à 84,1) dans les 180 jours suivant la naissance. Cependant, cette étude n'était pas conçue pour mettre en évidence un effet sur la mortalité de ces nourrissons. Les données de sécurité du vaccin n'ont pas montré de mauvaise tolérance.<sup>86</sup>

#### d) Place dans la stratégie préventive actuelle

La Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi la HAS le 4 mai 2023 afin de recueillir son avis sur la place de ce nouveau vaccin dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez la femme enceinte dans l'objectif de protéger les nourrissons des bronchiolites. Par conséquent, de nouvelles recommandations de la HAS sont prévues pour mai 2024.<sup>79</sup>

Pour l'heure, le prix et la date de disponibilité du vaccin ne sont pas encore connus.

La détermination du niveau de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR) du vaccin Abrysvo par la HAS fournira des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques à l'UNCAM et au CEPS pour justifier de l'intérêt de sa prise en charge par l'Assurance maladie et pour la fixation de son prix.

## E) Palivizumab

### a) Présentation

Le palivizumab (Synagis®) est un anticorps monoclonal de type IgG1κ, dirigé contre un épitope du site antigénique II de la protéine de fusion F du VRS.<sup>75</sup> Ainsi, le palivizumab inhibe la fusion et l'entrée du VRS dans les cellules hôtes.<sup>65</sup>

Il a obtenu son AMM en 1999 par la Commission européenne en suivant la procédure centralisée. Il est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé<sup>75</sup> :

- enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS
- enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois
- enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

### b) Modalités pratiques

La demi-vie du palivizumab est comprise entre 19 et 27 jours. Sa courte demi-vie nécessite donc une administration mensuelle pour maintenir une protection durant toute la saison de l'épidémie de VRS. Idéalement, la première dose doit être administrée avant le début de l'épidémie.<sup>87</sup>

Ainsi, le palivizumab est administré mensuellement aux nourrissons par injection intramusculaire (IM) à une posologie de 15 mg/kg, pendant 5 mois. L'injection doit être réalisée préférentiellement à la face antéro-externe de la cuisse.<sup>75</sup>

#### c) Efficacité

Le palivizumab n'a aucun bénéfice dans le traitement de la bronchiolite à VRS. Son intérêt réside dans la prévention de l'infection à VRS dans les populations à haut risque de formes graves.

Une revue Cochrane de 2021 incluant 5 études avec un total de 3 343 participants a montré que le palivizumab entraînait une réduction de 56 % des hospitalisations dues au VRS chez les nourrissons prématurés. Il pourrait également réduire le taux d'infection par le VRS de 67 % au bout de deux ans de suivi.

Cependant, les résultats ne montrent que très peu ou pas de différence en termes de mortalité ou de durée d'hospitalisation.<sup>88</sup>

#### d) Prix et remboursement

Jusqu'à la fin de l'année 2023, le palivizumab coûtait 403 € pour le flacon de 0,5 mL (50mg) et 669 € pour le flacon de 1 mL (100mg). Suite à une baisse de prix au 1<sup>er</sup> janvier 2024, il est désormais de 272 € (50mg) et de 452 € (100mg).<sup>89</sup> Ces montants sont donc à multiplier par 5 pour obtenir le coût d'une immunoprophylaxie complète (5 injections), ce qui représente un coût non négligeable.

Depuis l'avis de la Commission de la Transparence (CT) de décembre 2007, la HAS a restreint la prise en charge du palivizumab par l'Assurance maladie à une sous-population de l'AMM, à savoir :

- enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, né à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale

- enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire 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.

La CT estime que la prescription de Synagis ne doit pas être considérée comme systématique mais doit résulter d'une analyse clinique au cas par cas. Elle recommande que la décision de prescription soit prise après consultation des néonatalogistes ou des spécialistes qui suivent l'enfant. Enfin, elle considère le SMR du palivizumab comme faible, ce qui permet un remboursement de 15 %.<sup>90</sup>

Dans son avis de 2017, la CT considère que le palivizumab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu, le faisant passer d'un niveau d'ASMR IV (mineur) à un niveau d'ASMR V (absence).<sup>91</sup>

Depuis sa sortie en 1999, le palivizumab représentait donc une stratégie d'immunisation passive intéressante pour réduire le nombre d'hospitalisations liées au VRS chez les nourrissons à risque élevé. Toutefois, celui-ci possède de nombreux inconvénients parmi lesquels son coût élevé, ses indications très restreintes, son remboursement limité et sa courte demi-vie (5 doses requises).

Durant plus d'une vingtaine d'années, il fut le seul anticorps monoclonal sur le marché. Cependant, aujourd'hui le palivizumab ne représente plus la seule option disponible et son utilisation devrait être remplacée par celle du Beyfortus.

### III) Le nirsévimab (Beyfortus)

#### 1) Présentation

##### A) Généralités

Suite à un avis positif de l'EMA émis le 15 septembre 2022, la Commission européenne accorde le 31 octobre 2022 une autorisation de mise sur le marché au Beyfortus® (nirsévimab).<sup>92</sup> Il s'agit d'un anticorps monoclonal développé conjointement par les laboratoires AstraZeneca et Sanofi.<sup>93</sup>

Le nirsévimab est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.<sup>76</sup>

Il s'agit donc du second anticorps monoclonal, après le palivizumab en 1999, à obtenir une AMM dans la prévention de ce type d'infections. Toutefois, les indications du palivizumab sont restreintes aux populations pédiatriques les plus à risque. Selon la HAS, la population cible du palivizumab représenterait moins de 1 % de la population cible du nirsévimab. En effet, la population cible du palivizumab est estimée à 6 000 nourrissons/an, tandis que celle du nirsévimab est estimée à 725 000 nourrissons/an (ce qui représente le nombre de naissances vivantes pour l'année 2022).<sup>94</sup>

Néanmoins, le nirsévimab n'a pas d'AMM pour la prévention des IVRI à VRS chez les nourrissons au cours de leur deuxième saison d'exposition, contrairement au palivizumab.

##### B) Modalités pratiques

La dose recommandée est une injection unique de 50 mg pour les nourrissons dont le poids est < 5 kg et une injection unique de 100 mg pour les nourrissons dont le poids est ≥ 5 kg.

Il doit être administré uniquement par voie intramusculaire, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse.

Il est recommandé de réaliser l'injection avant le début de la saison d'épidémie à VRS, ou dès la naissance chez les nourrissons nés au cours de la saison d'épidémie à VRS.<sup>76</sup>

L'anticorps monoclonal se présente sous la forme d'une seringue préremplie et ne nécessite pas de reconstitution. Deux dosages sont donc disponibles selon le poids de l'enfant (figure 7).



*Figure 7 : Conditionnement du Beyfortus 100 mg (bleu) et 50 mg (violet)<sup>95</sup>*

D'après le résumé des caractéristiques du produit, le Beyfortus doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Il peut être conservé à température ambiante (20-25°C), à l'abri de la lumière pendant 8 heures au maximum. Une fois ce délai écoulé, la seringue doit être jetée.<sup>76</sup>

## C) Caractéristiques pharmacologiques

### a) Mécanisme d'action

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant à action prolongée de type IgG1k dirigé contre la protéine F du VRS en conformation pré-fusion. Il est actif contre les sous-groupes A et B du VRS.<sup>76</sup>

Afin d'augmenter la demi-vie sérique, il a été modifié par une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région Fc. Cette modification augmente l'affinité de l'immunoglobuline

pour le récepteur Fc néonatal (FcRn) en milieu acide, ce qui assure une liaison plus stable dans les endosomes, offre une protection supplémentaire contre la dégradation intracellulaire et facilite son recyclage dans la circulation (figure 8).<sup>87</sup>

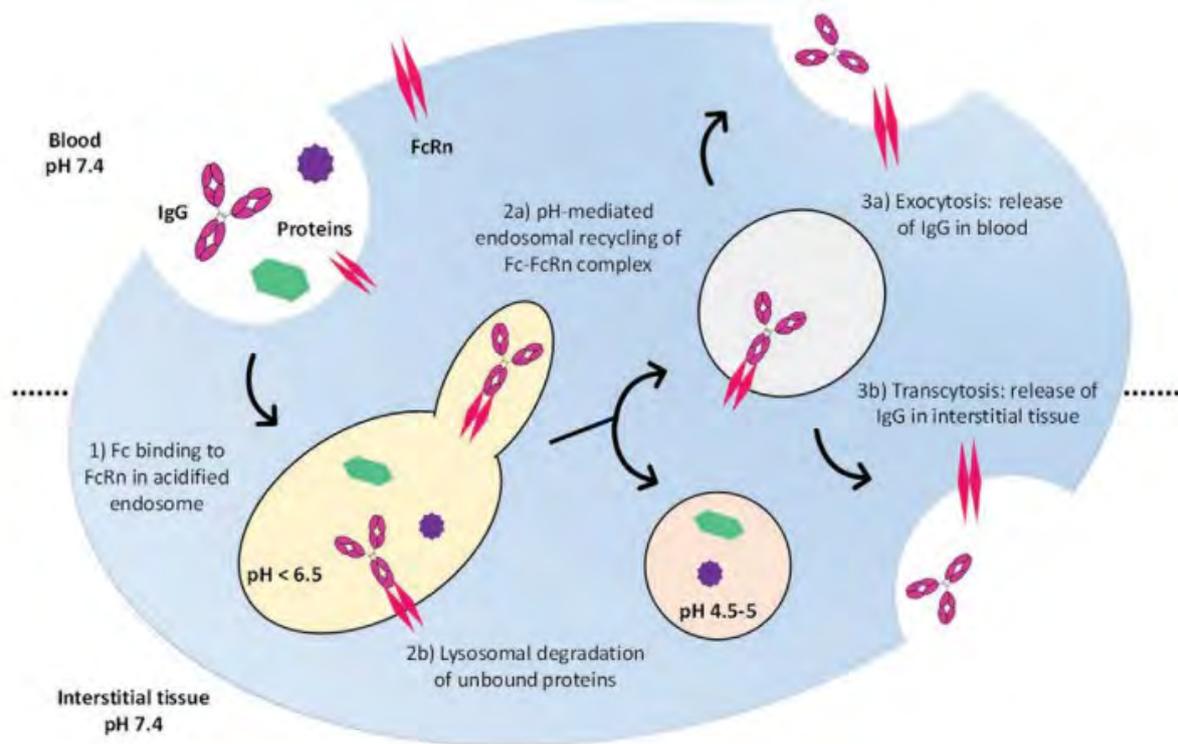


Figure 8 : Schéma de la voie de recyclage des IgG médiée par le FcRn<sup>96</sup>

*L'IgG est d'abord internalisée dans la cellule par endocytose. Elle se retrouve ensuite dans l'endosome où le milieu acide favorise une forte liaison au FcRn : ce complexe IgG-FcRn est alors adressé à la surface cellulaire pour être recyclé, tandis que les protéines non liées subiront une dégradation lysosomale.*

*A la sortie de l'endosome, le pH neutre favorise la dissociation du complexe IgG-FcRn et la libération de l'IgG dans le sang (exocytose) ou les tissus interstitiels (transcytose).*

Le nirsévimab se lie à un épitope hautement conservé du site antigénique Ø de la protéine F pré-conformée. En bloquant la glycoprotéine en conformation pré-fusion, le nirsévimab inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus de pénétration virale en neutralisant le virus et en bloquant la fusion cellule-cellule.<sup>76</sup>

Bien que les formes pré et post-fusionnelles présentent des sites antigéniques communs (I, II, IV), les structures de ces deux formes sont extrêmement différentes (figure 9). De plus, la forme pré-fusion possède des sites antigéniques spécifiques ( $\emptyset$ , III, V).

