



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation de l'acceptabilité d'une injection de nirsevimab en
maternité, étude de cohorte monocentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre à 18h
au Pôle Formation
par **Charlotte OCANA DE SENTUARY**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Gurvan BOURDON

Madame le Docteur Constance LERUSTE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thameur RAKZA

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

IC : Intervalle de Confiance

HAS : Haute Autorité de Santé

VRS : virus respiratoire syncytial

INSEE : Institut nation

IVRI : Infection des voies respiratoires inférieures

SA : Semaine d'Aménorrhée

Table des matières

INTRODUCTION.....	11
METHODE.....	17
1. Caractéristiques générales de l'étude.....	17
2. Population étudiée.....	17
a) Caractéristiques de la population.....	17
b) Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	18
3. La molécule.....	18
4. Critère de jugement principal.....	19
5. Déroulé de l'étude.....	19
6. Recueil de données.....	21
7. Analyses statistiques.....	22
8. Aspects réglementaires et gestion des données.....	23
RESULTATS.....	25
1. Caractéristiques générales de la population.....	25
a) Diagramme de flux.....	25
b) Représentativité de la population de l'étude.....	25
c) Description de la population.....	26
1) <u>Caractéristiques des mères.....</u>	<u>26</u>
2) <u>Caractéristiques des 2eme parents.....</u>	<u>28</u>
3) <u>Caractéristiques des nouveau-nés et mode d'accouchement.....</u>	<u>28</u>
4) <u>Environnement.....</u>	<u>29</u>
d) Connaissances des parents sur la bronchiolite et le nirsevimab.....	30
2. Résultat concernant l'objectif principal.....	30
3. Raisons d'acceptations et de refus.....	31
4. Comparaison des 2 groupes selon le statut injection ou non du nirsevimab.....	32
a) Comparaison de la population.....	32
1) <u>Analyse univariée.....</u>	<u>32</u>
2) <u>Analyse multivariée.....</u>	<u>35</u>
b) Comparaison des informations des parents.....	36
1) <u>Analyse univariée.....</u>	<u>36</u>
2) <u>Analyse multivariée.....</u>	<u>37</u>
DISCUSSION.....	38
1. Résultats principaux.....	38
2. Forces et limites de l'étude.....	40
3. Perspectives.....	41
CONCLUSION.....	45
BIBLIOGRAPHIE.....	46
ANNEXES.....	51

INTRODUCTION

La bronchiolite est une infection virale fréquente, elle touche chaque année presque un tiers des nourrissons de moins de 2 ans (1). Cette maladie est épidémique entre le mois de novembre et la mois d'avril dans l'hémisphère nord (2).

Avec une prévalence de 50 à 70%, le virus respiratoire syncytial (VRS) est le principal virus responsable de la bronchiolite (3). Toutefois, on peut également retrouver d'autres virus comme le rhinovirus, le virus parainfluenza, le métapneumovirus (4).

Ce virus touche tout l'arbre respiratoire. Il agresse les cellules de la muqueuse respiratoire et particulièrement les petites voies respiratoires inférieures appelées bronchioles (5). La destruction des cellules épithéliales infectées, l'inflammation locale et une sécrétion excessive réactionnelle de mucus entraînent une obstruction de la lumière des voies respiratoires. Le VRS utilise le matériel génétique des cellules épithéliales bordant la muqueuse, pour se multiplier et fusionne les cellules infectées en syncytia.

Les signes cliniques de la bronchiolite chez le nourrisson sont une dyspnée expiratoire avec souvent des signes de lutte respiratoire, un wheezing, une toux, parfois de la fièvre et une altération de l'état général associés à des difficultés alimentaires (5). Il n'existe pas de traitement curatif. Le traitement est purement symptomatique à savoir en première intention la désobstruction rhinopharyngée et le fractionnement de l'alimentation. Dans un second temps, si nécessaire, un support

alimentaire (sonde naso gastrique ou hydratation intra veineuse), et éventuellement un support en oxygène voire un support ventilatoire peuvent être instaurés (6).

Durant l'hiver 2020-2021, la pandémie Covid-19 a bouleversée l'épidémiologie des bronchiolites avec une quasi-disparition de l'épidémie à VRS due aux gestes barrières et la diminution de la fréquentation des collectivités (7,8). Par un effet rebond, l'épidémie de l'hiver 2022-2023 a été particulièrement intense et prolongée : près de deux fois plus élevée que les moyennes des épidémies de référence, en particulier en ce qui concerne les passages aux urgences et les hospitalisations pour bronchiolite chez les moins de 2 ans. Cette épidémie a commencé dès la première semaine d'octobre 2022 (soit en moyenne 6 semaines plus tôt par rapport à la période 2015-2020) et a duré jusqu'à mars 2023, s'étendant sur 16 semaines contre 12 en moyenne pour la période 2015-2022 (9) (**Figure 1**).

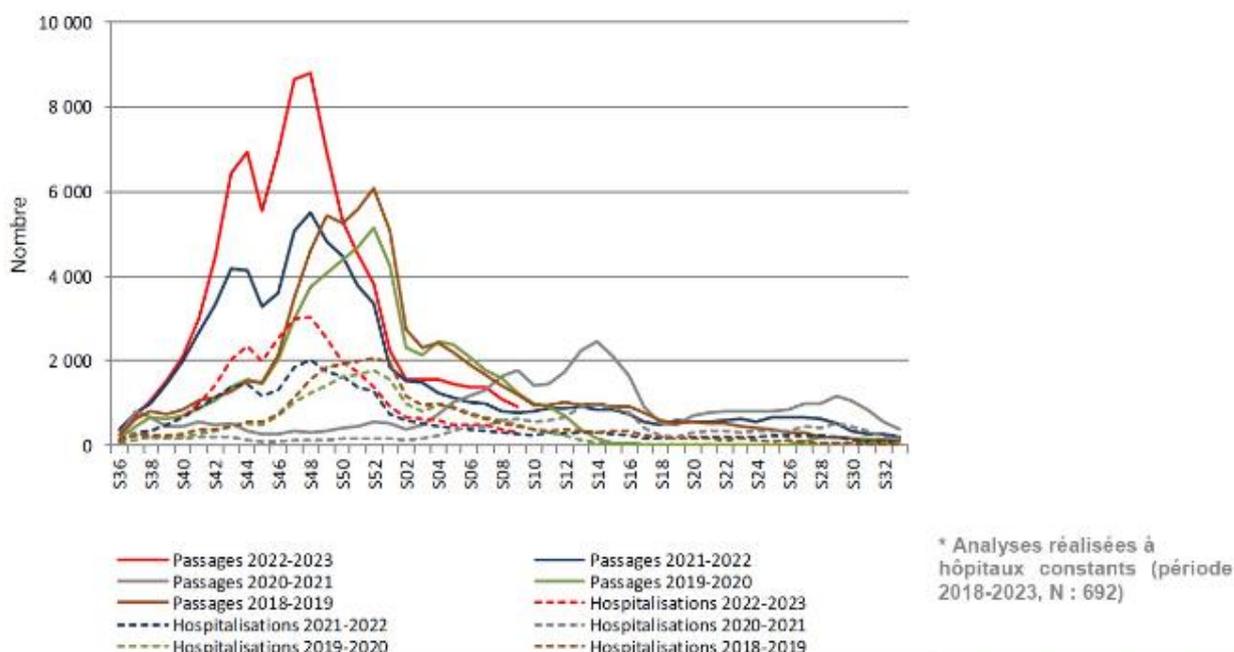


Figure 1 : passages et hospitalisations suite aux passages aux urgences pour bronchiolite en France, enfants de moins de 2 ans, entre 2018 et 2023. (9)

Lors de la saison 2022-2023 le réseau OSCOUR a fait état de 73 262 passages aux urgences pour bronchiolite dont 26 104 hospitalisations après passage aux urgences en France métropolitaine. Cet épisode a été fortement médiatisé. Cette augmentation des cas post pandémie Covid 19 semblait être une conséquence de la « dette immunitaire », engendrée par la diminution de la circulation de nombreux agents pathogènes durant la pandémie du Covid-19 (10,11).

En France, on a pu observer que le coût de l'hospitalisation liée au VRS a augmenté. En 2010-2011 celui-ci était de 93,2 millions d'euros alors qu'à la saison 2017-2018 il était de 124,1 millions d'euros. Les nourrissons de moins d'un an représentaient 80% de la charge économique (12). Plusieurs modélisations suggéraient une diminution du fardeau économique et sanitaire du VRS si les différentes méthodes d'intervention connues comme efficaces étaient correctement menées (13,14).

Un enfant pouvait se réinfecter à VRS à plusieurs reprises ; les nourrissons étaient les plus vulnérables, en raison de l'immaturité de leur système immunitaire et de leur incapacité à produire une réponse immunitaire durable (15,16). De plus, les nourrissons nés à terme et en bonne santé étaient statistiquement les plus hospitalisés (17,18). A l'inverse, les nourrissons atteints de cardiopathie, de maladies chroniques respiratoires ou nés prématurés étaient les plus à risque de forme grave de bronchiolite (18).

Il existe 2 sous types de VRS : A et B qui co-circulaient lors des épidémies (19). Leurs enveloppes extérieures sont similaires avec 2 glycoprotéines de surface :

protéines G et F. Lors des différentes recherches thérapeutiques, la protéine F était le plus souvent ciblée, car celle-ci était le site antigénique le plus stable (20).

Le palivizumab (nom commercial : Synagis ®), commercialisé en 1998, était un traitement prophylactique de l'infection à VRS (21). Il s'agissait du premier anticorps monoclonal anti-infectieux contre ce virus. Il était indiqué dans la prévention des infections respiratoires basses sévères causées par les VRS A et B. Les indications étaient limitées aux enfants à haut risque d'infection grave par le VRS (22). Le coût de ce traitement était élevé à savoir environ 2250 euros au total. Compte tenu de la courte durée d'action (21 jours), une protection optimale nécessitait une injection mensuelle durant toute la période épidémique (soit 5 injections). La délivrance était hospitalière et le produit devait être reconstitué. L'impact sur la diminution de la mortalité due au VRS et sur la durée d'hospitalisation n'était pas démontré (23).

