



Avis de la Société Française de Néonatalogie et du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique sur la prévention des infections respiratoires basses à VRS dans la population néonatale, y compris la population des nouveau-nés prématurés

Texte du 05/06/2023

Rappel du contexte :

Chaque fin d'année en France, une vague épidémique de bronchiolite sévit et touche 30% des nourrissons âgés de moins d'un an. La bronchiolite se manifeste par des symptômes respiratoires associés parfois à de la fièvre et des difficultés d'alimentation. Le virus respiratoire syncytial (VRS) est le virus le plus fréquemment isolé en cas de prélèvement nasopharyngé. On estime que 2 à 5% des nourrissons de moins d'un an sont hospitalisés pour une bronchiolite à VRS chaque année, ce qui correspond à environ 30 000 enfants en France. L'âge reste le déterminant essentiel du risque d'hospitalisation avec un risque particulièrement important pour les nourrissons de moins de 6 mois.

La prématurité est un des facteurs de risque associé les plus importants d'infection respiratoire sévère à VRS, en raison du faible taux d'anticorps maternels et de la vulnérabilité pulmonaire des patients, en particulier pour ceux nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) et/ou présentant une dysplasie bronchopulmonaire.

Chaque année, l'épidémie de VRS est responsable d'une saturation des consultations en médecine de ville et hospitalière (urgences en premier lieu), ainsi que des services de pédiatrie générale et de réanimation-soins intensifs pédiatriques. A l'échelle individuelle, l'impact du VRS est aussi observable sur le long terme, à distance de l'épisode aigu, puisque les nourrissons ayant été hospitalisés pour une bronchiolite à VRS ont un risque majoré de développer une pathologie asthmatique.

La prévention de ces infections à VRS est donc primordiale. Elle repose en priorité sur les mesures barrières. La situation inédite de la crise sanitaire en 2020 a permis de démontrer l'efficacité de ces gestes barrières puisque les recommandations de prévention pour la Covid-19 se sont accompagnées d'une épidémie de bronchiolite historiquement faible et d'une remontée rapide et brutale dès la levée de ces mesures.

Pour les populations les plus à risque, incluant les nouveau-nés grands prématurés nés avant 29 SA, ceux nés avant 32 SA avec des facteurs de risque supplémentaires, ceux nés avec une cardiopathie congénitale ou une autre pathologie pulmonaire sévère, un moyen complémentaire de prévention ciblée est disponible. Il repose sur l'injection mensuelle durant la première saison épidémique d'un anticorps monoclonal, le palivizumab, à la posologie de 15 mg/kg/injection, qui a obtenu une AMM pour la prophylaxie des infections liées au VRS en 1999. Ce protocole, coûteux (plusieurs milliers

d'euros pour chaque patient) et contraignant (5 injections pendant l'hiver), est réservé aux enfants à haut risque. Chez les plus vulnérables, une nouvelle série d'injections peut être proposée lors de la deuxième saison épidémique. L'efficacité du palivizumab a été démontrée contre placebo sur le taux d'hospitalisation pour infection à VRS (4.8% versus 10.6% dans le groupe placebo soit 55% de réduction, $p < 0.001$) chez les nourrissons nés prématurés.

Données récentes :

La dernière saison épidémique de VRS a été particulièrement sévère et a ébranlé un système de soins déjà fragile, par son inattendue précocité engendrant une saturation des lits d'hospitalisation en médecine et en soins critiques pédiatriques, la nécessité de déprogrammer des interventions non urgentes pour libérer des places et des soignants, et des transferts inter-régionaux de patients.

Récemment, de nouvelles approches de prévention des infections respiratoires basses à VRS chez le nouveau-né et le nourrisson ont été développées et étudiées. Elles reposent d'une part sur un nouvel anticorps monoclonal, le nirsevimab et d'autre part sur la vaccination des femmes enceintes contre le VRS.

Le nirsevimab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le site O (hautement conservé) de la protéine F préconformée (il bloque ainsi la glycoprotéine en conformation préfusion). L'affinité de cet anticorps pour le VRS est supérieure à celle décrite pour le palivizumab. Il est actif in vitro contre les VRS de types A et B; des cas de résistance virale ont été rapportés exceptionnellement. En outre, le nirsevimab présente une modification de la région d'intérêt du site de liaison de l'IgG sur le récepteur néonatal Fc (FcRn), ce qui allonge considérablement sa demi-vie avec une efficacité qui se prolonge pendant au moins 5 mois, permettant d'envisager une seule injection pour couvrir une saison épidémique entière.