L'apport des données structurales récentes de la protéine F du VRS a permis de réorienter le développement des anticorps et des vaccins vers de nouvelles cibles.

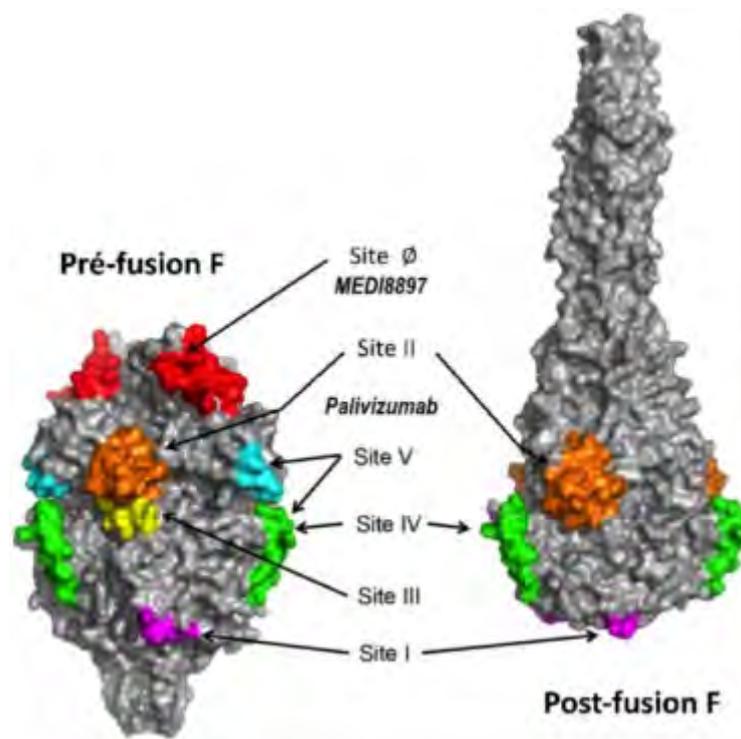


Figure 9 : Structures et sites antigéniques de la protéine F du VRS en conformation pré- et post-fusion<sup>97</sup>

*Les sites antigéniques sont colorés et indiqués sur la figure.*

*Le site  $\emptyset$  est la cible du nirsévimab (MEDI8897)*

*Le site II est la cible du palivizumab*

L'épitope II, cible du palivizumab, est commun aux formes pré et post-fusion (figure 9). Le potentiel de neutralisation des anticorps ciblant l'épitope II apparaît nettement inférieur à celui des anticorps ciblant des épitopes spécifiques de la forme pré-fusion comme l'épitope  $\emptyset$ . En effet, les anticorps dirigés contre certains sites spécifiques de la forme pré-fusion semblent

avoir un potentiel de neutralisation plus de 10 fois supérieur à celui d'épitopes communs aux deux conformations.<sup>97</sup>

C'est pourquoi les anticorps monoclonaux ayant fait l'objet d'essais cliniques ces dernières années, tels que le nirsévimab, ciblent tous des épitopes spécifiques de la forme pré-fusion.

#### b) Propriétés pharmacocinétiques

D'après le RCP du Beyfortus, les propriétés pharmacocinétiques du nirsévimab ont été déterminées à partir de données issues d'études individuelles et d'analyses pharmacocinétiques de population. Après administration intramusculaire de doses cliniquement pertinentes dans un intervalle de doses allant de 25 mg à 300 mg, il a été établi que la pharmacocinétique du nirsévimab était proportionnelle au dosage chez les nourrissons et les adultes.<sup>76</sup> Cela signifie que cet anticorps suit une pharmacocinétique linéaire, ce qui confirme l'intérêt d'adapter la posologie en fonction du poids du nourrisson.<sup>98</sup>

##### - Absorption :

Suite à une injection intramusculaire, la concentration maximale a été obtenue en 6 jours et la biodisponibilité absolue estimée était de 85 %.

##### - Distribution :

Le volume central et périphérique de distribution a été estimé à respectivement 249 mL et 241 mL pour un nourrisson de 5 kg (tableau 3).<sup>76,99</sup>

##### - Métabolisme :

Le nirsévimab est dégradé par des enzymes protéolytiques réparties dans le corps et n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques.<sup>76</sup>

La triple substitution d'acides aminés dans la région Fc du nirsévimab augmente sa liaison dépendante du pH avec le FcRn dans les endosomes. Ceci réduit la dégradation lysosomale et augmente le recyclage depuis l'intérieur de l'endosome vers la circulation générale où le nirsévimab lié au FcRn se dissocie à un pH sérique neutre.<sup>99</sup>

- Elimination :

Tout comme les autres anticorps monoclonaux, le nirsévimab présente un poids moléculaire trop élevé pour être filtré par les reins et n'est donc pas éliminé dans les urines.<sup>99</sup>

Le nirsévimab est éliminé par catabolisme intracellulaire. Sa clairance estimée est de 3,38 mL/jour pour un nourrisson pesant 5 kg et augmente avec le poids corporel. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 69 jours, ce qui lui confère une durée de protection observée d'au moins 5 mois. Ces données permettent d'envisager une seule injection pour couvrir une saison épidémique entière.<sup>76</sup>

Parameter, mean value (%CV)	Nirsevimab dose <sup>a</sup>	
	25 mg	50 mg
$T_{max}$ , days	7.04 (5.60)	6.93 (7.91)
$C_{max}$ , µg/mL	30.9 (33.8)	71.7 (22.1)
$AUC_{0-\infty}$	4320 (24.8)	7510 (25.0)
$t_{1/2}$ , days	66.2 (11.8)	62.5 (15.0)
Clearance, mL/day <sup>b</sup>		3.38
Central V, mL <sup>c</sup>		249
Peripheral V, mL <sup>c</sup>		241
Bioavailability, %		85

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques moyens du nirsévimab<sup>99</sup>**

*L'EMA a approuvé l'utilisation par voie IM d'une dose de 50 mg chez le nourrisson < 5 kg, ainsi que d'une dose de 100 mg chez le nourrisson ≥ 5kg. Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose de 25 mg ont été inclus afin de démontrer les effets de l'augmentation de la dose.*

*CV, coefficient de variation*

*AUC : aire sous la courbe*

*$T_{1/2}$ , days : demi-vie en jours*

*Clearance, mL/day : clairance en mL/jour*

*Central V : Volume de distribution central*

*Peripheral V : Volume de distribution périphérique*

*Bioavailability : Biodisponibilité*

## D) Essais cliniques

L'évaluation du Beyfortus, dans le cadre de la délivrance de l'AMM européenne, repose principalement sur 3 études cliniques et une analyse groupée pré-spécifiée au protocole.

Un 4<sup>ème</sup> essai (Harmonie), qui n'avait pas encore fait l'objet d'une publication, n'a donc pas été examiné par les autorités d'enregistrement de l'AMM. Toutefois, ce dernier essai a été analysé par la HAS.<sup>94</sup>

### a) Etude clinique D5290C00003 (NCT02878330) de phase IIb

Dans cette première étude de phase IIb, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo (ratio 2 : 1), 1 453 nourrissons prématurés (AG entre 29 semaines et 34 semaines et 6 jours) en bonne santé, recrutés à travers 23 pays, ont reçu au cours de leur première saison d'exposition au VRS, soit une dose unique de 50 mg de nirsévimab (N=969), soit une dose de placebo (N=484) entre novembre 2016 et novembre 2017.<sup>100</sup>

#### Critères de jugement :

L'objectif principal de cette première étude était de démontrer l'efficacité du nirsévimab sur la prévention des IVRI dues au VRS.

Pour cela, le critère de jugement principal était l'incidence des IVRI associées au VRS (confirmées par RT-PCR) ayant nécessité une prise en charge médicale, dans les 150 jours suivant l'administration du nirsévimab ou du placebo.

Le critère de jugement secondaire était l'incidence des hospitalisations chez les nourrissons atteints d'une IVRI à VRS au cours de cette même période.

#### Résultats :

Chez les nourrissons ayant reçu le nirsévimab, 2,6 % (25/969) ont développé une IVRI à VRS confirmée par PCR au cours des 150 jours suivant l'administration. Chez ceux ayant reçu un placebo, ce taux s'élève à 9,5 % (46/484). Ainsi, l'incidence des IVRI à VRS était significativement plus faible avec le nirsévimab en comparaison avec le placebo, soit une **réduction du risque relatif (RRR) de 70,1 %** (IC<sub>95%</sub> = 52,3 – 81,2 ; p<0,001).

Concernant le critère de jugement secondaire, l'incidence des hospitalisations pour IVRI à VRS s'élevait à 0,8 % (8/969) dans le groupe nirsévimab contre 4,1 % (20/484) dans le groupe placebo. L'incidence des hospitalisations était significativement plus faible avec le nirsévimab par rapport au placebo, soit une **RRR de 78,4 %** (IC<sub>95%</sub> = 51,9 – 90,3 ; p<0,001).<sup>100</sup>

#### b) Etude clinique Melody (NCT03979313) de phase III

Dans cette étude de phase III, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo (ratio 2 : 1) réalisée à travers 21 pays, 1 490 nourrissons nés à terme ou prématurés tardifs (AG ≥ 35 SA) ont reçu du nirsévimab (N=994) ou un placebo (N=496) au cours de leur première saison d'exposition au VRS, entre juillet 2019 et mars 2020.<sup>101</sup>

##### Critères de jugement :

L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'efficacité du nirsévimab sur la prévention des IVRI dues au VRS.

Ainsi, le critère de jugement principal était identique à celui de la première étude, à savoir l'incidence des IVRI associées au VRS (confirmées par RT-PCR) ayant nécessité une prise en charge médicale, dans les 150 jours suivant l'administration du nirsévimab ou du placebo.

Le critère de jugement secondaire était l'incidence des hospitalisations chez les nourrissons atteints d'une IVRI à VRS au cours de cette même période.

##### Résultats :

Chez les nourrissons ayant reçu le nirsévimab, 1,2 % (12/994) ont développé une IVRI à VRS confirmée par PCR au cours des 150 jours suivant l'administration. Chez ceux ayant reçu un placebo, ce taux s'élève à 5 % (25/496). Ainsi, l'incidence des IVRI à VRS était significativement plus faible avec le nirsévimab en comparaison avec le placebo, soit une **RRR de 74,5 %** (IC<sub>95%</sub> = 49,6 – 87,1 ; p<0,001).