Le nirsevimab (nom commercial : Beyfortus ®), commercialisé depuis septembre 2023, est un anticorps monoclonal humain recombinant à action prolongée de type IgG1k dirigé contre la protéine F du VRS qui a été modifié par une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région Fc pour prolonger la demi-vie sérique (150 jours) (24). De plus, en ciblant le site Ø de la protéine de fusion du VRS (F), le nirsevimab a la capacité de neutraliser le VRS, avec une puissance 50 fois supérieure à celle du palivizumab (25). Une seule injection a le potentiel de protéger contre le VRS pendant toute une saison épidémique ce qui pourrait favoriser une meilleure adhésion au traitement et diminuer les coûts (26).

Des études précliniques ont montré l'efficacité de ce traitement préventif pour réduire significativement les hospitalisations pour infection à VRS et les infections

des voies respiratoires toutes causes confondues (27). Cela a été observé aussi bien chez les enfants nés à terme en bonne santé, que chez ceux avec facteurs de risque (prématurités, maladies chroniques respiratoires ou cardiaques) (28).

Au cours de saison 2022-23 du VRS, l'essai clinique « Harmonie » (nirsevimab vs contrôle) conduit dans 3 pays européens (France, Allemagne et Royaume –uni) chez plus de 8000 enfants de moins de 12 mois a montré une forte réduction des hospitalisations pour bronchiolite à VRS de 83 % (IC95 : 68-92, $p < 0,0001$) avec une réduction de 75 % des formes sévères. Toutes infections respiratoires confondues, une réduction de 58 % de l'ensemble des hospitalisations pendant la saison du VRS a été aussi observée (IC95 = 40-72, $p < 0,001$) (29).

Les effets indésirables retrouvés dans cet essai étaient une éruption cutanée (0,7 %), de la fièvre (0,5 %) et une réaction au site d'injection (0,3 %), Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. La sécurité de ce traitement a également été évaluée dans l'étude MEDLEY chez des grands prématurés et des nourrissons atteints d'une maladie pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale (30). Le profil de tolérance du nirsevimab a semblé comparable à celui du palivizumab.

En France, afin d'immuniser les enfants de moins de 6 mois avant le début de la période épidémique, 270 000 doses de nirsevimab ont été rendues disponibles à partir du 15 septembre 2023 (31). Initialement l'injection était délivrée dans les maternités et en pharmacie d'officine. À la suite d'une rupture des stocks, due à la forte demande, l'injection a été réservée aux maternités.

Pourtant, l'immunisation par la vaccination a suscité de plus en plus de réticence ces dernières années dans le monde entier, de façon variable selon les pays (32). Si on compare la France à d'autres pays européens, on voit que la

réticence à la vaccination est plus forte en France (33). Par exemple, le taux d'acceptation vaccinale des patients pour la COVID 19 a été de 44% contre 66% en Italie (34). Différents facteurs d'influence ont été rapportés pour expliquer « l'hésitation vaccinale » notamment en pédiatrie tels que les connaissances générales des parents, les expériences passées en lien avec la vaccination ou les professionnels de santé, le contexte politique, la religion et la peur des effets secondaires à court et long terme (35).

L'immunisation des nourrissons contre le VRS à l'aide d'un nouvel anticorps monoclonal a constitué une nouvelle approche, nécessitant une analyse des attitudes des parents envers cette solution prophylactique en vie réelle.

L'objectif de cette étude a donc été d'évaluer l'acceptabilité du Nirsevimab pour les nouveau-nés par les parents en maternité, et d'identifier les raisons conduisant à l'acceptation ou au refus de ce traitement préventif.

METHODES

1. Caractéristiques générales de l'étude :

Cette étude monocentrique prospective, observationnelle, longitudinale et a été menée entre le 18 septembre 2023 et le 11 janvier 2024 à la maternité du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Le recrutement a pris fin lorsque le nirsevimab n'a plus été disponible dans cette maternité.

2. Population étudiée :

a) Caractéristiques de la population :

Les nouveau-nés nés entre le 18 septembre 2023 et le 11 janvier 2024 qu'ils soient admis dans l'unité kangourou ou dans le service conventionnel ont été inclus. Les nouveau-nés de la maternité de l'Hôpital Jeanne de Flandres avaient un terme supérieur à 34 semaines d'aménorrhée et pesaient plus de 1800g à la naissance.

Les nouveau-nés hospitalisés dans le service de néonatalogie pour une pathologie néonatale puis réadmis en maternité pour la fin du séjour ont également été inclus.

b) Critères d'inclusion et de non-inclusion :

Les critères d'inclusion étaient :

- Nourrissons nés à la maternité Jeanne de Flandre entre le 18 septembre 2023 et le 11 janvier 2024 inclus,
- Dont au moins un parent comprend bien le français (oral et écrit),
- Avec une affiliation à un régime de sécurité sociale,
- Et un moyen de communication (téléphone ou adresse e-mail) permettant le suivi.

Les critères de non-inclusion étaient :

- Enfants nés dans une autre maternité,
- Naissance sous X ou placement pour raison sociale,
- Barrière de la langue (parlée ou écrite),
- Enfants nés de parent sous tutelle ou curatelle,
- Absence de protection sociale des parents,
- Absence de moyen de communication pour permettre le suivi.

3. Produit et modalité d'administration

La solution injectable du nirsevimab se trouvait en seringue pré remplie, conservée au réfrigérateur. L'injection se faisait en intramusculaire, sur la face antéro-externe de cuisse du nouveau-né pendant que le nouveau-né était en train de s'alimenter au sein ou au biberon. La dose recommandée était de 50 mg pour les

nourrissons de moins de 5 kg et de 100 mg si le poids était supérieur ou égal à 5 kg. Le traitement était commandé, en dotation dans le service de maternité, et renouvelé toutes les semaines.

4. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'acceptation ou non du traitement préventif par le nirsevimab et les raisons d'acceptation ou de refus parental.

L'objectif secondaire était de mettre en évidence les facteurs prédictifs d'acceptation ou de refus de l'injection.

5. Déroulé de l'étude

Lors du premier examen clinique du nouveau-né en maternité, réalisé par un pédiatre ou un interne de pédiatrie au cours des premières 24h, l'information concernant la bronchiolite due au VRS et le nirsevimab était délivrée aux familles. Dans un souci de reproductibilité, les différentes informations à donner aux parents lors des examens médicaux étaient affichées dans le service (**annexe 1**).

Pour la bronchiolite, les parents recevaient les informations suivantes : le caractère fréquent de cette pathologie, le nombre de consultations en ville ou en hôpital en période épidémique, le risque d'hospitalisation en secteur conventionnel et/ou en réanimation, la gravité chez les enfants de moins de 6 mois et le fait qu'il n'y ait pas de traitement spécifique.

Pour le nirsevimab, les parents recevaient les informations suivantes : « ce n'est pas un vaccin même s'il est injecté par voie intra-musculaire, il y a peu d'effets secondaires rapportés, il protège contre les formes graves de bronchiolite à VRS pendant 6 mois, il n'est pas disponible en officine de ville (au moment de l'étude), cette famille de médicament est utilisée via le palivizumab chez les prématurés depuis des années. »

Un prospectus contenant ces informations était disponible dans le carnet de santé également.

Les parents avaient la possibilité de réfléchir lors de l'hospitalisation, de minimum 48 heures, et d'accepter ou non l'injection. Une fois la décision prise, les parents faisaient part de leur choix aux puéricultrices du service ou aux médecins présents.

Si les parents acceptaient, l'injection était réalisée avant la sortie de maternité par les puéricultrices ou les médecins.

La traçabilité était faite sur le site de prescription SILLAGE du CHU de Lille et l'étiquette du numéro de lot était collée dans le carnet de santé de l'enfant dans la rubrique « autres vaccinations ».

À la sortie de la maternité, l'examen pédiatrique était réalisé par un médecin différent de celui qui a effectué l'examen d'entrée et fourni les informations sur la prophylaxie. L'étude était alors proposée, que l'enfant ait reçu ou non l'injection. Si un des parents acceptaient de participer à l'étude, ceux-ci recevaient un formulaire d'information et un formulaire de non-opposition (**annexe 2**). Le questionnaire de l'étude était complété par les parents avec l'aide du médecin.

Cette thèse fait partie d'une étude plus large intitulée « SEASON-VRS », qui a cherché à étudier également la tolérance du nirsevimab, l'efficacité de cette immunisation à la fin de la saison épidémique et l'impact de cette immunisation à la fin de la 2eme saison épidémique des enfants inclus. Un suivi à 2 ans des patients était donc nécessaire. Dans le cadre des travaux réalisés par la suite, les parents étaient informés du suivi à travers des questionnaires envoyés par téléphone via une application sécurisée. Une feuille avec des QR codes était remise à la sortie de maternité (**annexe 3**), pour répondre directement aux questionnaires. Le numéro d'inclusion des patients était communiqué dans le premier SMS de suivi afin d'anonymiser les réponses lors des suivis ultérieurs.

6. Recueil des données

Les variables recueillies pour chaque patient, par questionnaire étaient des données générales concernant l'enfant et sa famille. Le questionnaire complet est disponible en annexe (**annexe 4**).

Concernant le nouveau-né : le sexe, le poids de naissance, la date de naissance, le terme de naissance, le score d'Apgar étaient relevés.

Concernant la mère : l'âge, la gestité, la parité, le statut marital, le niveau d'études, la catégorie socioprofessionnelle, la profession et le tabagisme y compris lors de la grossesse étaient relevés. Les données concernant la grossesse et l'accouchement étaient également rapportées à savoir le mode d'obtention de la

grossesse (naturelle ou par Procréation Médicale Assistée) et la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne).