Récemment l'étude randomisée ouverte Harmonie a inclus plus de 8000 nouveau-nés et nourrissons en bonne santé et a comparé le nombre d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS entre ceux ayant reçu une injection unique de nirsevimab (Groupe intervention) et ceux ayant reçu les soins standards (Groupe contrôle). Le nombre d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS était réduit de 83% (0,3% versus 1,5%, $p < 0.001$). Avant l'étude Harmonie, plusieurs études randomisées contrôlées en double aveugle versus placebo issues du plan de développement du nirsevimab (notamment l'étude Melody) avaient déjà démontré l'efficacité du nirsevimab et son profil de tolérance (effets secondaires comparables au groupe placebo). Dans la population spécifique des nouveau-nés prématurés, une étude (Phase IIb) a inclus les nouveau-nés de 29 à 34+6 SA sans indication de palivizumab et a comparé le nirsevimab à un placebo. Le nombre d'hospitalisations pour VRS était réduit de 78% (0.8% versus 4.1%, $p < 0.001$). Une autre étude (étude Medley) a porté sur les prématurés à haut risque (éligibles à la prophylaxie palivizumab selon les critères habituels) et a comparé la tolérance du nirsevimab et du palivizumab, sans montrer de différences entre les deux groupes. Dans le cadre de cette étude, le taux sérique circulant de nirsevimab a été dosé et a montré la persistance d'un taux considéré comme protecteur plusieurs mois dans des proportions similaires à celles observées chez le nouveau-né à terme. Cette même étude a inclus également d'autres nouveau-nés vulnérables habituellement candidats à la prophylaxie par palivizumab (cardiopathies congénitales, maladies pulmonaires chroniques notamment les nouveau-nés porteurs de hernie congénitale diaphragmatique) et a montré des données similaires chez ces patients.

Ces éléments ont permis d'obtenir une AMM européenne du nirsevimab pour tous les nourrissons entrant dans leur première saison épidémique.

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la tolérance d'une injection de nirsevimab lors de la deuxième saison épidémique, chez les nourrissons les plus fragiles chez lesquels le palivizumab est actuellement recommandé. Les données de l'étude Medley chez ces nourrissons seront prochainement disponibles.

En parallèle de ces données sur le nirsevimab, d'autres données scientifiques ont récemment été publiées sur les résultats prometteurs d'un vaccin contre le VRS administré durant la grossesse, dans le but de proposer une prophylaxie passive aux nourrissons par transfert d'anticorps maternels. Une étude a inclus 7358 femmes enceintes, qui ont reçu de façon randomisée, contrôlée, en double aveugle le vaccin ou un placebo. L'injection d'une dose de vaccin bivalent RSVpreF a ainsi montré une réduction de 70% des cas d'infections sévères à VRS (0,5% versus 1,8%, $p < 0.001$). Le profil de sécurité du vaccin ne montrait pas de mauvaise tolérance.

Position de la SFN et du GPIIP :

La morbidité liée au VRS ainsi que l'impact de l'épidémie sur les systèmes de soins chaque année justifient de mobiliser toutes les stratégies de prévention à la population de tous les nourrissons.

La promotion de l'allaitement maternel, des mesures barrières et la lutte contre les agressions des voies respiratoires (environnement, tabagisme passif...) restent la priorité puisque d'autres virus que le VRS sont également impliqués dans les bronchiolites chaque hiver. Une éducation de la population générale à ces mesures barrières est fondamentale en première ligne de la lutte contre toutes les épidémies pédiatriques.