Concernant le critère de jugement secondaire, l'incidence des hospitalisations pour IVRI à VRS dans les 150 jours suivant l'administration s'élevait à 0,6 % (6/994) dans le groupe nirsévimab contre 1,6 % (8/496) dans le groupe placebo, soit une **RRR de 62,1 %** (IC<sub>95%</sub> = -8,6 – 86,8 ; p = 0,07). Cette différence n'était pas statistiquement significative. De ce

fait, il n'a pas été possible de démontrer la supériorité du nirsévimab en comparaison au placebo, en termes de réduction de l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI à VRS.<sup>101</sup>

Toutefois, il est nécessaire de préciser que le protocole de l'essai prévoyait initialement d'inclure 3 000 sujets. Cependant, étant donné la diminution importante de la circulation du VRS en raison des mesures sanitaires liées au Covid-19 (confinement), le protocole a été revu afin de permettre l'analyse des données des 1 500 premiers sujets inclus.<sup>94</sup>

#### c) Analyse groupée (D5290C00003 et MELODY) pré-spécifiée au protocole

Cette analyse secondaire a regroupé 2 350 nourrissons inclus dans les essais cliniques de phase IIb et MELODY : 860 nourrissons prématurés ( $29 \leq AG < 35$  SA) pesant moins de 5 kg issus de l'essai de phase IIb et 1 490 nourrissons nés à terme ou prématurés tardifs ( $AG \geq 35$  SA).

L'objectif était d'évaluer l'efficacité du nirsévimab en termes de réduction de l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI à VRS chez ces nourrissons.<sup>102</sup>

Ainsi, l'incidence des hospitalisations pour IVRI à VRS dans les 150 jours suivant l'administration chez des nourrissons des études de phase IIb et Melody s'élevait à 0,6 % (9/1 564) dans le groupe nirsévimab contre 2,7 % (21/786) dans le groupe placebo. L'incidence de ces hospitalisations était significativement plus faible avec le nirsévimab par rapport au placebo, soit une **RRR de 77,3 %** ( $IC_{95\%} = 50,3 - 89,7$  ;  $p=0,0002$ ).<sup>94</sup>

#### d) Etude clinique MEDLEY (NCT03959488)

La sécurité et la pharmacocinétique ont également fait l'objet d'une étude de phase II/III randomisée en double aveugle, contrôlée versus palivizumab, à travers 25 pays au cours de la saison 2019-2020.<sup>103</sup>

Elle a inclus d'une part 615 nourrissons prématurés ( $AG \leq 35$  SA) éligibles au palivizumab, sans cardiopathie congénitale (CHD) ni maladie pulmonaire chronique (CLD) et d'autre part 310 nourrissons nés à terme et atteints de CHD ou CLD (tableau 4).

Ces 925 nourrissons ont été randomisés (ratio 2 : 1) pour recevoir au cours de leur première année d'exposition au VRS :

- soit une dose unique de nirsévimab (N=616) de 50 mg ou 100 mg (selon le poids du nourrisson) administrée en IM, suivie d'une administration mensuelle de placebo en IM durant 4 mois
- soit une dose mensuelle (15 mg/kg) de palivizumab (N=309) administrée en IM durant 5 mois.

Population	Globale		Cohorte Prématurés		Cohorte CLD-CHD	
Saison 1	NIRS	PALI	NIRS	PALI	NIRS	PALI
Population ITT	616	309	407	208	209	101
Population AT	614	304	406	206	208	98

*Tableau 4 : Répartition des nourrissons inclus dans l'étude MEDLEY<sup>94</sup>*

*NIRS : nirsévimab ; PALI : palivizumab*

*AT : as-treated = tel que traité ; ITT : intent-to-treat = intention de traiter*

*CLD : chronic lung disease = maladie pulmonaire chronique*

*CHD : congenital heart disease = cardiopathie congénitale*

Le critère de jugement principal était la tolérance du nirsévimab, évalué par l'incidence de tous les évènements indésirables (EI) associés au traitement, jusqu'à 361 jours suivant la première injection.

#### Résultats :

L'incidence des effets indésirables était similaire dans les deux groupes de traitement :

Dans la cohorte des prématurés, au moins un EI a été signalé chez 66 % (268/406) des nourrissons avec le nirsévimab contre 65 % (134/206) avec le palivizumab.

Dans la cohorte CHD-CLD, au moins un EI a été signalé chez 71,2 % (148/208) des nourrissons avec le nirsévimab contre 73,5 % (72/98) avec le palivizumab.<sup>103</sup>

La majorité des EI signalés dans cette étude étaient d'intensité légère à modérée. Ces EI ont été, des plus aux moins fréquents : IVRS, pyrexies, rhinites, rhinopharyngites.

Dans le groupe nirsévimab, deux EI d'un intérêt particulier ont été rapportés : une thrombopénie à l'héparine chez un nourrisson atteint de CHD et un rash maculo-papuleux à la

suite d'une injection de placebo chez un nourrisson prématuré. Seul ce dernier EI a été considéré comme lié à l'étude.

Enfin, 5 décès sont rapportés dans le groupe nirsévimab (2 dans la cohorte prématurés et 3 dans la cohorte CHD-CLD) et 1 dans le groupe palivizumab. Aucun de ces décès n'a été attribué aux traitements à l'étude par l'investigateur.<sup>94</sup>

#### e) Etude clinique HARMONIE (NCT05437510)

Dernièrement, un essai de phase IIIb, non examiné dans le cadre de la demande d'AMM européenne, mais analysé par la HAS, a été réalisé dans le but d'évaluer l'efficacité du nirsévimab en comparaison à l'absence d'intervention, en termes de prévention du risque d'hospitalisation liée au VRS.<sup>94</sup>

Cet essai randomisé en ouvert, contrôlé versus absence d'intervention (ratio 1 : 1), a été conduit dans 235 centres en France, en Allemagne et au Royaume-Uni, au cours de la saison 2022-2023.

Il a inclus 8 058 nourrissons au cours de leur première saison d'exposition au VRS, en bonne santé, nés à terme et prématurés ( $AG \geq 29$  SA), et non éligibles au palivizumab. Après randomisation, ces nourrissons ont reçu soit une dose unique de nirsévimab en IM (N=4 037), soit une absence d'intervention (N=4 021).<sup>104</sup>

#### Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était l'incidence des hospitalisations chez les nourrissons atteints d'une IVRI à VRS (confirmée par RT-PCR) au cours des 150 jours suivant l'injection.

Les principaux critères secondaires étaient l'incidence des hospitalisations pour IVRI sévères à VRS (taux d'O<sub>2</sub> < 90 %) ainsi que l'incidence de l'ensemble des hospitalisations pour IVRI, toutes causes confondues.

#### Résultats :

Dans le groupe nirsévimab, l'incidence des hospitalisations pour IVRI à VRS a été significativement plus faible et s'élevait à 0,3 % (11/4 037) contre 1,5 % (60/4 021) dans le groupe contrôle, soit une **RRR de 83,2 %** (IC<sub>95%</sub> = 67,8 – 92,0 ; p<0,001).

Concernant les critères secondaires, l'incidence des hospitalisations pour IVRI sévères à VRS a été significativement plus faible dans le groupe nirsévimab et s'élevait à 0,1 % (5/4 037) contre 0,5 % (19/4 021) dans le groupe contrôle, soit une **RRR de 75,7 %** (IC<sub>95%</sub> = 32,8 – 92,9 ; p=0,004).

Enfin, une diminution de l'incidence de l'ensemble des hospitalisations pour IVRI toutes causes confondues a également été observée dans le groupe nirsévimab (1,1 % soit 45/4 037) par rapport au groupe contrôle (2,4 % soit 98/4 021), soit une **RRR de 58,0 %** (IC<sub>95%</sub> = 39,7 – 71,2 ; p<0,001).<sup>94,104</sup>

#### Effets indésirables :

Tout au long de ces différents essais cliniques, le nirsévimab a présenté un profil de tolérance favorable. Toutefois, comme tout médicament cet anticorps monoclonal est susceptible d'entraîner des effets indésirables, dont la majorité sont d'intensité légère à modérée.

Les éruptions cutanées étaient le symptôme le plus fréquent (0,7 %) dans les 14 jours suivant l'administration. Une pyrexie et des réactions au site d'injection ont également été rapportés (à des taux respectifs de 0,5 % et 0,3 %) dans les 7 jours suivant l'administration.<sup>76</sup>

Pour résumer, les essais cliniques de phase IIb et Melody (phase III) ont montré une réduction significative de l'incidence des IVRI à VRS nécessitant une prise en charge médicale chez les nourrissons et nouveau-nés à faible risque d'infection grave à VRS, avec l'utilisation du nirsévimab.

Cependant, les résultats de l'utilisation du nirsévimab sur la réduction des hospitalisations liées aux IVRI à VRS étaient variables, avec une réduction statistiquement significative dans les études IIb et Harmonie (phase IIIb), tandis que l'étude Melody (phase III) n'a pas montré de différence statistiquement significative.

Afin d'informer les parents de nourrissons sur l'utilisation du Beyfortus et de ses éventuels effets indésirables, l'ANSM a élaboré un document d'information (annexe 4).

## E) Limites des essais cliniques

Les résultats de ces essais cliniques, réalisés sur environ 12 000 nourrissons au total, ont révélé une bonne efficacité du nirsévimab chez les nouveau-nés et nourrissons, notamment en matière de réduction de l'incidence des IVRI à VRS nécessitant une prise en charge médicale. Toutefois, après une analyse détaillée des données des essais cliniques, certaines limites ont été identifiées :

- En termes d'efficacité clinique, la supériorité ou la non-infériorité du nirsévimab par rapport au palivizumab n'a pas été démontrée.<sup>94</sup>
- L'impact éventuel du nirsévimab sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en USI ou en réanimation, et sur la mortalité n'a pas été démontré.<sup>94</sup>
- Il n'existe pas de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité d'une administration répétée.<sup>76</sup>
- La sécurité et l'efficacité du nirsévimab chez les enfants âgés de 2 à 18 ans n'ont pas été établies.<sup>76</sup>
- En l'absence de données cliniques disponibles chez les nourrissons dont le poids est compris entre 1,0 et 1,6 kg, la posologie est basée sur une extrapolation. De plus, l'utilisation du nirsévimab chez les nourrissons pesant moins de 1 kg est susceptible d'entraîner une exposition plus importante que chez les nourrissons pesant plus de 1 kg, et nécessite au préalable une évaluation rigoureuse de la balance bénéfice-risque.<sup>76</sup>
- Les données cliniques sont limitées chez les nourrissons extrêmement prématurés (AG < 29 SA) âgés de moins de 8 semaines, ainsi que chez les nourrissons dont l'âge post-menstruel est inférieur à 32 semaines (âge gestationnel à la naissance + âge chronologique).<sup>76</sup>
- Chez les nourrissons à risque élevé d'infection grave à VRS (maladie pulmonaire chronique, cardiopathie congénitale, grand prématuré d'AG < 29 SA), l'efficacité du nirsévimab a été extrapolée à partir des données pharmacocinétiques.<sup>102</sup>
- Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Cependant, les anticorps monoclonaux n'ont généralement pas un potentiel d'interaction significatif car ils n'ont pas d'effet direct sur les cytochromes P450 et ne sont pas des substrats de transports hépatiques ou rénaux.<sup>76</sup>

## 2) Place du nirsévimab (Beyfortus®) dans la stratégie thérapeutique

### A) Avis de la Haute Autorité de Santé

Après avoir analysé toutes les données disponibles, la Commission de la Transparence (HAS) a publié le 19 juillet 2023, son avis sur l'utilisation du nirsévimab dans la prévention des IVRI à VRS chez les nouveau-nés et nourrissons au cours de leur première saison de circulation du virus selon deux situations. En effet, le SMR et l'ASMR du nirsévimab sont différents selon que le nourrisson est éligible ou non au palivizumab. Dans les deux cas, la HAS a prononcé un avis favorable à l'inscription du Beyfortus sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS et éligibles au palivizumab, la HAS considère que le nirsévimab constitue un choix thérapeutique de première intention en alternative au palivizumab dans la prévention des IVRI graves à VRS nécessitant une hospitalisation.