Concernant le 2eme parent : la présence du conjoint lors de l'accouchement et/ou lors de la première nuit et son activité socio-professionnelle étaient relevées.

Concernant l'entourage : les antécédents familiaux à la recherche d'un asthme, d'un eczéma, d'un terrain allergique (rhino-conjonctivite) chez les apparentés au premier degré et la présence d'autres enfants au domicile étaient recueillis.

Concernant la bronchiolite, on interrogeait les parents sur leurs connaissances préalables, si dans leur entourage il y avait eu des épisodes de bronchiolite avec ou sans hospitalisation y compris en réanimation pédiatrique, s'ils connaissaient ou pas ce traitement préventif avant l'accouchement et par quels moyens de communications (réseaux sociaux, médias, professionnels de santé...).

La dernière question du questionnaire était une question ouverte pour que les parents puissent donner leurs raisons d'acceptation ou de refus du traitement.

7. Analyse des données

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4 ou supérieure) et conduites à l'Unité Statistique, Évaluation Économique, Data-management (SEED) du CHU de Lille sous la responsabilité de Hélène Behal. Tous les tests statistiques ont été bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25^{ième} et 75^{ième} percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

Des comparaisons en fonction de l'acceptation ou du refus d'une injection de nirsevimab ont été réalisées à l'aide du test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5) pour les variables qualitatives et à l'aide du test t de Student (ou U de Mann-Whitney en cas de distribution non Gaussienne) pour les variables quantitatives.

Les variables significatives au seuil $p < 0,10$ ont été ajoutées dans un modèle de régression logistique multivarié après avoir vérifié la colinéarité par les VIF (Variance Inflation Factor). En cas de colinéarité entre certaines variables, une sélection clinique a été faite avant introduction dans le modèle multivarié. Les odds-ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme mesure de la taille d'effet multivarié avec le groupe refusant l'injection comme référence.

8. Aspects éthique et réglementaires et gestion des données

Ce travail de recherche a été déclaré auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), via le site intranet du CHU de Lille, sans avis défavorable.

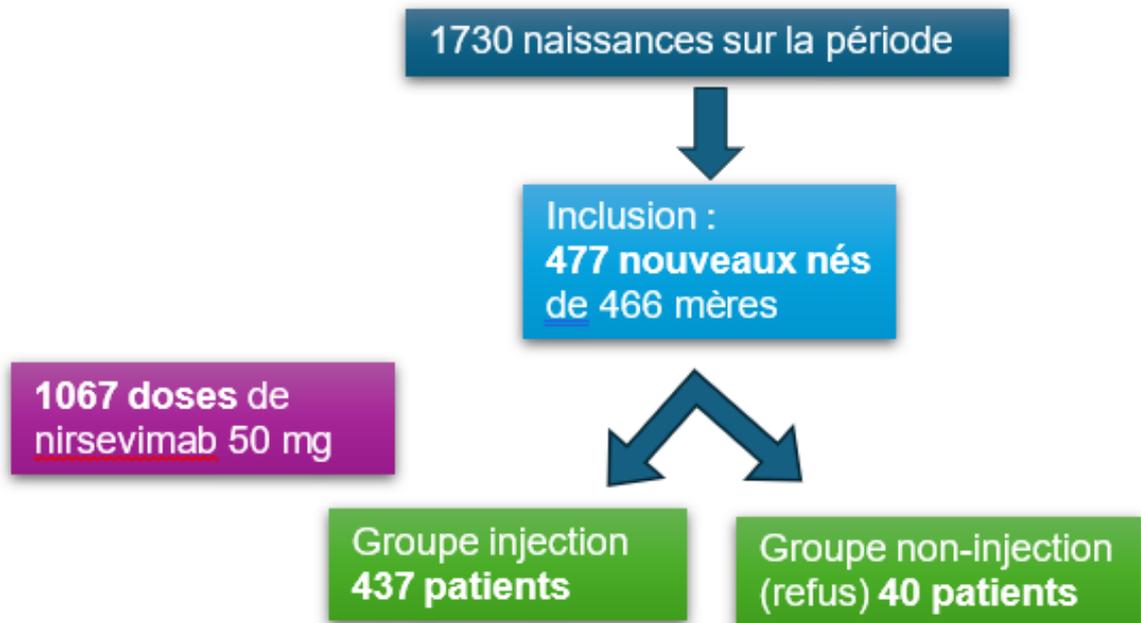
De plus, l'étude a été présentée au comité de protection de personne Ile de France III, l'avis favorable a été obtenu le 06/09/2023 (*référence : 2023-A01890-45*).

Il a été donné à chaque titulaire de l'autorité parentale des patients un formulaire d'information et de non-opposition, signé par le médecin présentant l'étude. Les patients ou les familles des patients pouvaient s'opposer à l'utilisation des données s'ils le souhaitaient en adressant un mail à l'investigateur principal sur une adresse mail dédiée et étaient libre de quitter l'étude quand ils le souhaitaient.

RESULTAT

1. Caractéristiques générales de la population

a) Diagramme de flux



b) Représentativité de la population de l'étude

Les 477 nouveau-nés et les 466 mères inclus ont été comparés à la population des mères et bébés pris en charge à la maternité de Jeanne de Flandre mais non inclus dans l'étude. Les caractéristiques des nourrissons inclus étaient similaires à celles des nourrissons non inclus. Les mères des nourrissons inclus et les mères des nourrissons non inclus différaient statistiquement concernant la gestité, la parité et l'allaitement.

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques des mères et nourrissons inclus et non inclus dans l'étude

Variables	Groupe étude (n = 477)	Non inclus (n = 1253)	p
Age maternel, médiane	31,0	31,5	0,10
Gestité, médiane	2,08	2,52	< 0,001
Parité, médiane	1,77	1,98	< 0,001
Prématurité, n (%)	38 (8%)	73 (6%)	0,10
Poids < 2500 g, n (%)	38 (8%)	83 (7%)	0,33
Allaitement, n (%)	344 (72%)	717 (58%)	<0,001

c) Description de la population incluse

1) Caractéristiques des mères

Parmi les 466 mères analysées, l'âge médian était de 31 ans, IQR (27,0 ; 35,0), 84% des mères avaient un niveau scolaire supérieur ou égal au baccalauréat et 23 % des mères n'avaient pas d'emplois avant ou pendant la grossesse.

L'ensemble des caractéristiques concernant les mères sont rapportées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques mères ayant accepté la participation à l'étude (n=466).

Caractéristiques		Effectif (%)
Age maternel	Médiane (Q1-Q3)	31,0 (27,0 ; 35,0)
	Moyenne +/- écart type	30,2 +/- 5,3
	Minimum/maximum	15,0 / 43,0
Parité	Médiane (Q1-Q3)	1,9 (1,0-2,0)
	Moyenne +/- écart type	1,8 +/- 0,9
	Minimum/maximum	1,0 / 6,0
Gestité	Médiane (Q1-Q3)	2,2 (1,0-3,0)
	Moyenne +/- écart type	2,1 +/- 1,2
	Minimum/maximum	1,0 / 8,0
Statut marital	Mère seule	17 (4%)
	En couple	449 (96 %)
Niveau d'études	Inférieur au baccalauréat	74 (16%)
	Baccalauréat et études supérieures	392 (84%)
Activité professionnelle	Emploi	356 (77 %)
	Pas d'emploi	106 (23 %)
Détails des professions	Agriculteur, exploitant	21 (5 %)
	Artisan, commerçant	14 (3 %)
	Cadre, profession intellectuelle supérieure	159 (34 %)
	Profession intermédiaire	58 (12%)
	Employé	154 (33 %)
	Ouvrier	6 (1,2 %)
	Sans activité professionnelle	112 (24 %)
Terrains allergiques		113 (24 %)
	Asthme	48 (10 %)
	Rhinite	60 (13 %)
	Conjonctivite	30 (6 %)
	Eczéma	34 (7 %)
Tabagisme		57 (12 %)

2) Caractéristiques des 2ème parents

Concernant le conjoint et/ou la conjointe, 96 % étaient présents lors de l'accouchement, 72 % était présent pour la 1ere nuit en maternité. 90 % des conjoints avait un emploi au moment du questionnaire. **(Tableau 3)**

Tableau 3 : Caractéristiques des 2ème parents (n=466)

Caractéristiques		Effectif (%)
Présence durant l'accouchement		446 (96 %)
Présence la première nuit		334 (72 %)
Activité professionnelle	Emploi	421 (90 %)
	Pas d'emploi	37 (8 %)
Détails professions	Agriculteur, exploitant	12 (6 %)
	Artisan, commerçant	51 (11 %)
	Cadre, profession intellectuelle supérieure	152 (33 %)
	Profession intermédiaire	51 (11 %)
	Employé	122 (26 %)
	Ouvrier	30 (6 %)
	Sans activité professionnelle	59 (13 %)
Tabagisme		112 (24 %)

3) Caractéristiques des nourrissons et mode d'accouchement

La grossesse était obtenue de façon naturelle pour 89 % pour femmes. Il y avait 8 % de nourrissons nés avant 37 semaines d'aménorrhée et également 8% nés avec un poids inférieur à 2500 grammes. **(Tableau 4)**

Tableau 4 : caractéristiques des nourrissons (n=477) et de l'accouchement

Caractéristiques		Effectif (%)
Obtention de la grossesse	Procréation médicale	52 (11 %)
	Naturelle	425 (89%)
Voie d'accouchement	Voie basse	388 (81 %)
	Césarienne	89 (19 %)
Grossesse gémellaire		11 (2 %)
Sexe	Fille	219 (46 %)
	Garçon	258 (54 %)
Terme de naissance	Terme > 37 SA	439 (92%)
	Prématurité (< 36 SA + 6 jours)	38 (8 %)
Poids de naissance	>2500 grammes	439 (92 %)
	<2500 grammes	38 (8 %)
Score d'Apgar à 5 minutes de vie	>6	449 (94 %)
	<6	28 (6 %)
Transfert en néonatalogie		11 (2 %)