Par ailleurs, compte tenu des données d'efficacité du nirsevimab en population générale chez les nourrissons prématurés et en bonne santé, du profil de tolérance très rassurant, de la pharmacocinétique permettant un schéma à une seule injection, et du risque majoré d'hospitalisation pour infection à VRS avant l'âge de 6 mois, la SFN conjointement avec le GPIIP propose que le **nirsevimab puisse être administré à tous les nourrissons âgés de moins de 6 mois au début de la prochaine période épidémique du VRS**. La dose validée dans les études précédentes et rentrant dans le cadre de l'AMM européenne est de 50mg pour les enfants de moins de 5kg et 100 mg pour les plus de 5 kg, qui étaient les doses administrées dans l'étude Harmonie.

Pour les nouveau-nés les plus vulnérables nés avant 32 SA et/ou présentant une maladie pulmonaire chronique et/ou une cardiopathie congénitale, la SFN et le GPIIP proposent d'étendre cette prophylaxie aux nourrissons âgés de **moins de 12 mois en début d'épidémie**, et de préférer la prophylaxie par nirsevimab plutôt que palivizumab en raison **de son efficacité, de son profil** de tolérance similaire et de la simplification du schéma d'injection qu'apporte l'augmentation de sa demi-vie (une seule injection au lieu de 5). Etant donnée la relative protection des nouveau-nés durant leur hospitalisation en service de néonatalogie, et compte tenu des données de pharmacocinétique montrant que le pic sérique est obtenu 6 jours après l'injection, il est proposé que **l'injection se fasse une semaine avant la sortie de l'hôpital**. Le prix pour le moment inconnu du nirsevimab sera potentiellement un argument supplémentaire en faveur de cet anticorps en comparaison du palivizumab car ce dernier est particulièrement onéreux. Le nirsevimab pourrait être également utilisé au cours de la deuxième saison épidémique pour les nourrissons les plus vulnérables actuellement concernés par la deuxième saison de palivizumab, avec une dose plus importante (200mg).

La SFN et le GPIIP recommandent en outre que l'injection de nirsevimab puisse être réalisée par tous les médecins, hospitaliers ou non, ainsi que par les infirmières et sages-femmes, sur prescription d'un

médecin. Pour les nouveau-nés naissant durant la période épidémique, cette prophylaxie pourra être administrée dès la maternité.

Cet avis de la SFN et du GPIP ne concerne que la saison épidémique 2023-2024 et sera réévalué à l'aune des données d'efficacité et de sécurité en pratique réelle, en particulier chez les grands prématurés. Dans ce but, la SFN et le GPIP demandent qu'un **observatoire ou registre d'utilisation soit financé et mis en place afin de collecter prospectivement des données d'efficacité et de sécurité en conditions réelles d'utilisation** chez tous les patients, notamment les plus vulnérables. En outre l'impact de la prophylaxie sur la dynamique de l'épidémie à l'échelle de la population éligible (c'est-à-dire y compris chez les patients n'ayant pas reçu l'anticorps) sera intéressant à étudier, puisque la protection d'une partie de la population à risque pourra diminuer la circulation du virus dans la population générale. La possible émergence de virus résistants au nirsevimab est aussi un point clé qui devra être surveillé par les études de virologie et génomique virale.

Le vaccin chez la femme enceinte n'a pas encore d'AMM mais sa place devra être considérée également dans une stratégie combinée avec le nirsevimab, à préciser car aucune étude n'est pour le moment disponible pour cela. Chez le nouveau-né prématuré, cette stratégie de prévention ne sera probablement pas suffisante en raison d'un transfert transplacentaire des anticorps de la mère au fœtus plus faible. Les mesures barrières et le nirsevimab seront donc privilégiés.

Enfin, il nous semble important que les autorités de santé et les pouvoirs publics communiquent largement auprès de la population générale autour de la prévention des épidémies saisonnières en pédiatrie et plus spécifiquement sur les stratégies de prévention des bronchiolites à VRS, pour aider les soignants et les sociétés savantes à diffuser les messages de santé publique, dans le but d'éviter la saturation des services de soins en ville et à l'hôpital.

Société Française de Néonatalogie

Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

Cet avis a été rédigé au nom de la SFN et du GPIP par Marine Butin, Olivier Romain, Elsa Kermorvant, Xavier Durrmeyer, Pierre Kuhn, Florence Flamein et Mathilde Letouzey. Il a été approuvé à l'unanimité par le bureau de la SFN à l'exception de ceux de ses membres ayant des liens d'intérêt, qui n'ont pas participé au vote.