Pour autant, chez cette population de nourrissons la HAS estime que le SMR du nirsévimab est faible, et qu'il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au palivizumab. Ceci notamment en raison de l'absence de démonstration de supériorité ou de non-infériorité par rapport à ce dernier, en ce qui concerne l'efficacité clinique.

Chez les nouveau-nés et nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, la HAS estime que le nirsévimab représente un choix thérapeutique de première intention dans la prévention des IVRI à VRS.

Ainsi, la HAS estime que chez cette population de nourrissons (ce qui représente la grande majorité), le nirsévimab possède un SMR modéré et qu'il apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).<sup>94</sup>

## B) Avis des sociétés savantes de pédiatrie

Début août 2023, en dépit du fait que la HAS avait attribué un ASMR de 4-5 au nirsévimab, l'association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA) rappelait que l'intérêt de cette immunoprophylaxie était indéniable. Effectivement, elle souligne le fait que jusqu'alors, seuls les nourrissons considérés comme à risque d'infection sévère pouvaient bénéficier du palivizumab, soit 6 000 nouveau-nés par an. Etant donné que les hospitalisations pour IVRI à VRS touchent également les nourrissons sans facteurs de risque, la mise à disposition du nirsévimab permettra de faire bénéficier les 725 000 nouveau-nés qui naissent chaque année, d'une protection contre le VRS.<sup>105</sup>

Le 21 août 2023, le Conseil National Professionnel de Pédiatrie (CNPP), qui représente l'ensemble des sociétés savantes de pédiatrie, a également émis son avis. Il recommande l'administration systématique d'une dose de nirsévimab à tous les nourrissons âgés de moins de 1 an, avec une priorité à ceux de moins de 6 mois, au cours de la période épidémique du VRS. De plus, malgré l'absence d'essai ayant comparé l'efficacité du nirsévimab au palivizumab, le CNPP estime que le nirsévimab doit être proposé en priorité chez les nourrissons à risque élevé d'infection grave à VRS (grands prématurés nés à un terme < 29 SA, pathologie pulmonaire chronique, cardiopathie congénitale). Ceci en raison de son profil de tolérance équivalent, et de son schéma d'administration simplifié (1 injection contre 5, réalisable en milieu extrahospitalier) qui rend cette option beaucoup moins invasive pour le nourrisson et permet une logistique plus simple pour les familles et les services hospitaliers.

Le CNPP recommande également de réaliser l'injection de nirsévimab dès septembre 2023, prioritairement en maternité ou avant leur retour à domicile pour les nourrissons hospitalisés en période néonatale. Pour ceux nés avant la période épidémique et non immunisés en maternité, l'injection pourra être effectuée en ambulatoire par les médecins généralistes, pédiatres et sages-femmes.

Les sociétés de pédiatrie précisent que cet avis ne concerne que la saison 2023-2024, et qu'il sera réévalué en tenant compte des données d'efficacité et de sécurité du nirsévimab observées en pratique réelle.

Enfin, elles ont exprimé leur désir de voir les autorités de santé et les pouvoirs publics mener de larges campagnes de sensibilisation auprès de la population générale sur la prévention des épidémies saisonnières en pédiatrie, et particulièrement sur les stratégies de prévention des bronchiolites à VRS, cela afin d'éviter la saturation des services de soins en milieu hospitalier et ambulatoire.<sup>3</sup>

### C) Mise à disposition du Beyfortus et modalités pratiques

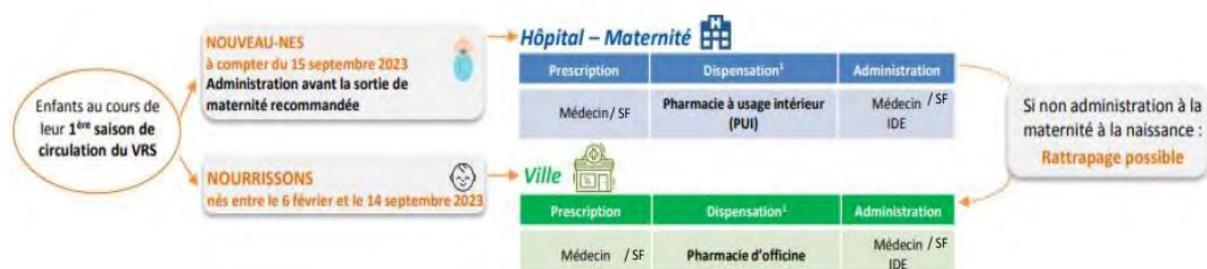
Le 24 août 2023, la Direction Générale de la Santé annonçait aux différents professionnels de santé que la disponibilité du Beyfortus était prévue pour le 15 septembre 2023 dans les établissements de santé ainsi qu'en pharmacie d'officine. Elle précise que le nirsévimab pourra être prescrit à l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole.

Elle ajoute que l'injection intramusculaire de Beyfortus (50 mg pour les nourrissons < 5 kg et 100 mg si > 5 kg) peut être concomitante à une vaccination du nourrisson sur un autre site d'injection.

Conformément aux recommandations du CNPP, elle recommande que les nourrissons nés à partir du 15 septembre 2023 soient immunisés avant leur sortie de maternité.

En ce qui concerne les nourrissons nés entre le 6 février 2023 et le 14 septembre 2023, l'administration du Beyfortus se fera en ville.<sup>106</sup>

Dans les deux cas, une prescription médicale est obligatoire. L'ordonnance peut être réalisée par un médecin ou une sage-femme (SF). L'injection du Beyfortus peut être effectuée par les médecins, sages-femmes et infirmiers (IDE) (figure 10). A ce jour, les pharmaciens ne sont pas autorisés à prescrire ni à administrer ce médicament (anticorps monoclonal).<sup>107</sup>



*Figure 10 : Synthèse des parcours d'immunisation des nourrissons en établissement de santé et en ville<sup>108</sup>*

L'administration du Beyfortus® doit être consignée dans le dossier médical et le carnet de santé du nourrisson (sur la page « Autres vaccinations ») en y mentionnant : date, nom du produit, dosage, numéro de lot et signature du professionnel de santé ayant réalisé l'injection.

En cas de survenue d'une IVRI après l'administration de Beyfortus, un prélèvement virologique est recommandé afin de rechercher la présence du VRS et d'une éventuelle résistance au nirsévimab.<sup>107</sup>

## D) Circuit du Beyfortus en pharmacie d'officine (saison 2023-2024)

### a) Prix et remboursement

Comme il a été mentionné précédemment, la HAS a émis un avis favorable à l'inscription du Beyfortus sur la liste des spécialités remboursables, ce qui devrait garantir un remboursement de 15 % (SMR faible) ou 30 % (SMR modéré).<sup>94</sup>

En ce qui concerne le prix, les négociations sont toujours en cours entre Sanofi et les autorités compétentes. Afin de ne pas retarder la disponibilité du Beyfortus pour la population, l'Etat a mis en place un système dérogatoire pour la saison 2023-2024. Ainsi, Santé Publique France a réservé un stock de 200 000 doses qui ont été mises à disposition, sans facturation aux familles.<sup>106</sup>

(D'après la société Française de Néonatalogie, le prix pour le moment inconnu du nirsévimab sera potentiellement un argument supplémentaire en faveur de cet anticorps par rapport au palivizumab qui est particulièrement onéreux.)

### b) Modalités de commande pour les pharmaciens d'officine

Le 15 septembre 2023, la DGS a communiqué aux pharmaciens (par le biais d'un DGS-Urgent) les modalités pratiques des commandes pour l'officine.

Le Beyfortus est disponible uniquement en commande directe auprès du laboratoire Sanofi en remplissant un formulaire en ligne.

Toute commande de Beyfortus (50 mg ou 100 mg) doit reposer sur une ordonnance médicale nominative. Ainsi, les commandes effectuées dans le but de constituer un stock ne sont pas permises.

L'ordonnance doit être destinée à un patient relevant de l'Assurance maladie française. Il n'est donc pas possible de commander et de dispenser le Beyfortus pour un patient transfrontalier.

Chaque commande est limitée à 5 doses au maximum et la livraison sera assurée par le laboratoire dans un délai de 3 à 6 jours ouvrés.

Pour les Départements et Régions d'Outre-mer, le Beyfortus sera disponible uniquement via les établissements de santé.<sup>109</sup>

c) Modalités de facturation et de délivrance en pharmacie d'officine

Le pharmacien facture le Beyfortus 3,55 euros hors taxes auxquels s'ajoutent les honoraires de dispensation au conditionnement HD (1 € HT), les honoraires liés à l'ordonnance HDR (0,50 € HT) ainsi que les honoraires liés à l'âge du patient HDA (1,55 € HT), soit un prix total de 6,55 euros HT, pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie (tableau 5).<sup>110</sup>

Conditionnement	Rémunération	Prise en charge
<b>50 mg solution injectable en seringue préremplie (2 aiguilles)</b>  <b>Code CIP : 3400930268599</b>	<b>3,50 euros HT (3,57 TTC)</b> + honoraire de dispensation au conditionnement HD (1 € HT) + honoraire à l'ordonnance HDR (0,50 € HT)	<b>100 %</b>  Le Beyfortus® est disponible sans avance de frais pour les patients.
<b>100 mg solution injectable en seringue préremplie (2 aiguilles)</b>  <b>Code CIP : 3400930268636</b>	+ honoraire lié à l'âge du patient HDA (1,55 € HT)  <b>Total 6,55 HT</b>	

Tableau 5 : Détail des honoraires liés à la facturation du Beyfortus<sup>110</sup>

La rémunération ainsi que les modalités de commande et de facturation sont soumises à des procédures d'exception pour la saison 2023-2024 et seront révisées pour la prochaine campagne 2024-2025.

#### d) Evolution des conditions d'approvisionnement en officine

Face à un taux d'adhésion très important chez les parents de nourrissons et moins de deux semaines après le début de la campagne d'immunisation contre le VRS, les autorités sanitaires réadaptent leur stratégie.

A partir du 26 septembre 2023, la DGS recommande une priorisation de l'utilisation des doses de nirsévimab 50 mg en maternité. De ce fait, la distribution du Beyfortus 50 mg est suspendue en officine au profit des maternités.<sup>111</sup>

Le 29 septembre 2023, la DGS décide d'interrompre temporairement la livraison des officines en Beyfortus 100 mg et recommande de suspendre les prescriptions de Beyfortus 100 mg en ville. Cette décision s'explique par le nombre important de commandes réalisées en ville et la volonté de conserver du stock pour les établissements de santé.<sup>112</sup>

Afin d'accompagner les professionnels de santé dans leur pratique, l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine a réalisé une fiche mémo relative à la prescription et à la dispensation du Beyfortus (annexe 5).