4) Environnement

L'allaitement maternel exclusif était le mode d'alimentation pour 65 % des nourrissons. Dix pour cent des mères ont poursuivi un tabagisme pendant la grossesse. Il y avait au moins un autre enfant au domicile pour 57 % des familles et dans 15 % des cas il y avait un terrain allergique. **(Tableau 5)**

Tableau 5 : environnement du nourrisson

Caractéristiques		Effectif (%)
Allaitement	Maternel exclusif	309 (65 %)
	Mixte ou artificiel	168 (35 %)
Exposition tabac intra utéro		46 (10 %)
Présence d'autre enfant au domicile		270 (57 %)
Terrains allergiques fratrie		70 (15 %)
	Asthme	47 (10 %)
	Rhinite	9 (2 %)
	Conjonctivite	2 (0,4 %)
	Eczéma	26 (5 %)
Suivi envisagé	Pédiatre ou médecin traitant	407 (84 %)
	Protection Maternelle et Infantile	70 (15 %)

d) Connaissances des parents sur la bronchiolite et le nirsevimab

Parmi les 477 nouveaux nés inclus, 92 % des parents connaissaient la bronchiolite. 41 % des parents avaient un enfant dans leur entourage proche ayant eu une bronchiolite, 23 % connaissaient un enfant hospitalisé pour une bronchiolite, dont 5 % en réanimation néonatale ou pédiatrique. 51 % des parents avaient connaissance du nirsevimab avant le séjour en maternité. Cette information avait été délivrée par :

- Un professionnel de santé (médecin généraliste, sage-femme, pharmacien...) : 23 %
- Les médias ou les réseaux sociaux : 29 %,
- La famille ou l'entourage proche : 11 %.

2. Résultat concernant l'objectif principal

1730 enfants sont nés pendant la période de l'étude. Dans l'étude 477 participants (28%) ont été enrôlés : 437 dans le groupe nirsevimab (injection) et 40 dans le groupe de contrôle (non-injection). Le taux d'acceptation du nirsevimab était de 91,6 % avec un intervalle de confiance à 95% entre 89,1 et 94,2 % dans cette population.

3. Raisons d'acceptation et de refus

Les raisons d'acceptation (plusieurs possibles) recueillies dans le groupe nirsevimab étaient les suivantes :

- Protection du nouveau-né : 56 %
- Information anténatale par un professionnel médical ou paramédical : 36 %
- Bonne information médicale délivrée en maternité : 34 %
- Pour diminuer le recours aux soins (consultation, hospitalisation...) : 32 %
- Antécédents familiaux de bronchiolite ou d'asthme : 18 %
- Aîné fréquentant la collectivité : 13 %
- Information anténatale par les médias ou réseaux sociaux : 12 %
- Nouveau-né avec facteurs de risque (prématurité ou autre pathologie) : 7 %
- Conseillé par la famille : 7 %

Les raisons de refus du nirsevimab, rapportées dans le groupe non-injection étaient les suivantes :

- Absence de recul : 35 %
- La peur des effets secondaires : 23 %
- La voie d'injection intra-musculaire : 20 %
- Non obligatoire : 15 %
- Doute sur efficacité : 15 %
- Pas d'antécédents dans la famille proche : 13 %
- Pas de connaissance sur la bronchiolite : 10 %
- Nouveaux né avec une pathologie néonatale : 5 %.

4. Comparaison des 2 groupes selon le statut injection ou non

a) Comparaison de la population

1) Analyse univariée

A partir des données du questionnaire, une comparaison était faite entre les patients selon qu'ils avaient reçus ou non le nirsevimab, afin d'identifier des facteurs prédictifs d'acceptation ou de refus de l'injection.

Nous avons retrouvé des différences statistiquement significatives entre les deux groupes (**Tableau 6**). Les mères du groupe injection étaient significativement plus âgées par rapport à celle du groupe non-injection ($p= 0,015$). Les femmes primipares et primigeste était plus représentées dans le groupe non-injection ($p= 0,001$ et $p= 0,02$). Le niveau d'études dans le groupe non-injection chez les mères par rapport au groupe injection était plus bas mais non significatif (niveau inférieur au baccalauréat).

La présence du conjoint lors de la première nuit était significativement plus fréquente par rapport au groupe non-injection ($p= 0,031$), tout comme le fait d'avoir une activité professionnelle ($p= 0,005$) (**Tableau 7**).

Tableau 6 : Comparaison en analyse univariée des caractéristiques des mères des patients avec ou sans injection

Variables	Groupe contrôle (n = 40)	Groupe nirsevimab (n=437)	p
Age maternel, médiane	28,5 (25.5; 33.0)	32.0 (28.0 ; 35.0)	0,015
Parité, médiane (IQR)	2,1 (± 1,2)	1,7 (± 0,9)	0,001
Gestité, médiane (IQR)	2,5 (± 1,4)	2,0 (± 1,2)	0,02
Statut marital			
Mère seule	1 (3 %)	16 (4 %)	1,00
Couple	39 (97 %)	421 (96 %)	
Niveau d'études			
Niveau inférieur baccalauréat	10 (25 %)	64 (15 %)	0,08
Baccalauréat et études supérieures	30 (75 %)	373 (85 %)	
Activité professionnelle			
Emploi	26 (70 %)	341 (80 %)	0,05
Pas d'emploi	14 (30 %)	92 (20 %)	
Terrain allergique	7 (18 %)	106 (32 %)	0,34
Tabagisme	7 (18 %)	50 (11 %)	0,30

Tableau 7 : Comparaison en analyse univariée des caractéristiques du 2eme conjoint selon le statut injection ou non du nourrisson

Variables	Groupe contrôle	Groupe nirsevimab	P
Présence durant l'accouchement	36 (90 %)	410 (94 %)	0,32
Présence la première nuit	23 (57 %)	321 (71 %)	0,031
Activité professionnelle	29 (78 %)	389 (89 %)	0,005
Terrain allergique	3 (8 %)	86 (20 %)	0,05
Tabagisme	13 (33 %)	99 (23 %)	0,14

On ne retrouvait pas de différence significative selon les caractéristiques du nourrisson et les données de l'accouchement (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Comparaison en analyse univariée des caractéristiques du nourrisson et de l'accouchement selon le statut injection ou non du nourrisson

Variables	Groupe contrôle	Groupe nirsevimab	p
Obtention grossesse			
Procréation médicale	3 (8 %)	49 (11 %)	0,60
Naturelle	37 (94 %)	388 (89 %)	
Voie d'accouchement			
Voie basse	31 (78 %)	357 (82 %)	0,63
Césarienne	9 (22 %)	80 (18 %)	
Grossesse			
Simple	40 (100 %)	415 (95 %)	0,24
Gémellaire	0 (0 %)	22 (5 %)	
Sexe			
Garçon	19 (47 %)	239 (54 %)	0,38
Fille	21 (53 %)	198 (46 %)	
Naissance			
A terme	39 (97 %)	400 (91 %)	0,35
Prématuré < 37 SA	1 (3 %)	37 (9 %)	
Poids de naissance			
< 2500g	2 (5 %)	36 (8 %)	0,76
>2500g	38 (95 %)	401 (92 %)	
Score d'Apgar à 5 min >6	38 (95 %)	411 (94 %)	1,00
Transfert en néonatalogie	2 (5 %)	9 (2 %)	0,23

La présence d'un autre enfant au domicile était significativement plus élevée dans le groupe non-injection que dans le groupe injection ($p= 0,002$) (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Comparaison en analyse univariée de l'environnement des nourrissons.

Variabes	Groupe contrôle	Groupe Nirsevimab	p
Allaitement	22 (55 %)	287 (65 %)	0,18
Exposition tabac intra utéro	6 (15 %)	40 (9 %)	0,25
Présence d'un autre enfant au domicile	32 (80 %)	238 (54 %)	0,002
Terrain allergique fratrie	8 (20 %)	61 (14 %)	0,30
Suivi envisagé par médecin traitant ou pédiatre	34 (85 %)	373 (85 %)	0,95

2) Analyse multivariée :

Le résultat de l'analyse multivariée est représenté tableau 10. Une augmentation de l'âge maternel était associée à une probabilité accrue d'accepter le nirsevimab. La multiparité était un facteur qui diminue la probabilité de réaliser l'injection. Pour le conjoint le fait qu'il ait un emploi significativement et indépendamment associé à l'acceptation de l'injection. Le terrain allergique du conjoint et sa présence la 1ere nuit en maternité n'était pas significatif en analyse multivariée.

Tableau 10 : analyse multivariée des variables associées à l'acceptation du nirsevimab

Variabes	OR	IC 95 %	p
Age maternel	1.1	1,1 - 1,2	0,0006
Parité	0,3	0,1 – 0,6	0,003
Activité professionnelle mère	1.3	0,6 – 2,7	0,5
Activité professionnelle conjoint	4.5	1,8 – 11,2	0,001
Terrain allergique conjoint	2,7	0,8 – 8,7	0,10
Présence du conjoint la 1ere nuit	1.4	0,7 – 3,0	0.34

OR : Odds ratio ; IC : Intervalle de confiance

b) Comparaison des informations des parents

1) Analyse univariée

Les connaissances et informations anténatales des parents sont présentées dans le tableau 11.

Les connaissances des parents au sujet de la bronchiolite n'étaient pas un élément associé à l'acceptation. En revanche le fait d'avoir reçu une information anténatale concernant le nirsevimab était significativement associée à l'acceptation de l'injection ($p= 0,008$). La connaissance prénatale de cette injection était significativement associée à l'acceptation lorsque l'information était délivrée par les médias ou les réseaux sociaux et non significative si l'information était donnée par le personnel soignant et/ ou par la famille.

