



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Tolérance du Nirsevimab administré en maternité :
étude SEASON-RSV de cohorte longitudinale monocentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 4 mars 2025 à 18h
Au Pôle Formation
par **Clara TESTARD**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Assesseurs :

Madame le Docteur Stéphanie LEJEUNE

Madame le Docteur Diariatou DIALLO

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Marion LAGREE

AVERTISSEMENT

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

Liste des abréviations

VRS : Virus Respiratoire Syncitial

SA : Semaine d'aménorrhée

DS : Déviation Standard

USC : Unité de surveillance continue

USI : Unité de soins intensifs

EI : Evénement indésirable

EIG : Evénement indésirable grave

Sommaire

Introduction.....	13
I) Le virus respiratoire syncytial (VRS).....	13
II) La Bronchiolite.....	13
1. Définition.....	13
2. Critères de gravité et de vulnérabilité.....	14
3. Prise en charge de la bronchiolite.....	15
4. Epidémiologie.....	15
5. Prévention de la bronchiolite à VRS.....	16
III) Le PALIVIZUMAB.....	17
IV) Le NIRSEVIMAB.....	17
1. Définition.....	17
2. Efficacité.....	18
3. Tolérance.....	19
4. AMM et première campagne d’immunisation en France.....	21
V) Objectif de l’étude.....	22
Matériels et Méthodes.....	23
I) Caractéristiques générales de l’étude SEASON-RSV.....	23
II) Ethique.....	23
III) Critères d’inclusion et de non inclusion.....	23
IV) Critères de jugement.....	24
V) Définitions.....	24
VI) Déroulé de l’étude.....	25
VII) Données collectées.....	26
VIII) Statistiques.....	27
Résultats.....	29
I) Population.....	29
II) Evènements indésirables graves.....	31
III) Description des évènements indésirables.....	32
IV) Tolérance à 30 jours selon la prématurité, le poids de naissance, le sexe, le mode d’alimentation, le terrain atopique familial.....	37
Discussion.....	38
I) Conclusion de l’étude.....	38

II) Comparaison aux études pré-cliniques et ayant suivi la mise sur le marché	38
III) Forces et limites.....	41
IV) Perspectives	42
1. Efficacité en vie réelle.....	42
2. Vaccination pendant la grossesse.....	45
3. Apparition de résistances	46
Conclusion.....	47
Bibliographie.....	48
Annexes.....	51
Annexe n°1 : Accord du comité de protection des personnes.....	51
Annexe n°2 : Attestation de déclaration à la CNIL.....	54
Annexe n°3 : Brochure d'information sur la bronchiolite et son traitement préventif remise en maternité	55
Annexe n°4 : Questionnaire complété par les parents en maternité à l'inclusion	56
Annexe n°5 : Questionnaire de tolérance du Nirsevimab à J7, J14, J30.....	59

Introduction

I) Le virus respiratoire syncytial (VRS)

Le VRS est un virus composé d'un acide ribonucléique (ARN) simple brin enveloppé. Il appartient au genre Orthopneumovirus et à la famille des Paramyxoviridae. Il possède un tropisme pour les voies respiratoires. Parmi ses glycoprotéines de surface, deux sont importantes : la protéine G d'attachement à la cellule hôte et la protéine F de fusion entre la membrane du virus et celle de la cellule hôte permettant la pénétration de celui-ci à l'intérieur de la cellule hôte puis sa multiplication.

Le VRS infecte les cellules épithéliales des voies aériennes jusqu'aux alvéoles, causant une obstruction au niveau des bronchioles via l'inflammation, l'œdème, la nécrose des cellules épithéliales et l'augmentation de la production de mucus (1,2).

La contamination est interhumaine, favorisée par la mise en collectivité. Le virus se transmet soit directement par les sécrétions contaminées soit indirectement par les mains ou les objets contaminés. L'incubation dure 2 à 8 jours et l'élimination du virus se prolonge sur 3 à 7 jours (3).