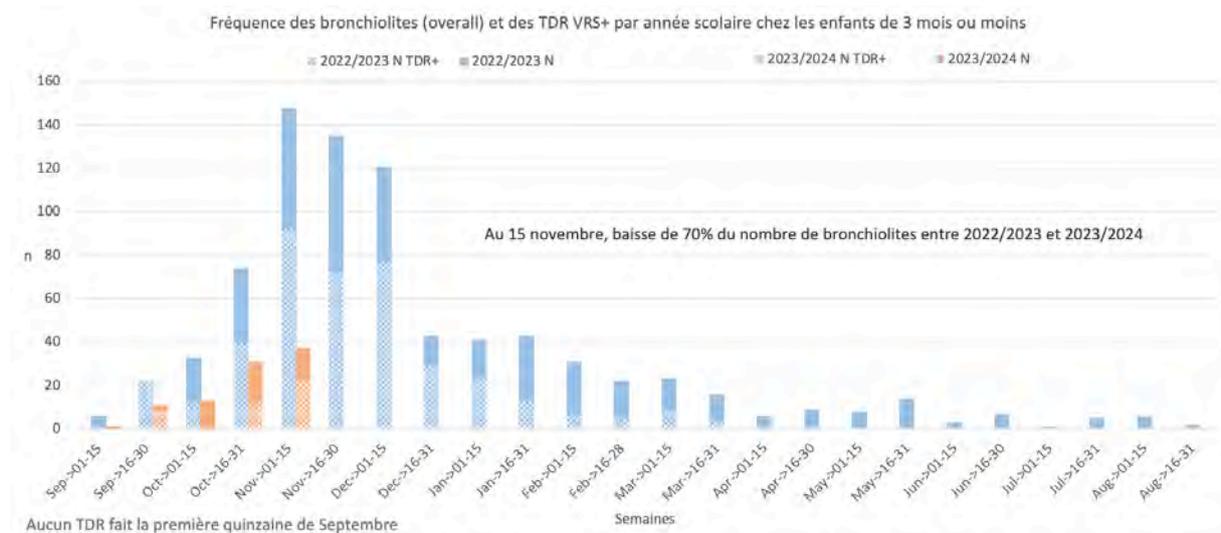
#### E) Premier bilan de la campagne d'immunisation 2023-2024

La campagne d'immunisation des nourrissons contre la bronchiolite a démarré rapidement, suscitant un engouement important pour le Beyfortus de la part des professionnels de santé et des parents. La DGS annonçait fin septembre des taux d'adhésion des parents allant de 60 % à 80 % dans les maternités.<sup>111</sup> Devant ce succès, le Ministère de la Santé et de la Prévention a fait l'acquisition de 51 800 doses supplémentaires pour la France, permettant ainsi de couvrir 3,5 mois de traitement en métropole et dans les DROM.<sup>113</sup>

Fin février 2024, alors que l'épidémie de bronchiolite à VRS touchait à sa fin, la DGS et SPF en ont dressé un premier bilan. Dans l'ensemble, elle a été nettement moins intense que la saison passée, mais a tout de même atteint les niveaux observés avant la pandémie de Covid-19. Dans l'Hexagone, son pic a été atteint en semaine 48 (27/11/2023 au 03/12/2023).

Au total, près de 250 000 nouveau-nés et nourrissons ont reçu du Beyfortus, la plupart nés après le 15 septembre 2023.<sup>114</sup>

Bien qu'il soit trop tôt pour mesurer précisément l'impact du Beyfortus sur l'épidémie et les hospitalisations, les premières données semblent encourageantes. En effet, chez les nourrissons de moins de 3 mois, les données du réseau PARI (Panel Ambulatoire de Recherche en Infectiologie) ont relevé une diminution de 70 % du nombre de bronchiolites au 15 novembre, entre les saisons 2022-2023 et 2023-2024 (figure 11).<sup>115</sup>



**Figure 11 : Fréquence des bronchiolites et des TDR VRS+ par saison chez les nourrissons de moins de 3 mois – Réseau PARI<sup>115</sup>**

*Ce réseau est basé sur l'extraction informatique automatisée des données de plus de 110 investigateurs de l'AFPA (Association Française de Pédiatrie Ambulatoire).*

La DGS souligne qu'il est nécessaire d'attendre les résultats des études visant à évaluer l'effet du nirsévimab sur le plan épidémiologique et des hospitalisations. Sur la base de ces résultats, la HAS publiera en juin 2024 une évaluation du service médical rendu par le Beyfortus dans la prévention des infections à VRS.

## Conclusion

Comme nous l'avons vu il n'existe aucun traitement spécifique de la bronchiolite aiguë à VRS. C'est pourquoi les moyens de prévention, à commencer par les gestes barrières, constituent un élément essentiel de la lutte contre cette maladie. De plus, le fardeau hospitalier et ambulatoire qu'elle représente chez les nourrissons justifie le développement de stratégies d'immunoprophylaxie.

Malgré cela, plusieurs obstacles se sont dressés face au développement de vaccins contre le VRS chez le nourrisson. Parmi eux, on retrouve l'immaturation de leur système immunitaire, ce qui limite l'efficacité des vaccins pédiatriques avant l'âge de 6 mois.<sup>79</sup>

De ce fait, les efforts de recherche se sont orientés vers le développement de stratégies d'immunisation passive, notamment des anticorps monoclonaux tel que le Beyfortus. Ainsi, l'utilisation de cet anticorps représente une stratégie intéressante pour protéger les nourrissons contre le VRS dès la naissance, puisqu'il offre une protection immédiate.<sup>71</sup>

Au cours de sa première saison d'utilisation, ce nouveau médicament a bénéficié d'un taux d'adhésion très important de la part des professionnels de santé et des parents de nourrissons. Les premières données de sécurité et d'efficacité sont très prometteuses et suggèrent que le Beyfortus pourrait avoir un impact considérable dans la lutte contre les épidémies de bronchiolite à VRS chez les nourrissons au cours de leur première année de vie.

Pour conclure, l'utilisation du Beyfortus à grande échelle associée à de larges campagnes de sensibilisation sur l'importance des mesures barrières pour limiter la transmission du VRS, contribuera certainement à réduire le poids de cette maladie sur notre système de soins.

## **Bibliographie**

1. Santé Publique France. Maladies et infections respiratoires, la bronchiolite : la maladie. Published 2023. Accessed November 20, 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/la-maladie>
2. Demont C, Petrica N, Bardoulat I, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):730. doi:10.1186/s12879-021-06399-8
3. Stratégie de prévention des bronchiolites à VRS des nourrissons : Avis du conseil national des professionnels de pédiatrie (CNPP) et de la Société Française de Néonatalogie. Published August 21, 2023. Accessed February 19, 2024. [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/reco\\_cnp\\_pediatie\\_210823.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/reco_cnp_pediatie_210823.pdf)
4. Buxeraud J, Faure S. Le nirsévimab (Beyfortus®), en prévention de la bronchiolite. *Actual Pharm.* 2023;62(631):10-12. doi:10.1016/j.actpha.2023.10.002
5. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg.* 1957;66(3):291-300. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a119902
6. Mammas IN, Drysdale SB, Rath B, et al. Update on current views and advances on RSV infection (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(2):509-520. doi:10.3892/ijmm.2020.4641
7. Amarasinghe GK, Ayllón MA, Bào Y, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019. *Arch Virol.* 2019;164(7):1967-1980. doi:10.1007/s00705-019-04247-4
8. Eléouët JF. Réplication du virus respiratoire syncytial : aspects moléculaires ; un guide pour le développement d'antiviraux. *Virologie.* 2020;24(2):99-112. doi:10.1684/vir.2020.0834
9. Rios Guzman E, Hultquist JF. Clinical and biological consequences of respiratory syncytial virus genetic diversity. *Ther Adv Infect Dis.* 2022;9:20499361221128091. doi:10.1177/20499361221128091
10. Taleb SA, Al Thani AA, Al Ansari K, Yassine HM. Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(10):1817-1827. doi:10.1007/s10096-018-3289-4
11. Bakker SE, Duquerroy S, Galloux M, et al. The respiratory syncytial virus nucleoprotein-RNA complex forms a left-handed helical nucleocapsid. *J Gen Virol.* 2013;94(Pt 8):1734-1738. doi:10.1099/vir.0.053025-0
12. Liljeroos L, Krzyzaniak MA, Helenius A, Butcher SJ. Architecture of respiratory syncytial virus revealed by electron cryotomography. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(27):11133-11138. doi:10.1073/pnas.1309070110

13. Beugeling M, Zee J, Woerdenbag H, Frijlink H, Wilschut J, Hinrichs W. Respiratory syncytial virus subunit vaccines based on the viral envelope glycoproteins intended for pregnant women and the elderly. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:1-16. doi:10.1080/14760584.2019.1657013
14. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3-38. doi:10.1007/978-3-642-38919-1\_1
15. Shahriari S, Gordon J, Ghildyal R. Host cytoskeleton in respiratory syncytial virus assembly and budding. *Virology*. 2016;13(1):161. doi:10.1186/s12985-016-0618-z
16. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):233-245. doi:10.1038/s41579-019-0149-x
17. Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw PJ. Respiratory Syncytial Virus. In: Hui DS, Rossi GA, Johnston SL, eds. *SARS, MERS and Other Viral Lung Infections*. Wellcome Trust–Funded Monographs and Book Chapters. European Respiratory Society; 2016. Accessed November 5, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442240/>
18. Rameix-Welti MA, Gault E. Le virus respiratoire syncytial (VRS): état actuel des connaissances. *Feuill Biol*. 2017;(335):38-41.
19. Gibbs JD, Ornoff DM, Igo HA, Zeng JY, Imani F. Cell Cycle Arrest by Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 Enhances Replication of Respiratory Syncytial Virus in Lung Epithelial Cells. *J Virol*. 2009;83(23):12424-12431. doi:10.1128/jvi.00806-09
20. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation En Santé, Union Régionale Des Médecins Libéraux d'Ile de France. *Conférence de Consensus. Prise En Charge de La Bronchiolite Du Nourrisson.*; 2000:1-23.
21. Freymuth F. Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : clinique. *EMC - Pédiatrie*. 2004;1(1):18-27. doi:10.1016/j.emcped.2003.06.003
22. J.C. Granry, L. Dubé, J.P. Monrignal. *SFAR. Recommandations Sur La Bronchiolite Aigue.*; 2001:1-24.
23. Chu HY, Steinhoff MC, Magaret A, et al. Respiratory Syncytial Virus Transplacental Antibody Transfer and Kinetics in Mother-Infant Pairs in Bangladesh. *J Infect Dis*. 2014;210(10):1582-1589. doi:10.1093/infdis/jiu316
24. Piedimonte G. RSV infections: state of the art. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(11 Suppl 1):S13-8.
25. Eick A, Karron R, Shaw J, et al. The role of neutralizing antibodies in protection of American Indian infants against respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(3):207-212. doi:10.1097/INF.0b013e31815ac585