Tableau 11 : Comparaison en analyse univariée des informations anténatales

Variables	Groupe contrôle	Groupe nirsevimab	p
Connaissances générales concernant la bronchiolite	37 (87 %)	405 (93 %)	0,22
Antécédents familiaux de bronchiolite	12 (30 %)	179 (41 %)	0,18
Antécédents familiaux de bronchiolite hospitalisé	9 (23 %)	123 (28 %)	0,58
En secteur conventionnel	6 (15 %)	104 (24 %)	0,24
En réanimation	3 (8 %)	19 (4 %)	0,41
Informations anténatales concernant le nirsevimab	13 (35 %)	240 (55 %)	0,008
Par professionnel de santé	6 (15 %)	104 (24 %)	0,21
Via les médias/ réseaux sociaux	6 (15 %)	134 (31 %)	0,035
Par l'entourage	3 (8 %)	49 (11 %)	0,60

2) Analyse multivariée

L'information anténatale concernant le nirsevimab n'était pas un facteur en analyse multivariée associé significativement à l'acceptation, (OR = 1,9 [IC 95% : 0,36- 3,4] ; p= 0,06).

DISCUSSION

1. Résultats principaux

L'acceptation du nirsevimab a été très élevée au cours de cette première saison d'immunisation dans notre centre avec un taux de 91,6%, malgré la nécessité d'une injection intra-musculaire chez un nouveau-né et la « nouveauté » du traitement.

Depuis l'autorisation de mise sur le marché, des données ont été publiées pour 2 pays européens, à savoir : l'Espagne et le Luxembourg. En ce qui concerne l'Espagne un programme de vaccination universel a débuté fin septembre 2023. Deux études régionales réalisées en Galice et en Navarre, ont montré des taux d'immunisation similaires à savoir 91,7% et 92% de la population cible (36,37). Quant au Luxembourg, l'étude nationale a montré que le taux de traitement moyen était de 84%, avec des variations entre 66 et 94% en fonction des 4 maternités du pays (38).

Lors de notre étude, certains facteurs ont influencé l'acceptation du nirsevimab à savoir l'âge plus élevé de la mère, une parité et une gestité plus faible, la présence d'autres enfants à la maison, un partenaire ayant un emploi et l'information prénatale. La principale motivation pour accepter le traitement était « de protéger mon bébé », tandis que le motif le plus fréquent de refus était l'absence de données à long terme sur le nirsevimab.

L'information des parents semblait cruciale. Son positionnement idéalement avant la grossesse serait plus efficace. Dans une étude internationale, des questionnaires portant sur la vaccination et le VRS, ont été distribués à des parents

qui attendaient leur premier bébé ou déjà parents d'enfants de moins de deux ans afin de déterminer les raisons de leur acceptation ou de leur refus (39). Les 5969 parents, interrogés ont nommé 2 raisons principales pour vacciner leur enfant. La première est « pour protéger mon enfant contre les maladies infantiles évitables » et en deuxième « certaines maladies infantiles sont graves ». Les réponses liées aux refus étaient « inquiétudes quant à l'innocuité des vaccins » et le « manque de recommandation de la part des professionnels de la santé ». Ces données rejoignent les réponses des parents inclus dans notre étude. Il était également montré que l'acceptation vaccinale par les parents était liée au risque perçu et à la gravité de la maladie évitable. Lorsqu'ils étaient informés de l'existence du VRS et de l'innocuité des anticorps monoclonaux, 60 % des parents étaient susceptibles d'accepter cette vaccination pour leur nourrisson, d'autant plus si celle-ci était recommandée par un professionnel de santé.

Une étude espagnole, a évalué la connaissance des parents sur la bronchiolite, le VRS et le nirsevimab (40). Il s'est avéré que sur les 3 217 réponses, 96 % des parents connaissaient la bronchiolite, 47 % connaissaient le VRS, notamment après la naissance du premier enfant. La plupart des informations sur le VRS ou la bronchiolite provenaient de la famille (31,2 %), et seulement 4,8 % avaient été informés par des professionnels de santé. Enfin, 11 % des répondants connaissaient le nirsevimab. Les résultats de cette étude étaient similaires aux nôtres : 97 % des parents ont accepté l'immunisation, et 78 % ont dit vouloir protéger leur bébé pendant la période la plus vulnérable.

2. Forces et limites de l'étude

La principale limite de cette étude résidait dans le fait qu'elle soit monocentrique. En effet, le taux d'acceptation pouvait varier d'un centre à l'autre (38). Cela a toutefois permis d'assurer une formation efficace du personnel soignant et d'homogénéiser les informations délivrées car elles étaient centralisées. Cela n'aurait pas forcément pu être reproductible dans d'autres hôpitaux. Une liste d'informations concernant la bronchiolite et le nirsevimab à partager aux parents lors de l'entrée de l'enfant en maternité par le médecin était, par exemple, disponible dans les postes de soins (*annexe 1*).

D'autre part, le nombre d'enfants inclus était inférieur aux prévisions, entraînant un manque de puissance de notre étude. Ceci était en partie lié à la disponibilité restreinte des doses de nirsevimab sur le territoire français. Sur cette période, alors qu'on a recensé 1730 naissances, seules 1067 doses étaient disponibles à la maternité Jeanne de Flandre. La période d'inclusion a été réduite de 1 mois, et le recrutement a cessé lorsque les doses disponibles ont été épuisées. De plus, seuls 27 % des parents ont accepté de participer à l'étude, alors que le taux d'immunisation global était de 61 % dans notre centre. En outre, la taille du groupe contrôle était de taille inférieure au groupe injection. Ce déséquilibre était lié à la difficulté d'inclure des nourrissons dont les parents ne souhaitaient pas l'injection et pouvaient être réticent à participer à une étude scientifique.

Cette étude a été conduite en conditions réelles avec un recrutement prospectif. Les nourrissons inclus ne différaient pas des nourrissons non inclus

concernant leurs caractéristiques et celles de leurs parents. Par conséquent, les participants étaient probablement représentatifs des nourrissons nés dans le service de maternité du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Par exemple, l'âge moyen de notre échantillon de mères était de 31,0 ans soit identique à l'âge moyen de la mère à la naissance en France métropolitaine en 2023 d'après les données de l'INSEE (41). Le taux de césarienne était de 20 % correspond aux taux retrouvés dans la littérature dans une maternité de niveau III (42).

De plus, la méthodologie prospective de notre étude permettait une minimisation du biais de mémorisation, en évitant les différents oublis à propos des informations nécessaires à l'étude. Le questionnaire standardisé était rapide à compléter, et incluait des informations médicales, qui pouvaient être consultées dans le dossier des mères en cas de nécessité.

3. Perspectives

L'acceptation de l'immunisation dépendait de nombreux facteurs. Comme le suggérait cette étude, la communication jouait un rôle crucial, qu'elle soit relayée par les médias, les professionnels de santé, ou soutenue par la politique de santé publique. On pouvait faire le parallèle avec la vaccination en général. D'autres facteurs étaient retrouvés comme les connaissances générales des parents, la perception du risque associé à une maladie, les expériences passées en matière de vaccination, ainsi que les convictions religieuses (35). Les médias et surtout Internet sont les principales sources d'informations sur la vaccination. Néanmoins l'adhésion vaccinale était plus efficiente chez les parents informés par un professionnel de santé (43).

La couverture médiatique de l'épidémie de bronchiolite durant l'hiver post-COVID 2022-2023, parallèlement à la levée des restrictions, semblait avoir sensibilisé les parents aux risques liés à la bronchiolite. Cette médiatisation a probablement renforcé leur désir de protéger leurs enfants contre le VRS et a influencé leurs attitudes à l'égard de l'immunisation. Une diminution significative des infections à VRS pourrait réduire la pression sur le système de santé et entraîner également une baisse de la couverture médiatique de la bronchiolite. Cette diminution de l'information relayée par les médias pourrait à son tour réduire l'adhésion des parents au nirsevimab. Il semblait donc crucial de mettre en place une politique de santé publique axée sur la diffusion d'informations claires sur le nirsevimab pour assurer un taux d'immunisation satisfaisant à l'échelle nationale. Les professionnels de santé ont joué un rôle essentiel de transmission de l'information et de plus grande acceptabilité de ce traitement préventif (43). La qualité des informations fournies par les professionnels de santé a été l'une des raisons pour lesquelles les parents ont accepté le traitement par nirsevimab dans notre étude.

De multiples stratégies de prévention des infections par VRS ont été développées pour la population pédiatrique. Il s'agissait d'autres anticorps monoclonaux pour l'immunoprophylaxie passive des nourrissons de moins de 6 mois, de vaccins vivants atténués pour l'immunisation active des nourrissons plus âgés (>6 mois) mais également par passage transplacentaire des anticorps chez les femmes enceintes immunisées. Par exemple, le clesrovimab était un anticorps monoclonal à demi-vie prolongée, portant la même mutation YTE que le nirsevimab, et ciblant principalement le site IV de la protéine F du VRS. Cette molécule était en phase IIb/III d'essai clinique chez les nourrissons (44). Par ailleurs, certains essais

cliniques portant sur les vaccins vivants atténués contre le VRS envisageaient une administration par voie intranasale (45). Cette approche permettrait d'éviter l'injection intramusculaire, souvent à l'origine de réticence chez les parents pour les nourrissons.

En ce qui concerne, la vaccination des femmes enceintes, l'effet de la vaccination maternelle pour la protection néonatale était bien établi pour la grippe, le tétanos et la coqueluche (46–48). Lors de l'essai de phase 2b, le vaccin RSVpreF administré chez la femme enceinte contre placebo a montré une incidence d'effets indésirables similaires entre les 2 groupes (49). Dans le cadre d'un essai mondiale de phase 3 en double aveugle, l'efficacité de ce vaccin a été évaluée, pour les maladies graves des voies respiratoire inférieurs associées au VRS (50). Dans les 90 jours suivant la naissance l'efficacité potentielle du vaccin était estimé à 82 % (IC à 99,5 %, 40-96), soit une forte diminution de l'incidence des IVRI à VRS nécessitant une assistance médicale. Cette méthode d'immunisation passive pourrait, limiter le recours au nirsevimab car permettrait d'éviter une injection aux nouveau-nés (51). Toutefois, des études plus poussées seront nécessaires pour déterminer la meilleure méthode d'immunisation (52).