II) La Bronchiolite

1. Définition

La bronchiolite aigue du nourrisson est un épisode aigu de gêne respiratoire survenant chez un enfant âgé de moins de 12 mois (4). Elle débute par une rhinite suivie d'une toux. Ensuite apparaissent des râles sibilants en cas d'atteinte bronchiolaire et ou des râles crépitants si l'atteinte est alvéolaire, accompagnés ou non de signes de lutte respiratoire. L'obstruction des voies aériennes à la fois endoluminale par les sécrétions et murale par

l'inflammation pariétale, entraîne un piégeage d'air et contribue au sifflement expiratoire audible (wheezing) (3).

Le virus le plus fréquemment responsable de bronchiolite est le VRS. D'autres virus peuvent être identifiés, notamment le métapneumovirus, les rhinovirus, les adénovirus, les virus influenzae, parainfluenzae et les bocavirus (2,5,6).

2. Critères de gravité et de vulnérabilité

Les critères déterminant la gravité d'une bronchiolite sont (4) :

- L'altération de l'état général
- La fréquence respiratoire $>60/\text{min}$ ou $<30/\text{min}$, la présence d'apnées, une respiration superficielle, la fréquence cardiaque $<80/\text{min}$ ou $>180/\text{min}$
- L'intensité des signes de détresse respiratoire
- La diminution des prises alimentaires $<50\%$ des prises habituelles
- Une $\text{SpO}_2 <92\%$ en air ambiant.

Il peut également y avoir des critères de vulnérabilité (4) :

- Un nourrisson prématuré de <2 mois d'âge corrigé
- La prématurité <36 semaines d'aménorrhée (SA)
- La présence de comorbidités : une cardiopathie congénitale avec shunt, une pathologie pulmonaire chronique dont la dysplasie bronchopulmonaire, un déficit immunitaire, une pathologie neuromusculaire, un polyhandicap
- Un contexte social ou économique défavorable, une incapacité de recours aux soins lors du retour à domicile

- Pour les prématurés <35 SA, le tabagisme pendant la grossesse, le tabagisme passif, la naissance durant la période épidémique, la présence d'une fratrie, le mode de garde en crèche, l'absence d'allaitement maternel
- Le tabagisme passif, qui augmente le risque de recours aux soins ou d'hospitalisation en réanimation.

3. Prise en charge de la bronchiolite

La prise en charge de la bronchiolite consistait essentiellement en un traitement symptomatique par les lavages de nez au sérum physiologique et le fractionnement alimentaire. Un traitement en ambulatoire pouvait être proposé pour les formes sans gravité.

En revanche, les nourrissons présentant un ou plusieurs critères de gravité ou de vulnérabilité devaient être hospitalisés afin de bénéficier éventuellement d'une oxygénothérapie voire d'une ventilation non invasive, d'une nutrition sur sonde nasogastrique ou d'une hydratation par voie intraveineuse. Les nourrissons présentant des apnées, un épuisement respiratoire avec une capnie >46-50 mmHg, un pH <7,34 ou une augmentation rapide des besoins en oxygène étaient systématiquement hospitalisés en unité de surveillance continue (USC) ou en réanimation (3,4).

4. Epidémiologie

Le VRS était une cause majeure d'infection des voies respiratoires inférieures chez les nourrissons (7). Il était la première cause d'hospitalisation et de décès d'infection des voies respiratoires chez les enfants avant l'âge d'un an (1,8). Environ 90% des enfants étaient infectés par le VRS avant l'âge de deux ans (2). Même si les enfants prématurés et les enfants atteints de pathologies cardiopulmonaires étaient les plus à risque de bronchiolite

sévère, la majorité des hospitalisations concernaient des nourrissons nés à terme, en bonne santé (8,9).

Le VRS causait chaque année une épidémie de bronchiolites, conduisant à de nombreuses consultations en médecine libérale, aux urgences et hospitalisations, dont 20% en unité de soins intensifs (USI) (10). Selon l'étude BRONCHIOPIC, qui répertoriait les hospitalisations des enfants de moins de 5 ans en lien avec une infection à VRS, de 2011 à 2018 en France, il y a eu en moyenne 50 878 hospitalisations par an pour infection à VRS dont 69% concernaient des nourrissons de moins de 1 an et 30% concernaient des nourrissons de moins de 3 mois (8). En résultait une pression croissante chaque hiver sur le système de soin en général notamment sur les services d'urgences et d'hospitalisation en pédiatrie (10–12).