26. Agac A, Kolbe SM, Ludlow M, Osterhaus ADME, Meineke R, Rimmelzwaan GF. Host Responses to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Viruses*. 2023;15(10):1999. doi:10.3390/v15101999
27. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331-379. doi:10.1007/s12016-013-8368-9
28. Chen K, Kolls JK. T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:605-633. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100019
29. Bohmwald K, Espinoza JA, Rey-Jurado E, et al. Human Respiratory Syncytial Virus: Infection and Pathology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):522-537. doi:10.1055/s-0036-1584799
30. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10200):757-779. doi:10.1016/S0140-6736(19)30721-4
31. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 2022;399(10340):2047-2064. doi:10.1016/S0140-6736(22)00478-0
32. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1):e13031. doi:10.1111/irv.13031
33. Pitzer VE, Viboud C, Alonso WJ, et al. Environmental Drivers of the Spatiotemporal Dynamics of Respiratory Syncytial Virus in the United States. *PLoS Pathog*. 2015;11(1):e1004591. doi:10.1371/journal.ppat.1004591
34. Cantú-Flores K, Rivera-Alfaro G, Muñoz-Escalante JC, Noyola DE. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review. *Pathog Glob Health*. 2022;116(7):398-409. doi:10.1080/20477724.2022.2038053
35. Deng S, Guo L, Cohen C, et al. Impact of subgroup distribution on seasonality of human respiratory syncytial virus: A global systematic analysis. *J Infect Dis*. Published online May 30, 2023:jjad192. doi:10.1093/infdis/jiad192
36. Verstraete M, Cros P, Gouin M, et al. Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson de moins de 1 an : actualisation et consensus médical au sein des hôpitaux universitaires du Grand Ouest (HUGO). *Arch Pédiatrie*. 2014;21(1):53-62. doi:10.1016/j.arcped.2013.10.020

37. Haute Autorité de Santé. *Prise En Charge Du 1er Épisode de Bronchiolite Aiguë Chez Le Nourrisson de Moins de 12 Mois.*; 2019. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3118176/fr/bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-recommandations](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118176/fr/bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-recommandations)
38. Agence Régionale de Santé Bretagne. Bronchiolite : prévenir la transmission, mieux soigner la maladie et limiter le recours aux urgences. Published September 22, 2023. Accessed November 15, 2023. <https://www.bretagne.ars.sante.fr/bronchiolite-prevenir-la-transmission-mieux-soigner-la-maladie-et-limiter-le-recours-aux-urgences>
39. Bronchiolite et tensions dans les services de pédiatrie : le ministre de la Santé et de la Prévention déclenche le plan ORSAN EPI-CLIM. Ministère de la Santé et de la Prévention. Published 2022. Accessed November 16, 2023. <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/bronchiolite-et-tensions-dans-les-services-de-pediatrie-le-ministre-de-la-sante>
40. Direction générale de la santé (DGS). *Guide Méthodologique : Aide à l'organisation de l'offre de Soins En Situations Sanitaires Exceptionnelles.*; 2014:1-77.
41. Santé Publique France. Maladies et infections respiratoires, la bronchiolite : notre action. Published 2023. Accessed November 20, 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite>
42. Santé Publique France. *Bronchiolite : Bilan de La Surveillance 2022-2023.*; 2023.
43. Vaux S, Viriot D, Forgeot C, et al. Bronchiolitis epidemics in France during the SARS-CoV-2 pandemic: The 2020–2021 and 2021–2022 seasons. *Infect Dis Now.* 2022;52(6):374-378. doi:10.1016/j.idnow.2022.06.003
44. Santé Publique France. Surveillance intégrée des infections respiratoires aiguës. Published 2023. Accessed November 20, 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/surveillance-integree-des-infections-respiratoires-aigues>
45. Demoré B, Charmillon A. Traitement des infections respiratoires basses et hautes. *Pharm Clin Thérapeutique.* Published online 2018:801-814.e1. doi:10.1016/B978-2-294-75077-9.00044-X
46. Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, et al. Bronchiolitis. *The Lancet.* 2022;400(10349):392-406. doi:10.1016/S0140-6736(22)01016-9
47. Aranda SS, Polack FP. Prevention of Pediatric Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Illness: Perspectives for the Next Decade. *Front Immunol.* 2019;10:1006. doi:10.3389/fimmu.2019.01006
48. Hall CB, Simões EAF, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:39-57. doi:10.1007/978-3-642-38919-1\_2

49. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther.* 2016;5(3):271-298. doi:10.1007/s40121-016-0123-0
50. Ruffles T, Inglis SK, Memon A, et al. Environmental risk factors for respiratory infection and wheeze in young children: A multicentre birth cohort study. *Pediatr Pulmonol.* Published online September 10, 2023. doi:10.1002/ppul.26664
51. Société française de médecine d'urgence (SFMU). *Dyspnées chez l'enfant.*; 2013:19. Accessed December 8, 2023. [https://www.sfm.org/upload/70\\_formation/02\\_formation/02\\_congres/Urgences/urgences2013/donnees/pdf/101\\_Lampasona.pdf](https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2013/donnees/pdf/101_Lampasona.pdf)
52. Pratiquer un lavage de nez chez l'enfant. Accessed December 9, 2023. <https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/soins/pratiquer-lavage-nez-enfant>
53. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7). doi:10.1002/14651858.CD006458.pub3
54. Wu S, Baker C, Lang ME, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168(7):657-663. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.301
55. Carsin A, Sauvaget E, Bresson V, et al. Early Halt of a Randomized Controlled Study with 3% Hypertonic Saline in Acute Bronchiolitis. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2017;94(3):251-257. doi:10.1159/000477495
56. Gajdos V, Katsahian S, Beydon N, et al. Effectiveness of chest physiotherapy in infants hospitalized with acute bronchiolitis: a multicenter, randomized, controlled trial. *PLoS Med.* 2010;7(9):e1000345. doi:10.1371/journal.pmed.1000345
57. Roqué-Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD004873. doi:10.1002/14651858.CD004873.pub6
58. Sebban S, Grimpel E, Bray J. Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson par les médecins libéraux du réseau bronchiolite Île-de-France pendant l'hiver 2003–2004. *Arch Pédiatrie.* 2007;14(5):421-426. doi:10.1016/j.arcped.2007.01.016
59. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6). doi:10.1002/14651858.CD001266.pub4
60. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6). doi:10.1002/14651858.CD004878.pub4

61. Somers CC, Ahmad N, Mejias A, et al. Effect of dexamethasone on respiratory syncytial virus-induced lung inflammation in children: results of a randomized, placebo controlled clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(5):477-485. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00852.x
62. Bawazeer M, Aljerais M, Albanyan E, et al. Effect of combined dexamethasone therapy with nebulized r-epinephrine or salbutamol in infants with bronchiolitis: A randomized, double-blind, controlled trial. *Avicenna J Med.* 2014;4(3):58-65. doi:10.4103/2231-0770.133333
63. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6). doi:10.1002/14651858.CD003123.pub3
64. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Mar CBD. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10). doi:10.1002/14651858.CD005189.pub4
65. Gatt D, Martin I, AlFouzan R, Moraes TJ. Prevention and Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Pathogens.* 2023;12(2):154. doi:10.3390/pathogens12020154
66. Barr R, Green CA, Sande CJ, Drysdale SB. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management. *Ther Adv Infect Dis.* 2019;6:2049936119865798. doi:10.1177/2049936119865798
67. Résumé des caractéristiques du produit - RIBAVIRINE VIATRIS 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Accessed March 20, 2024. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67717315&typedoc=R>
68. Santé Publique France. Épidémie de bronchiolite en France : rappel des recommandations de prévention et de prise en charge. Published 2022. Accessed December 20, 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/epidemie-de-bronchiolite-en-france-rappel-des-recommandations-de-prevention-et-de-prise-en-charge>
69. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization : The Basics. Published November 22, 2022. Accessed December 21, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/imz-basics.htm>
70. Centers for Disease Control and Prevention. Types of Immunity to a Disease. Published April 6, 2022. Accessed December 22, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/immunity-types.htm>
71. Sevilla JP. Immunization, not vaccination: monoclonal antibodies for infant RSV prevention and the US vaccines for children program. *J Med Econ.* 2023;26(1):991-997. doi:10.1080/13696998.2023.2242169

72. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Fonctionnement du système immunitaire - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS. Published 2018. Accessed December 27, 2023. <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
73. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(1):e2-e21. doi:10.1016/S1473-3099(22)00291-2
74. Eichinger KM, Kosanovich JL, Lipp M, Empey KM, Petrovsky N. Strategies for active and passive pediatric RSV immunization. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2021;9:2515135520981516. doi:10.1177/2515135520981516
75. European Medicines Agency. Synagis | Résumé des caractéristiques du produit. Accessed December 30, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/synagis>
76. European Medicines Agency. Beyfortus | Résumé des caractéristiques du produit. Accessed December 30, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
77. European Medicines Agency. Arexvy | Résumé des caractéristiques du produit. Accessed December 30, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>
78. European Medicines Agency. Abrysvo | Résumé des caractéristiques du produit. Accessed December 30, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>
79. HAS. *Recommandation Vaccinale Contre Les Infections à VRS Chez Les Femmes Enceintes.*; 2023:1-13.
80. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):422-434. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a120955
81. Gerretsen HE, Sande CJ. Development of respiratory syncytial virus (RSV) vaccines for infants. *J Infect.* 2017;74:S143-S146. doi:10.1016/S0163-4453(17)30205-0
82. Giersing BK, Karron RA, Vekemans J, Kaslow DC, Moorthy VS. Meeting report: WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccine development, Geneva, 25-26 April 2016. *Vaccine.* 2019;37(50):7355-7362. doi:10.1016/j.vaccine.2017.02.068
83. Vaccins et vaccinations : un bénéfice individuel et collectif. Inserm. Accessed January 11, 2024. <https://www.inserm.fr/dossier/vaccins-et-vaccinations/>
84. Commission authorises first vaccine to protect older adults from respiratory syncytial virus (RSV) infection. European Commission. Published June 6, 2023. Accessed

December 20, 2023.

[https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/mex\\_23\\_3103](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/mex_23_3103)

85. European Medicines Agency. Abrysvo | Authorisation details. Accessed January 5, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo#ema-inpage-item-authorisation-details>
86. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451-1464. doi:10.1056/NEJMoa2216480
87. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, et al. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol*. 2022;13. Accessed December 31, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.880368>
88. Garegnani L, Styrismisdóttir L, Rodriguez PR, Liquitay CME, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(11). Accessed December 31, 2023. <https://www-cochranelibrary-com.gorgone.univ-toulouse.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013757.pub2/full/fr>
89. SYNAGIS 100 mg/ml sol inj | Monographie. VIDAL. Accessed December 31, 2023. <https://www.vidal.fr/medicaments/synagis-100-mg-ml-sol-inj-146801.html>
90. Avis de la Commission de la Transparence du 19 décembre 2007 | SYNAGIS (palivizumab). Haute Autorité de Santé. Accessed January 2, 2024. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_627637/fr/synagis-palivizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/c_627637/fr/synagis-palivizumab)
91. Avis de la Commission de la Transparence du 5 avril 2017 | SYNAGIS (palivizumab). Haute Autorité de Santé. Accessed January 2, 2024. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2756580/fr/synagis-palivizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2756580/fr/synagis-palivizumab)
92. European Commission. DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION du 31.10.2022 portant autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain "Beyfortus - nirsévimab." Published online 2022. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221031157262/dec\\_157262\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221031157262/dec_157262_fr.pdf)
93. Nirsevimab : Sanofi, AstraZeneca et Sobi simplifient leurs accords contractuels. Published April 2023. Accessed January 29, 2024. <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2023/2023-04-11-06-00-00-2644042>
94. Avis de La Commission de La Transparence Du 19 Juillet 2023 | Nirsévimab BEYFORTUS 50 et 100 MG.; 2023:1-49. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3456502/fr/beyfortus-19072023-avis-ct20356](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456502/fr/beyfortus-19072023-avis-ct20356)
95. Illustration des conditionnements Beyfortus 50mg et 100mg. Le Quotidien du Pharmacien. Accessed January 30, 2024.