La HAS a récemment émis des recommandations sur la prévention du VRS en France, soulignant l'importance de laisser aux parents le choix entre la vaccination des femmes enceintes (avec le vaccin bivalent recombinant Abrysvo®) entre la 32e et la 36eme SA, et/ou l'injection de nirsevimab pour le nourrisson (53).

Enfin, il important de notifier que les souches de VRS peuvent muter et développer des résistances, en réponse à la pression sélective exercée par les traitements par anticorps (54). Bien que les souches résistantes au palivizumab

soient rares, une étude a détectée une résistance au VRS chez 5,4 % des enfants traités (55). Pourtant, l'utilisation de ce médicament était limitée aux nourrissons avec facteurs de risque, depuis plus de 20 ans. Dans les essais cliniques MELODY et MEDLEY, aucun des sujets présentant une infection respiratoire basse à VRS et nécessitant une prise en charge médicale, n'a présenté de variant d'échappement associé à une résistance au nirsevimab (24,27). La réduction de l'efficacité du nirsevimab pourrait entraîner une diminution de l'acceptation et un recours à d'autres stratégies d'immunisation.

L'infection grave par le VRS avec atteinte des voies respiratoires inférieures était plus fortement associée au développement de maladie sifflante et/ou asthme que l'infection non sévère par le VRS (56). L'étude prospective INSPIRE regroupant une cohorte d'enfants nés à terme et en bonne santé, a démontré que les nourrissons non infectés par le VRS avaient un risque réduit de développer de l'asthme infantile par rapport aux nourrissons infectés (57). A ce stade, peu d'études ont évalué la prévention de l'apparition d'une maladie sifflante respiratoire/ asthme après une immunisation par le nirsevimab ou par la vaccination maternelle (58). Il est essentiel de déterminer si la prévention primaire de l'infection à VRS pendant la petite enfance, une période clé pour le développement pulmonaire et immunitaire, pourrait diminuer le risque d'asthme infantile, pour élaborer des stratégies efficaces visant à prévenir la morbidité respiratoire infantile à long terme (59). Etant donné le fardeau mondial de l'asthme en tant que maladie chronique, même une petite diminution de l'incidence entraînerait des répercussions significatives en termes de santé publique (60).

CONCLUSION

Cette étude nous a permis d'évaluer le taux d'acceptation de ce nouveau traitement, le nirsevimab, en vie réelle, ainsi que d'identifier les raisons motivant l'acceptation ou le refus de ce traitement. L'acceptation était de 91,6 %. Les principales raisons de l'acceptation de l'immunisation étaient la volonté de protéger les nouveau-nés et l'information reçue durant la période anténatale au sujet du nirsevimab. Les motifs de refus incluaient le manque de recul et la crainte des effets secondaires.

Etaient associés à une meilleure acceptation de l'immunisation la parité plus faible, l'activité professionnelle du conjoint, l'âge maternel plus élevé.

Ces données seront essentielles pour préparer les futurs messages de prévention et d'information sur la bronchiolite et le nirsevimab, destinés aux parents, afin d'améliorer la couverture immunitaire. De plus, les différents moyens d'informations et de communication seront à renforcer pour maintenir un taux d'immunisation élevé. D'autres études seraient nécessaires pour évaluer l'émergence de résistances à ce traitement, ainsi que pour trouver la meilleure stratégie afin de limiter la morbidité de la bronchiolite à VRS, tout en allégeant le fardeau médico-économique, notamment avec la possibilité de vacciner les femmes enceintes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 1 mai 2010;375(9725):1545-55.
2. Staadegaard L, Caini S, Wangchuk S, Thapa B, de Almeida WAF, de Carvalho FC, et al. Defining the seasonality of respiratory syncytial virus around the world: National and subnational surveillance data from 12 countries. *Influenza Other Respir Viruses*. nov 2021;15(6):732-41.
3. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 7 janv 2016;374(1):62-72.
4. Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends On Carried Viruses. *PLoS ONE*. 25 févr 2009;4(2):e4596.
5. Øymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 3 avr 2014;22:23.
6. hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf
7. Meslé MMI, Sinnathamby M, Mook P, Pebody R, Lakhani A, Zambon M, et al. Seasonal and inter-seasonal RSV activity in the European Region during the COVID-19 pandemic from autumn 2020 to summer 2022. *Influenza Other Respir Viruses*. 20 nov 2023;17(11):e13219.
8. Stamm P, Sagoschen I, Weise K, Plachter B, Münzel T, Gori T, et al. Influenza and RSV incidence during COVID-19 pandemic-an observational study from in-hospital point-of-care testing. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. déc 2021;210(5-6):277-82.
9. Bronchiolite : bilan de la surveillance hivernale 2022-2023 | Santé publique France [Internet]. [cité 25 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/bronchiolite-bilan-de-la-surveillance-hivernale-2022-2023>
10. Löwensteyn YN, Zheng Z, Rave N, Bannier MAGE, Billard MN, Casalegno JS, et al. Year-Round Respiratory Syncytial Virus Transmission in The Netherlands Following the COVID-19 Pandemic: A Prospective Nationwide Observational and Modeling Study. *J Infect Dis*. 21 juill 2023;228(10):1394-9.
11. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. août 2021;51(5):418-23.
12. Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis*. 2 août 2021;21:730.
13. Li X, Willem L, Antillon M, Bilcke J, Jit M, Beutels P. Health and economic burden of respiratory syncytial virus (RSV) disease and the cost-effectiveness of potential interventions

against RSV among children under 5 years in 72 Gavi-eligible countries. *BMC Med.* 6 avr 2020;18:82.

14. Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, Musci R, Milev S, Roiz J, et al. Expected Impact of Universal Immunization With Nirsevimab Against RSV-Related Outcomes and Costs Among All US Infants in Their First RSV Season: A Static Model. *J Infect Dis.* 15 août 2022;226(Suppl 2):S282-92.

15. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* avr 1991;163(4):693-8.

16. Zhivaki D, Lemoine S, Lim A, Morva A, Vidalain PO, Schandene L, et al. Respiratory Syncytial Virus Infects Regulatory B Cells in Human Neonates via Chemokine Receptor CX3CR1 and Promotes Lung Disease Severity. *Immunity.* 21 févr 2017;46(2):301-14.

17. Halasa N, Zambrano LD, Amarin JZ, Stewart LS, Newhams MM, Levy ER, et al. Infants Admitted to US Intensive Care Units for RSV Infection During the 2022 Seasonal Peak. *JAMA Netw Open.* 1 août 2023;6(8):e2328950.

18. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* août 2013;132(2):e341-348.

19. 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.* oct 2022;116(7):398-409.

20. Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, Joyce MG, Kanekiyo M, Kumar A, et al. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Sci Transl Med.* 14 oct 2015;7(309):309ra162.

21. O'Hagan S, Galway N, Shields MD, Mallett P, Groves HE. Review of the Safety, Efficacy and Tolerability of Palivizumab in the Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease. *Drug Healthc Patient Saf.* 11 sept 2023;15:103-12.

22. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 nov 2021;11(11):CD013757.

23. Harkensee C, Brodlie M, Embleton ND, Mckean M. Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection. *J Infect.* janv 2006;52(1):2-8.

24. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2018;37(9):886-92.

25. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med.* 3 mai 2017;9(388):eaaj1928.

26. Messina A, Germano C, Avellis V, Tavella E, Dodaro V, Massaro A, et al. New strategies for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV). *Early Hum Dev.* nov 2022;174:105666.

27. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 30 juill 2020;383(5):415-25.
28. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 3 mars 2022;386(9):837-46.
29. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med.* 28 déc 2023;389(26):2425-35.
30. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 3 mars 2022;386(9):892-4.
31. CNOP [Internet]. [cité 26 août 2024]. Beyfortus® (nirsevimab) : fin de la campagne de distribution. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/beyfortus-R-nirsevimab-fin-de-la-campagne-de-distribution>
32. De Figueiredo A, Simas C, Karafillakis E, Paterson P, Larson HJ. Mapping global trends in vaccine confidence and investigating barriers to vaccine uptake: a large-scale retrospective temporal modelling study. *The Lancet.* sept 2020;396(10255):898-908.
33. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiahong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine.* oct 2016;12:295-301.
34. Heyerdahl LW, Vray M, Lana B, Tvardik N, Gobat N, Wanat M, et al. Conditionality of COVID-19 vaccine acceptance in European countries. *Vaccine.* 23 févr 2022;40(9):1191-7.
35. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy. *Hum Vaccines Immunother.* 1 août 2013;9(8):1763-73.
36. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis.* août 2024;24(8):817-28.
37. Ezpeleta G, Navascués A, Viguria N, Herranz-Aguirre M, Juan Belloc SE, Gimeno Ballester J, et al. Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study. *Vaccines.* 4 avr 2024;12(4):383.
38. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, Hannelas E, Kahn I, Pierron C, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Eurosurveillance.* 25 janv 2024;29(4):2400033.
39. Lee Mortensen G, Harrod-Lui K. Parental knowledge about respiratory syncytial virus (RSV) and attitudes to infant immunization with monoclonal antibodies. *Expert Rev Vaccines.* 3 oct 2022;21(10):1523-31.
40. Zornoza Moreno M, Pérez Martín JJ, Moreno MCG, Abellán MPR. Parental knowledge on the respiratory syncytial virus before the nirsevimab immunization program: Attitudes toward immunization in an autonomous community of Spain. *Hum Vaccines Immunother.* 31 déc 2024;20(1):2357439.