Particulièrement l'année 2022-2023, durant la saison épidémique de début octobre 2022 à mi-janvier 2023, il y a eu 73 262 consultations aux urgences pour bronchiolite et 26 104 hospitalisations selon le réseau de surveillance OSCOUR en France (12).

5. Prévention de la bronchiolite à VRS

L'objectif de la prévention du VRS était de réduire l'incidence de la bronchiolite à VRS et de différer l'âge du premier épisode afin de diminuer les hospitalisations des nourrissons pour bronchiolite et de ce fait la pression hospitalière en période épidémique.

Des mesures générales pouvaient être mises en place et étaient préconisées depuis plusieurs années :

- L'éviction des facteurs favorisants : arrêt du tabagisme passif, mise en collectivité après 6 mois pour les enfants les plus à risque.

- L'information sur le mode de contamination et l'éducation aux désobstructions rhinopharyngées.
- L'apprentissage des règles d'hygiène simples : lavages des mains avant de s'occuper de l'enfant, port d'un masque par l'entourage en cas d'infection ORL.
- La décontamination quotidienne des objets et des surfaces en collectivité (3).

III) Le PALIVIZUMAB

Depuis 1999, il existait une immunisation passive contre le VRS via un anticorps, le PALIVIZUMAB. L'étude IMPact-RSV, avait montré une réduction de 55% du taux d'hospitalisation pour une bronchiolite à VRS chez les prématurés nés avant 35 SA âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie et chez les enfants de moins de 2 ans avec une dysplasie bronchopulmonaire (13). Ayant une demi-vie courte, il nécessitait d'être administré une fois par mois pendant toute la saison épidémique par injection intramusculaire à la dose de 15mg/kg.

En raison de son coût élevé, il était réservé aux nourrissons les plus fragiles et les plus à risque d'infection des voies respiratoires graves, c'est-à-dire les nouveau-nés prématurés ou les nourrissons atteints de pathologies cardio-pulmonaires (14).

IV) Le NIRSEVIMAB

1. Définition

Le NIRSEVIMAB est un anticorps monoclonal IgG1k, à demi-vie longue, neutralisant la protéine F de fusion du VRS (15). Il permet de conférer aux nourrissons une immunité passive durant toute la saison épidémique du VRS en une injection intra-musculaire unique,

à la dose de 50 mg pour les nourrissons de moins de 5 kg et 100 mg pour les nourrissons de plus de 5kg (16).

2. Efficacité

Les études pré-cliniques ont mis en évidence l'efficacité du Nirsevimab.

Un premier essai randomisé de phase 2b évaluait la tolérance et l'efficacité du Nirsevimab en comparaison à un placebo chez les nourrissons prématurés nés après 29 SA. Celui-ci montrait une diminution des infections à VRS traitées médicalement de 70,1% et une diminution des hospitalisations pour bronchiolite à VRS de 78,4% dans le groupe Nirsevimab dans les 150 jours suivant l'injection (17).

Ensuite, dans l'étude MELODY dont l'objectif principal était d'étudier l'efficacité du Nirsevimab sur les bronchiolites à VRS traitées médicalement dans les 150 jours suivant l'injection, les nourrissons nés après 35 SA étaient randomisés dans le groupe Nirsevimab ou le groupe placebo. Cette étude montrait une diminution des infections à VRS de 76,4% chez les enfants immunisés par le Nirsevimab et une diminution des hospitalisations de 76,8% (18,19).

Ces résultats étaient confirmés par l'étude HARMONIE, une étude randomisée en deux groupes, Nirsevimab contre absence d'intervention, qui incluait des nourrissons de moins de 12 mois, nés après 29 SA qui débutaient leur première saison hivernale. Son objectif principal était d'étudier l'efficacité du Nirsevimab sur les hospitalisations pour bronchiolite à VRS. Cette étude montrait une diminution de 83% des hospitalisations dues au VRS, une diminution de 76% de l'incidence des hospitalisations pour infection sévère à VRS et une diminution de 58% de l'incidence des hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures toutes causes dans le groupe immunisé par le Nirsevimab (20).