<https://www.lequotidiendupharmacien.fr/beyfortus-le-50-mg-en-maternites-le-100-mg-indisponible>

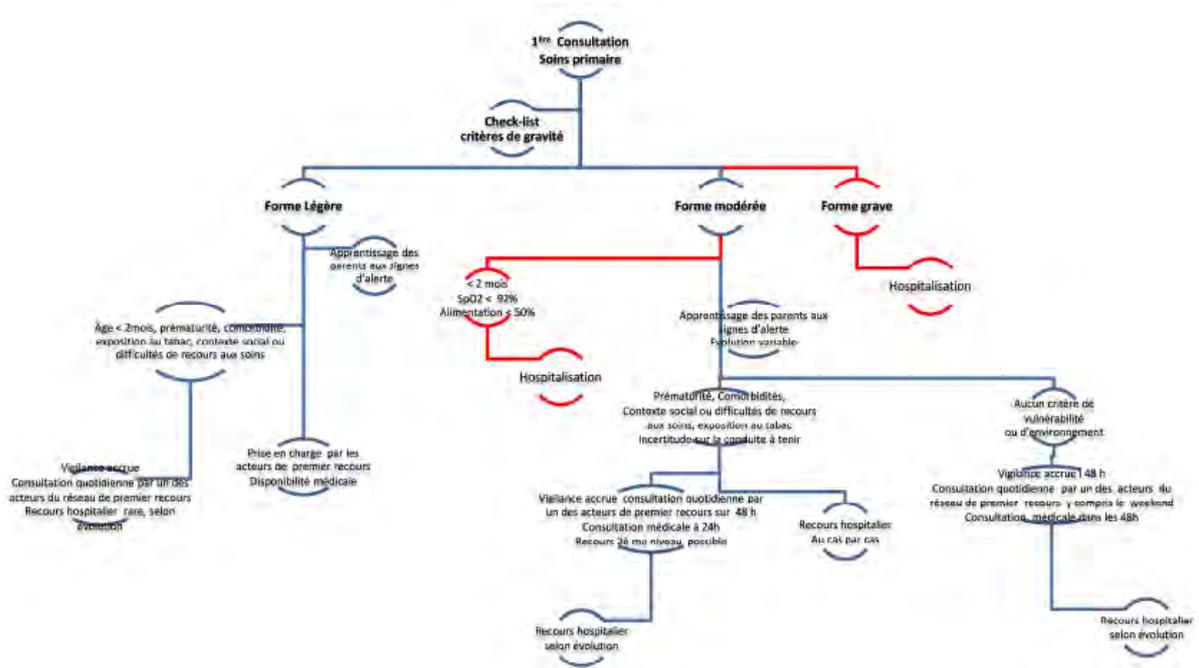
96. Rondon A, Mahri S, Morales-Yanez F, Dumoulin M, Vanbever R. Protein Engineering Strategies for Improved Pharmacokinetics. *Adv Funct Mater.* 2021;31(44):2101633. doi:10.1002/adfm.202101633
97. Rameix-Welti. Apport des données structurales récentes pour le développement des vaccins et de l'immunoprophylaxie des infections par le virus respiratoire syncytial. Société Française de Microbiologie. Published February 7, 2020. Accessed February 1, 2024. <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/02/07/apport-des-donnees-structurales-recentes-pour-le-developpement-des-vaccins-et-de-limmunoprophylaxie-des-infections-par-le-virus-respiratoire-syncytial/>
98. Clegg L, Freshwater E, Leach A, Villafana T, Hamrén UW. Population Pharmacokinetics of Nirsevimab in Preterm and Term Infants. *J Clin Pharmacol.* Published online January 31, 2024. doi:10.1002/jcph.2401
99. Jorgensen SCJ. Nirsevimab: review of pharmacology, antiviral activity and emerging clinical experience for respiratory syncytial virus infection in infants. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(5):1143-1149. doi:10.1093/jac/dkad076
100. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-425. doi:10.1056/NEJMoa1913556
101. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-846. doi:10.1056/NEJMoa2110275
102. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(3):180-189. doi:10.1016/S2352-4642(22)00321-2
103. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 2022;386(9):892-894. doi:10.1056/NEJMc2112186
104. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med.* 2023;389(26):2425-2435. doi:10.1056/NEJMoa2309189
105. Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA) - Recommandations - Beyfortus (nirsevimab). AFPA Association Française de Pédiatrie Ambulatoire. Published August 2023. Accessed February 19, 2024. <https://afpa.org/recommandation/beyfortus-nirsevimab/>

106. Direction Générale de la Santé. *DGS-URGENT N°2023\_14 : Prévention Médicamenteuse Des Bronchiolites à VRS à Partir de Septembre.*; 2023.  
[https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_2023-14\\_-\\_traitement\\_preventif\\_vrs.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2023-14_-_traitement_preventif_vrs.pdf)
107. HAS. *Réponses Rapides : Nirsévimab (Beyfortus®) Dans La Prévention Des Bronchiolites à Virus Respiratoire Syncytial (VRS) Chez Les Nouveau-Nés et Les Nourrissons.*; 2023:1-11. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/reponse\\_rapide\\_\\_nirsevimab\\_beyfortus.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/reponse_rapide__nirsevimab_beyfortus.pdf)
108. Dr LEFEVRE, CHU de Rennes. *Circuit de Prescription Du Nirsevimab (BEYFORTUS®).*; 2023. <https://www.bretagne.ars.sante.fr/system/files/2023-09/Presentation%20Dr%20Lefevre.pdf>
109. Direction Générale de la Santé. *DGS-URGENT N°2023-16 : Ouverture Des Commandes Pour Le Médicament Beyfortus® (Nirsévimab).*; 2023.  
[https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_no2023-16\\_-\\_ouverture\\_des\\_commandes\\_pour\\_le\\_medicament\\_beyfortus.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no2023-16_-_ouverture_des_commandes_pour_le_medicament_beyfortus.pdf)
110. Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF). *Commande et facturation de Beyfortus® : mode d'emploi.* Fédération des Pharmaciens de France. Published September 22, 2023. Accessed February 27, 2024. <https://www.fspf.fr/commande-et-facturation-de-beyfortus-mode-demploi/>
111. Direction Générale de la Santé. *DGS-URGENT N°2023-19 : Beyfortus® (Nirsévimab) : Priorisation Temporaire Des Patients à Immuniser.*; 2023.  
[https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_-19\\_mise\\_a\\_disposition\\_beyfortus.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_-19_mise_a_disposition_beyfortus.pdf)
112. Direction Générale de la Santé. *DGS-URGENT N°2023-20 : Suspension Temporaire Des Délivrances de Beyfortus® 100mg (Nirsévimab).*; 2023.
113. Ordre National des Pharmaciens. *Beyfortus® (nirsévimab) : fin de la campagne de distribution.* CNOP. Published 2023. Accessed February 28, 2024.  
<https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/beyfortus-R-nirsevimab-fin-de-la-campagne-de-distribution>
114. Santé Publique France. *Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19).* Bulletin du 27 décembre 2023. Published December 27, 2023. Accessed February 28, 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19-.bulletin-du-27-decembre-2023>
115. Infovac France | *Epidémie de bronchiolites - Réseau PARI (Panel Ambulatoire de Recherche en Infectiologie) - 15 novembre 2023.* Infovac France. Published December 4, 2023. Accessed February 28, 2024.  
<https://www.infovac.fr/?view=article&id=1111&catid=2>

Annexe 1 : Check-list HAS

<b>Bronchiolite aiguë du nourrisson (&lt;12 mois)</b> <b>Check List pour l'évaluation initiale après désobstruction nasale et chez un enfant calme</b>	
✓	<b>Quel est l'état général ? Le comportement est-il altéré (modification du comportement, hypotonie, mauvaise impression clinique) ?</b>
✓	<b>Y a-t-il des critères de gravité ?</b>  Fréquence Respiratoire sur 1 minute (> 60/ min ou <30/min) Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min) Pauses respiratoires Respiration superficielle Signes de lutte respiratoire intenses : mise en jeu des muscles accessoires intercostaux inférieurs, sternocléidomastoïdiens, et un balancement thoraco abdominal, battement des ailes du nez. Alimentation : < 50% de la quantité habituelle sur 3 prises consécutives ou refus alimentaire SpO2 < 92%
✓	<b>Y a-t-il des critères de vulnérabilité ?</b>  < 2 mois d'âge corrigé prématurité <36 SA Comorbidités : cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie pulmonaire chronique dont dysplasie broncho-pulmonaire, déficit immunitaire, pathologie neuromusculaire, polyhandicap Contexte social ou économique défavorable
✓	Capacité de recours aux soins ne permettant pas un retour au domicile

**Annexe 2 : Logigramme d'orientation selon le niveau de gravité de la bronchiolite, réalisé par la HAS**



# 1<sup>ER</sup> ÉPISODE DE BRONCHIOLITE AIGUË CONSEILS AUX PARENTS

Novembre 2019

Le médecin que vous avez consulté pour votre bébé vous a dit qu'il avait une bronchiolite aiguë. Suivez les conseils qu'il vous a donnés. Surveillez votre bébé en particulier les deux à trois premiers jours. La phase aiguë de la bronchiolite dure en moyenne 10 jours. Une toux légère isolée peut être observée jusqu'à 4 semaines. Passé ce délai si votre enfant est encore gêné pour respirer, consultez à nouveau votre médecin.