41. L'essentiel sur... les Hauts-de-France | Insee [Internet]. [cité 25 août 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4481460>
42. Zelli P, Boussat B, Wetzel A, Ronin C, Pons JC, Sergent F. Indications des premières césariennes dans un centre hospitalo-universitaire régional et stratégies raisonnables pour les diminuer. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 oct 2016;45(8):841-8.
43. Charron J, Gautier A, Jestin C. Influence of information sources on vaccine hesitancy and practices. *Med Mal Infect.* nov 2020;50(8):727-33.
44. Tang A, Chen Z, Cox KS, Su HP, Callahan C, Fridman A, et al. A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein. *Nat Commun.* 12 sept 2019;10(1):4153.
45. Karron RA, Atwell JE, McFarland EJ, Cunningham CK, Muresan P, Perlowski C, et al. Live-attenuated Vaccines Prevent Respiratory Syncytial Virus-associated Illness in Young Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2021;203(5):594-603.
46. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 déc 2010;51(12):1355-61.
47. Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol.* avr 2010;39 Suppl 1(Suppl 1):i102-109.
48. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics.* mai 2017;139(5):e20164091.
49. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein–Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med.* 27 avr 2022;386(17):1615-26.
50. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 20 avr 2023;388(16):1451-64.
51. Roblin A, Lachâtre M, Charlier C, Launay O, Tsatsaris V, Anselem O. Women's acceptance of two strategies for preventing respiratory syncytial virus infant bronchiolitis: maternal immunization or monoclonal antibodies for newborns. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juill 2024;30(7):958-60.
52. Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, Flanagan K, Martinon Torres F, Tsolia M, et al. RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy? *Front Immunol.* 28 avr 2022;13:880368.
53. Aurore HV. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. 2024;
54. Bin Lu null, Liu H, Tabor DE, Tovchigrechko A, Qi Y, Ruzin A, et al. Emergence of new antigenic epitopes in the glycoproteins of human respiratory syncytial virus collected from a US surveillance study, 2015-17. *Sci Rep.* 7 mars 2019;9(1):3898.
55. Zhu Q, McAuliffe JM, Patel NK, Palmer-Hill FJ, Yang C fen, Liang B, et al. Analysis of respiratory syncytial virus preclinical and clinical variants resistant to neutralization by monoclonal antibodies palivizumab and/or motavizumab. *J Infect Dis.* 1 mars 2011;203(5):674-82.

56. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2009;123(5):1055-61, 1061.e1.
57. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS, Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet Lond Engl.* 20 mai 2023;401(10389):1669-80.
58. Riddell CA, Bhat N, Bont LJ, Dupont WD, Feikin DR, Fell DB, et al. Informing randomized clinical trials of respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy to prevent recurrent childhood wheezing: A sample size analysis. *Vaccine.* 18 déc 2018;36(52):8100-9.
59. Feldman AS, He Y, Moore ML, Hershenson MB, Hartert TV. Toward Primary Prevention of Asthma. Reviewing the Evidence for Early-Life Respiratory Viral Infections as Modifiable Risk Factors to Prevent Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2015;191(1):34-44.
60. Gadenne S, Pribil C, Chouaid C, Vergnenegre A, Detournay B. Le coût de l'asthme en France et les implications économiques du niveau de contrôle. *Rev Mal Respir.* 1 avr 2011;28(4):419-26.

ANNEXE 1

Injections par BEYFORTUS ou NIRSUVIMAB :

- Entrée par pédiatre / interne :

Parler de la bronchiolite : patho fréquente, infections des voies respiratoires, plus graves chez les moins de 6 mois, nombreuses consultation/ hospitalisations, pas de traitement spécifiques...

Puis parler du BEYFORTUS :

- PAS un vaccin
- Peu d'effets secondaires (moins que pour les vaccins en général)
- Anti corps famille de traitement depuis longtemps utiliser, molécule utiliser chez les grands prématurés
- 1 injection qui protège pendant 6 mois des formes graves de bronchio à VRS
- Non disponible en pharmacie de ville car rupture de stock pour l'instant.

Leur laisse le prospectus vert d'information, normalement doit être dans le carnet de santé

S'ils disent oui dès le début faire prescription « sur événement » : BEYFORTUS 50mg

Les parents peuvent réfléchir et dire leur souhait durant le séjour.

- Lors de l'hospitalisation :

Les parents peuvent faire part de leur souhait à la puéricultrice, qui réalisera l'injection dans l'idéal quand l'enfant sera au sein / biberon.

Bien mettre dans le carnet de santé dans la partie « autre vaccination » l'étiquette ou le numéro du lot.

- Au moment de la sortie par pédiatre / interne :

Re demander si l'injection a été faite ou si on doit la faire avant la sortie.

Demander aux parents s'ils veulent participer à l'étude/ thèse que le bébé ai reçu ou non l'injection :

- Thèse sur 2 ans : suivi du bébé, via des questionnaires envoyés directement par sms (3-4 questions max, moins de 1 min)
- Questionnaires à J7, J15 de l'injection, 1 fois par mois pendant 6 mois puis 1 ans puis 2 ans
- Anonyme, lors du 1^{er} sms avec le 1^{er} questionnaire numéro d'inclusion/ d'anonymat (initial bb + nombre).
- Dans l'idéal remplir avec les parents le questionnaire en chambre au moment de la sortie

Donner aux parents la feuille « formulaire d'information et de non opposition » signée par péd/interne

+ avec la feuille des QR codes (feuille si besoin et surtout ou l'adresse mail est notée)

+ RQPR feuille de non opposition (3/3) : mettre étiquette de l'enfant et signer.

⇒ **Mettre questionnaire + feuille de non opposition dans la bannette prévue à cet effet.**

Parents	A garder, A mettre dans la bannette	
<p>Formulaire d'information et de non-opposition</p> <p>Non opposé à l'étude : 1) Étude d'efficacité comparant l'usage de Beyfortus à l'usage de placebo chez les enfants de moins de 6 mois, à risque de bronchiolite grave, hospitalisés en soins de longue durée (SLD).</p> <p>Présumé : 000 00 00</p> <p>Investigateur Principal / Coordinateur de l'étude : Pr. Franck BOUTIER Centre de Recherches, d'Épidémiologie et de Santé Publique</p> <p>Objectifs de l'étude : L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité de Beyfortus à réduire le nombre de bronchiolites graves nécessitant une hospitalisation chez les enfants de moins de 6 mois, à risque de bronchiolite grave, hospitalisés en soins de longue durée (SLD).</p> <p>Modalités de l'étude : L'étude sera conduite en double aveugle, randomisée, contrôlée et parallèle. Les enfants seront répartis en deux groupes : un groupe recevant Beyfortus et un groupe recevant un placebo.</p> <p>Modalités de suivi : Les enfants seront suivis pendant 2 ans.</p> <p>Consentement : Vous et votre enfant devez donner votre consentement avant de participer à l'étude. Ce consentement sera obtenu par la signature de votre enfant et de vous-même.</p> <p>Autres informations : Pour plus d'informations, contactez le Centre de Recherches, d'Épidémiologie et de Santé Publique au 02 40 00 00 00.</p> <p>Site internet : www.season-rsv.com</p>	<p>SEASON-RSV</p> <p>Cher(e) parent(e),</p> <p>Tout d'abord, félicitations ! Vous venez d'être inscrit(e) dans l'étude SEASON-RSV.</p> <p>Cette inscription est gratuite. Le suivi de votre enfant et l'évaluation de son état de santé sont assurés par nos soins.</p> <p>Pour ce faire, nous avons besoin de votre participation pour remplir un questionnaire de suivi de votre enfant.</p> <p>Pour répondre à ces questionnaires, nous vous proposons de télécharger l'application SEASON-RSV sur votre smartphone.</p> <p>Vous recevrez ensuite un questionnaire par SMS et vous pourrez le remplir directement sur votre smartphone.</p> <p>Merci beaucoup et à bientôt !</p> <p>www.season-rsv.com</p> <p>QR codes : </p> <p>Une adresse mail est mise à votre disposition pour toute question.</p>	<p>SEASON-RSV, étude de faisabilité à la maternité (2017)</p> <p>Maternité : <input type="text"/></p> <p>Service : <input type="text"/></p> <p>Prénoms : <input type="text"/></p> <p>Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</p> <p>Age : <input type="text"/></p> <p>Date de naissance de l'enfant (année/mois/jour) : <input type="text"/></p> <p>Numéro de naissance : <input type="text"/></p> <p>Non enregistré à la maternité de l'hôpital : <input type="checkbox"/></p> <p>Autres informations : <input type="text"/></p> <p>Signature : <input type="text"/></p> <p>Date : <input type="text"/></p>

ANNEXE 2



Etude *INACTIVE VRS*

Formulaire d'information et de non - opposition

Nom complet de l'étude : « Sécurité, Efficacité et Acceptabilité d'une Seule d'OSE de Nirsevimab dans la prévention de l'infection à VRS chez le jeune nourrisson en vie réelle »
Acronyme de l'étude : INACTIVE-VRS

Promoteur : CHU de Lille

Investigateur Principal / Coordinateur : Pr François DUBOS
Service de l'investigateur – Urgences pédiatriques & maladies infectieuses

Madame, Monsieur,

Vous et votre/vos enfant(s) nouveau-né(s) êtes actuellement pris(e) en charge dans le service de la maternité suite à cette/ces naissance(s). Dans le cadre de votre suivi, les soignants que vous avez rencontrés ont collecté des données concernant leur état de santé.

Le service de la maternité du CHU de Lille a mis en place une étude concernant la protection de tous les nouveau-nés contre l'infection due au VRS, virus à l'origine des épidémies de bronchiolite du nourrisson. Nous vous proposons de participer à cette recherche.

Les recueils de données de cette étude seront **anonymes** et concernent les aspects démographiques (âge, sexe, situation professionnelle,...), et les raisons pour lesquelles vous avez souhaité ou pas souhaité proposer ce traitement préventif à votre enfant nouveau-né. **Vos données seront recueillies dans votre dossier de soin**, identifiées par un **code de confidentialité**, puis analysées de manière globale sans qu'il ne soit **plus possible de vous identifier**. Le traitement des données se fera dans le service des urgences pédiatriques et maladies infectieuses du CHU de Lille sous la responsabilité du Professeur François DUBOS.

Vos données de santé seront conservées pendant 15 ans.

Conformément aux articles L. 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, ce projet a été étudié par le Comité de Protection des Personnes
qui a émis un avis favorable à sa réalisation le

Conformément à la Loi Informatique et Libertés relative à la protection des données modifiée le 12 décembre 2018 - titre II « Traitements relevant du régime de protection des données à caractère personnel prévu par le règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 » - chapitre II « droits de la personne concernée », vous disposez des droits suivants :

Droit d'accès

Vous pouvez à tout moment obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de vos données de santé détenues par votre médecin (article 12 RGPD).

Droit à l'information : Vous disposez d'un droit d'information sur les données personnelles vous concernant collectées, traitées ou, le cas échéant, transmises à des tiers (article 15 RGPD).

Droit à la rectification : Vous avez le droit de demander la correction des données personnelles incorrectes vous concernant (articles 16 et 19 RGPD).

Droit d'effacement : Vous avez le droit de demander l'effacement des données personnelles vous concernant uniquement si ces données ne sont plus nécessaires aux fins pour lesquelles elles ont été collectées (articles 17 et 19 de la RGPD).

NON OPPOSITION

Cadre réservé au service

Nom/prénom/identifiant du patient : _____

Date de délivrance de l'information (si nominative):

Opposition exprimée : oui non

Nom et Signature du responsable de l'inclusion

Lorsque sont requises l'information et la non-opposition de la personne, il doit pouvoir en être justifié ultérieurement

Plusieurs organisations sont possibles.

On pourra notamment procéder de telle sorte que le document d'information comprenne deux feuillets identiques. L'un est alors remis au patient ; l'autre est conservé dans son dossier. Les deux feuillets sont datés et identifient lisiblement le professionnel ayant effectué l'information. L'exemplaire conservé au dossier est signé par le professionnel.

Une autre option est de mentionner au dossier médical du patient que " le patient n'a pas exprimé d'opposition à l'utilisation de ces données", qu' " un document d'information lui a été remis le (date)" et de conserver dans le dossier un exemplaire du formulaire d'information.

ANNEXE 3

SEASON-RSV



Chers parents,

Pour commencer, l'équipe de la maternité vous remercie de participer à l'étude SEASON-RSV.

Comme expliqué en maternité, le suivi de votre enfant s'effectuera jusqu'à ses 6 mois.

Pour ce faire, nous avons besoin de votre participation pour remplir au fur et à mesure les questionnaires de suivi.

Vous trouverez ci dessous les QR CODES permettant de renseigner l'évolution de votre enfant à chaque étape.

Votre numéro d'inclusion alloué en maternité est unique et vous permettra de vous identifier de manière anonyme.

Mon numéro d'inclusion : _____



Voici les QR codes correspondant aux dates de suivi :



7eme Jour



15eme Jour



1er
Mois



Puis tous
les mois

Une adresse mail est mise à votre disposition pour toute question



E-mail : season.rsv@gmail.com

ANNEXE 4

RECUEIL initial de données à la maternité (WP1)

Jour de l'injection :
...../...../..... Ou
date de sortie si non fait

Numéro de téléphone :	-
-----------------------	---

Maman	Age : ans Gestité (nombre de grossesse confirmées) : Parité (nombre d'accouchement) :
Statut marital (cochez)	<input type="checkbox"/> Maman isolée <input type="checkbox"/> Couple (marié, pacsé, concubinage...) <input type="checkbox"/> Autres (précisez) :
Etudes (Cochez)	<input type="checkbox"/> Etudes supérieures (licence, master, doctorat...) <input type="checkbox"/> Baccalauréat <input type="checkbox"/> Niveau inférieur baccalauréat

Activités professionnelles : Maman : Autre parent :	1- Activité salariée 2- Autre activité 3- Retraité 4- Au foyer 5- Congé parental 6- Chômeur 7- Elève, en formation, étudiant 8- Autre inactif
Profession : Maman : Autre parent :	1- Agriculteur, exploitant 2- Artisans, commerçant ou chef d'entreprise 3- Cadre ou profession intellectuelle supérieure 4- Profession intermédiaire 5- Employé 6- Ouvrier 7- Retraités 8- Autres, sans activité professionnelle
Evaluation de la douleur lors du remplissage du questionnaires sur une échelle de 0 « absence de douleur » à 10 « douleur maximale imaginable »	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Grossesse	<input type="checkbox"/> Spontanée <input type="checkbox"/> PMA

Voie d'accouchement	Voie basse : oui / non (non=césarienne) Si oui, instrumentale (forceps, spatule ou ventouse) : oui/non Si non : césarienne en urgence : oui / non
Grossesse multiple	Oui / non Si oui (entourez) : jumeaux / triplets / ou +
Conjoint	Présent lors de l'accouchement : oui / non Présent la 1ere nuit après accouchement : oui /non
Enfant	
Sexe (Entourez)	F / M
Date de naissance/...../.....
Terme de naissance <input type="checkbox"/> 34 à 36 SA + 6jours <input type="checkbox"/> Plus de 37 SA	Poids de naissance :g
Allaitement	<input type="checkbox"/> Maternel <input type="checkbox"/> Mixte <input type="checkbox"/> Artificiel
Score d'apgar	5 min : 10 min :
Transfert en néonatalogie	Oui / non
Suivi envisagé	<input type="checkbox"/> Pédiatre <input type="checkbox"/> PMI <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> sage femme

Nombres d'enfants à la maison (entourez)	1 2 3 4 5 6 7 >7
Tabagisme (Entourez)	Maman : oui / non pendant grossesse : oui /non Conjoint : oui / non
Terrains allergiques (Entourez)	Parents 1 (maman) : Oui / Non Si Oui (entourez) : asthme / conjonctivite / rhinite / eczéma Parents 2 ou père biologique : Oui / Non Si Oui (entourez) : asthme / conjonctivite / rhinite / eczéma Frère ou sœur du bébé : Oui / Non Si Oui (entourez) : asthme / conjonctivite / rhinite / eczéma
Avez-vous déjà entendu parler de la bronchiolite ?	Oui/ non
Episodes de bronchiolite dans votre entourage ? (Entourez)	Oui / Non Si oui : Hospitalisation lors de l'épisode de bronchiolite ? Oui / Non Si oui, avec séjour en Réanimation ? Oui / Non

<p>Avez- vous déjà entendu parler du NIRSUVIMAB ou BEYFORTUS ?</p>	<p>Oui / non Si oui : Par qui ? <input type="checkbox"/> Sage-femme <input type="checkbox"/> Médecin traitant <input type="checkbox"/> Pédiatre <input type="checkbox"/> Réseaux sociaux <input type="checkbox"/> Médias (télévision, radio...) <input type="checkbox"/> Famille ou entourage <input type="checkbox"/> Journaux scientifiques <input type="checkbox"/> Autres :</p> <p>A quel moment ? : <input type="checkbox"/> Avant la grossesse <input type="checkbox"/> Pendant la grossesse</p>
---	---

Pourquoi avoir accepté le traitement préventif de la bronchiolite à VRS ? (Texte libre ; plusieurs raisons possibles)

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Pourquoi ne souhaitez-vous pas le traitement préventif de la bronchiolite à VRS ? (Texte libre ; plusieurs raisons possibles)

.....
.....
.....
.....
.....
.....

AUTEURE : Nom : OCANA DE SENTUARY Prénom : Charlotte

Date de soutenance : 27 septembre 2024

Titre de la thèse : Evaluation de l'acceptabilité d'une injection de nirsevimab en maternité, étude de cohorte monocentrique.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : Pédiatrie

Mots-clés : bronchiolite, nirsevimab, acceptabilité, immunisation

Résumé :

Introduction : La bronchiolite est une infection virale fréquente du nourrisson, entraînant un lourd fardeau médical et économique. Le nirsevimab, un anticorps monoclonal, disponible depuis septembre 2023 en France, est indiqué pour la prévention de la bronchiolite due au VRS chez les nourrissons. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'acceptabilité de l'immunisation par le nirsevimab en vie réelle et les motifs d'acceptation ou de refus.

Méthodes : il s'agissait d'une étude de cohorte prospective, monocentrique à la maternité Jeanne de Flandre Lille du 18/09/2023 au 11/01/2024, incluant les nouveau-nés dont les parents avaient donné leur consentement pour participer à l'étude et au suivi. Un questionnaire était complété avec les parents qu'ils aient accepté ou non l'injection pour leur nouveau-né.

Résultats principaux : Un total de 477 nouveau-nés et 466 mères ont participé à l'étude, avec un taux d'acceptation du nirsevimab de 91,6 %. Les principales motivations d'acceptation étaient la protection du nouveau-né (54 %) et le fait d'avoir reçu une information anténatale appropriée (36 %). Parmi ceux qui ont refusé l'injection, les raisons invoquées étaient le manque de recul (35 %) et la crainte des effets secondaires (23 %). Une meilleure acceptation de l'immunisation était associée à une parité plus faible, à l'activité professionnelle du conjoint et à un âge maternel plus avancé.

Conclusion : L'acceptabilité était élevée dans notre étude (91,6%) malgré la nécessité d'une injection intra-musculaire et la nouveauté du traitement. L'information anténatale des futurs parents paraît essentielle via les différents moyens de communications disponibles pour maintenir un taux d'immunisation élevé.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François DUBOS

**Asseseurs : Monsieur le Docteur Gurvan BOURDON
Madame le Docteur Constance LERUSTE**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thameur RAKZA