## Je consulte de nouveau si certains signes persistent après le lavage de nez

- Il est fatigué, moins réactif ou très agité
- Sa respiration est devenue plus rapide
- Il devient gêné pour respirer et il creuse son thorax
- Il boit moins bien sur plusieurs repas consécutifs



## Je contacte le **15** si



- Il fait des pauses respiratoires
- Sa respiration devient lente et il reste très gêné pour respirer

• Il fait un malaise



• Il devient bleu autour de la bouche

- Il refuse de boire les biberons ou de prendre le sein



## J'aide mon bébé à mieux respirer par un lavage du nez (à faire plusieurs fois par jour)



**1** Je me lave les mains et je prépare les dosettes de sérum physiologique



**2** J'allonge mon bébé sur le dos ou sur le côté, avec **la tête maintenue sur le côté**



**3** Je place doucement l'embout de la dosette à l'entrée de la narine située le plus haut



**4** J'appuie sur la dosette pour en vider le contenu dans la narine tout en fermant la bouche de mon enfant



**5** Le sérum ressort par l'autre narine avec les sécrétions nasales. J'attends que bébé ait dégluti correctement.



**6** J'essuie son nez à l'aide d'un mouchoir jetable



**7** Je répète l'opération pour l'autre narine en utilisant une autre dosette, en couchant mon bébé et en lui tournant la tête de l'autre côté

**Veillez à ce que personne ne fume dans la même pièce que votre bébé**

**Maintenez la température à 19° dans la pièce**

### Pour aller plus loin

**[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)** : La Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité publique indépendante qui a pour mission de développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social. Vous trouverez sur son site Internet la recommandation pour les professionnels : « Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois ».

**[www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)** : site d'information de l'agence Santé publique France. Consultez le dossier thématique « Bronchiolite », les documents d'information « Votre enfant et la bronchiolite » et « Gripes, bronchites, bronchiolites, rhinopharyngites, rhume. Comment se protéger des infections virales respiratoires ? ».

**[www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)** : site de l'assurance maladie. « Comment pratiquer le lavage de nez chez l'enfant ? »

## Annexe 4 : Fiche d'information « Votre enfant va recevoir du Beyfortus » réalisée par l'ANSM



Information pour les parents

### Votre enfant va recevoir du Beyfortus : informations sur les effets indésirables

Le virus respiratoire syncytial (VRS) peut provoquer des symptômes comparables à ceux du rhume mais il peut aussi entraîner des bronchiolites. La bronchiolite est une maladie respiratoire très contagieuse, souvent due au VRS, et qui touche principalement les enfants de moins de 2 ans. L'épidémie de bronchiolite débute généralement à l'automne et se termine à la fin de l'hiver. Dans la majorité des cas, la bronchiolite n'est pas grave. Toutefois, dans de rares cas, elle peut entraîner une hospitalisation, voire une admission en réanimation.

Beyfortus est un médicament préventif qui diminue le risque d'infection à VRS chez les enfants. Il contient un anticorps, le nirsévimab, qui cible le VRS.

**Avant l'administration du Beyfortus, prévenez votre médecin si votre enfant :**

- a une allergie connue à un des composants du médicament
- présente des problèmes de saignements ou un faible nombre de plaquettes
- est sujet aux hématomes
- est traité par un médicament anticoagulant (pour prévenir la formation de caillots sanguins)

En complément de ce traitement préventif, le risque d'infection virale peut être limité avec des gestes simples. Retrouvez-les en flashant ce QR code.



### Effets indésirables possibles

Comme tout médicament, Beyfortus est susceptible d'entraîner des effets indésirables. Bien que peu fréquents, les effets indésirables possibles sont :

- éruption cutanée
- réaction au site d'injection (rougeur, gonflement et douleur)
- fièvre

**Ces effets indésirables peuvent apparaître jusqu'à quelques jours après l'injection. Ils sont en général d'intensité légère ou modérée et de courte durée.**

Une réaction allergique peut survenir avec du Beyfortus, comme avec d'autres médicaments injectables. Les symptômes évocateurs d'une allergie sont :

- difficultés à respirer ou à avaler
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- démangeaisons sévères au niveau de la peau, accompagnées de rougeurs ou de petites bosses

Si vous observez l'un de ces signes, prévenez immédiatement votre médecin ou appelez le 15.



Vous pouvez déclarer tout effet indésirable grave ou attendu sur le portail, signaler un incident de santé publique ou vous rapprocher d'un professionnel de santé.



Pour en savoir plus sur la bronchiolite et reconnaître ses principaux symptômes.



Consultez l'information sur Beyfortus dans la base de données publique des médicaments.

Suivez-nous sur   @ansm ansm.sante.fr

Septembre 2023

Annexe 5 : Fiche mémo sur le circuit du Beyfortus et les conseils liés à son utilisation, réalisée par l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine

Date de MAJ : 29/09/2023  
Date de réalisation : 07/09/2023

**FICHE MÉMO**  
VILLE

**BEYFORTUS®**  
nirsévimab  
Anticorps monoclonal humain longue 1/2 vie

Retrouvez les dernières informations à jour sur notre site internet

SCAN ME

**1 Prescription**

**INDICATION**  
Prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS

**Médecins, sages-femmes et structures concernées**  
Pédiatre, médecin généraliste, sage-femme, cabinets de médecine générale, de pédiatrie, de sage-femme, PMI, centres de santé

dès la naissance - recommandé avant la sortie de maternité pour les nourrissons nés à partir du 15 septembre 2023 (date de mise à disposition à l'hôpital)

nourrissons nés à partir du 6 février 2023

**POSOLOGIE**  
En fonction du poids du nourrisson

2 présentations :  
→ 50 mg  
→ 100mg

**Ordonnance classique**

● poids < 5kg dose unique de 50 mg  
● poids ≥ 5kg dose unique de 100 mg

⚠️ Anticiper les prises de poids lors de la prescription en fonction de la date d'administration  
Contre-indication : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

Alternative possible pour les nourrissons à haut risque éligibles : SYNAGIS® (palivizumab)

**2 Dispensation par les pharmacies d'officine**

**COMMANDE**  
Directement auprès du laboratoire SANOFI (pas de commande au grossiste) via le remplissage d'un formulaire en ligne <http://surf.sanofi.com/beyfortus> avec N° RPPS ou carte CPS  
Sur ordonnance nominative **RAPPEL : LES COMMANDES VISANT À CONSTITUER UN STOCK EN PHARMACIE NE SONT PAS AUTORISÉES**  
Maximum 5 doses par commande  
Délai de livraison estimé : 3-4 jours, jusqu'à 5-6 j le week-end

**DISPENSATION**  
Patient relevant de l'Assurance maladie française (incluant les patients en attente d'ouverture de droit)  
Pas possible de commander et de dispenser cette spécialité pour un patient transfrontalier

**CONSERVATION**  
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)  
Une fois sorti du réfrigérateur, doit être protégé de la lumière et utilisé dans les 8h

**3 Administration** **Seringue préremplie**

→ Administré uniquement par voie intramusculaire de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse

🔍 Vérifier les étiquettes sur l'emballage extérieur afin de s'assurer d'avoir choisi la bonne présentation 50 ou 100mg

→ Possibilité de co-administration avec les vaccins de l'enfance

👉 Chaque produit doit être administré à l'aide d'une seringue différente et à des sites d'injection distincts

**Effets indésirables potentiels** : éruption cutanée (rash), réaction au site d'injection (induration, œdème et douleur), fièvre

🚨 En cas d'apparition de signes et symptômes d'une réaction cliniquement significative d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, arrêter immédiatement l'administration et débiter un traitement médicamenteux et/ou des soins de soutien appropriés.

👉 Pour toute suspicion d'effet indésirable ou question relative à sa sécurité (interactions, contre-indication, bon usage...) contactez votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou [signalement.social-sante.gouv.fr](http://signalement.social-sante.gouv.fr)

→ Traçabilité dans le carnet de santé de l'enfant : dose, lot et date

**Liens utiles**

DGS-urgent\_N°2023-19\_priorisation des commandes  
DGS-urgent\_N°2023-20\_suspension temporaire de livraison beyfortus 100mg

DGS-urgent\_N°2023-16\_couverture des commandes  
DGS-urgent\_N°2023-16\_précisions sur les commandes (sur ordonnance nominative)

RCP\_européen\_beyfortus\_EMA  
DGS-urgent\_2023-14\_-\_traitement\_preventif\_vm  
HAS\_beyfortus

Reco\_crp\_pediatrie\_210823  
CMO\_nirsevimab-beyfortus  
ANSM-beyfortus-lettre-aux-professionnels-230823

**UNE QUESTION ?**  
Contact OMEDIT  
[omedit@omedit-nag.fr](mailto:omedit@omedit-nag.fr)  
06.57.01.57.00

OMEDIT  
ARS  
LIBS  
LIBS  
LIBS  
LIBS  
LIBS  
LIBS

**TITLE :**

NIRSEVIMAB (BEYFORTUS®) : A NEW MONOCLONAL ANTIBODY FOR THE PREVENTION OF ACUTE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS BRONCHIOLITIS IN NEONATES AND INFANTS

---

**ABSTRACT :**

RSV is the main infectious agent of acute bronchiolitis in infants, a respiratory disease that occurs during seasonal epidemics. Every winter, it affects almost 30% of infants under 2 years old, representing around 480,000 cases a year.

To date, there is no specific treatment for this disease, and its management is purely symptomatic. In response to this major public health problem, efforts have therefore focused on prevention strategies. Beyfortus (nirsevimab) is the first immunisation strategy to protect all infants from birth during their first RSV season. The main advantage of this monoclonal antibody is that it provides immediate protection against RSV infection, for up to 5 months.

The efficacy of Beyfortus has been demonstrated in various randomised controlled trials. The data show a significant reduction in the incidence of RSV LRTI requiring medical care in neonates and infants. These promising results suggest that Beyfortus could have a considerable impact in preventing RSV bronchiolitis epidemics in infants during their first year of life.

**TITRE :**

LE NIRSEVIMAB (BEYFORTUS®) : UN NOUVEL ANTICORPS MONOCLONAL DANS LA PREVENTION DE LA BRONCHIOLITE AIGUE A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL CHEZ LES NOUVEAU-NES ET LES NOURRISSONS

---

**RÉSUMÉ**

Le VRS est le principal agent infectieux de la bronchiolite aiguë du nourrisson, une affection respiratoire qui se manifeste lors d'épidémies saisonnières. Chaque hiver, elle touche près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, ce qui représente environ 480 000 cas par an.

A ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique de cette maladie et sa prise en charge est uniquement symptomatique. Pour répondre à cette problématique majeure de santé publique, les efforts se sont donc orientés vers les stratégies de prévention. Ainsi, le Beyfortus (nirsévimab) représente la première stratégie d'immunisation permettant de protéger tous les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS, et ce dès la naissance. Le principal avantage de cet anticorps monoclonal est qu'il offre une protection immédiate contre l'infection à VRS, pour une durée allant jusqu'à 5 mois.

L'efficacité du Beyfortus a été démontrée lors de différents essais cliniques randomisés et contrôlés. Les données montrent une réduction significative de l'incidence des IVRI à VRS nécessitant une prise en charge médicale chez les nourrissons. Ces résultats prometteurs suggèrent que le Beyfortus pourrait avoir un impact considérable dans la lutte contre les épidémies de bronchiolite à VRS chez les nourrissons au cours de leur première année de vie.

---

**MOTS-CLES :** pharmacie – officine – beyfortus – nirsévimab – anticorps monoclonal – vaccin – VRS – bronchiolite – nourrisson

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Pharmacie

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté de Santé – Département des sciences pharmaceutiques  
Université Toulouse III  
35, chemin des Maraichers  
31062 Toulouse Cedex

---

**Directeur de thèse :** Dr CHAPUY-REGAUD Sabine

**Auteur :** KISSOUM Mehdi

**Lieu et date de soutenance :** Toulouse, le 03 mai 2024