3. Tolérance

Les études pré-cliniques ne rapportaient aucun événement indésirable grave pouvant être en lien avec le Nirsevimab et pas de différence significative en termes de type et de fréquence d'évènement indésirable entre les nourrissons recevant le Nirsevimab et ceux recevant un placebo ou le Palivizumab. Les événements indésirables d'intérêt particulier incluaient : une hypersensibilité, une maladie du complexe immunitaire, une thrombocytopénie. Dans ces études, les événements indésirables étaient gradés selon la classification commune des événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0) (21).

Dans l'étude de phase 2b qui concernait les nourrissons nés entre 29 et 34+6 SA en bonne santé, la fréquence des événements indésirables graves était de 11,2% dans le groupe Nirsevimab et de 16,9% dans le groupe placebo. La majorité étaient de grade 1 ou 2 de sévérité. Des événements indésirables d'intérêt particulier étaient reportés chez 5 des 968 enfants recevant le Nirsevimab (0,5%) (trois nourrissons présentaient une éruption cutanée et un nourrisson présentait des pétéchies) et chez 3 des 479 enfants recevant le placebo (0,6%) (les trois nourrissons présentaient une éruption cutanée). Tous étaient de grade 1 de sévérité et aucun n'a pu être rapporté à l'injection de Nirsevimab (17).

Dans l'étude MEDLEY, qui comparait les événements indésirables chez des nouveau-nés prématurés ou porteurs d'une cardiopathie ou d'une pathologie pulmonaire ayant reçu soit le Nirsevimab, soit le Palivizumab, l'incidence des événements indésirables était similaire entre les deux groupes. La fréquence d'au moins un événement indésirable grave dans la population des nourrissons prématurés était de 5,3% dans le groupe Palivizumab et 6,9% dans le groupe Nirsevimab. Dans la population des nourrissons avec une pathologie pulmonaire ou une cardiopathie, la fréquence des événements indésirables graves était de 20% dans le groupe Palivizumab et 19,2% dans le groupe Nirsevimab. Aucun n'était rapporté

au traitement. Deux événements indésirables d'intérêt particulier étaient reportés, une thrombopénie induite par l'héparine chez un enfant avec une cardiopathie et un rash maculopapuleux, tous deux ayant reçu une injection de Nirsevimab (16).

Dans l'étude MELODY, des événements indésirables graves étaient reportés chez 125 des 1998 nourrissons (6.3%) recevant le Nirsevimab et chez 74 des 996 nourrissons (7.4%) recevant un placebo. Dans cette étude, un seul événement indésirable pouvant être en lien avec le Nirsevimab a été reporté, il s'agissait d'une éruption cutanée généralisée de grade 3 sans symptôme systémique 6 jours après l'injection, ayant disparu 20 jours après sans traitement particulier. Aucune réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité sévère n'était rapportée (18,19).

Dans l'étude HARMONIE, la majorité des événements indésirables reportés étaient de grade 1 ou 2 de sévérité. 86 enfants (2,1%) présentaient un événement indésirable en lien avec le traitement dans le groupe Nirsevimab. Quatre enfants présentaient un événement indésirable d'intérêt particulier : une réaction cutanée avec fièvre, une éruption maculopapuleuse, une dermatite allergique dans le groupe Nirsevimab et une allergie alimentaire chez un enfant dans le groupe placebo. Tous étaient considérés de grade 1 ou 2 de sévérité. Un nourrisson présentait un événement indésirable de grade 3 de sévérité à type de spasmes infantiles (Syndrome de West), 23 jours après l'injection du traitement. La relation de cause à effet ne pouvant être exclue, il était considéré comme en lien avec le Nirsevimab. Cependant l'incidence de cet événement était dans la limite des taux attendus pour un essai de cette taille (<0.1%) (20).

4. AMM et première campagne d'immunisation en France

Ce traitement préventif recevait une autorisation de mise sur le marché européenne le 31 octobre 2022 pour lequel la Haute Autorité de santé donnait un avis favorable au remboursement le 19 juillet 2023.

Le traitement était recommandé pour tous les enfants nés durant la saison épidémique ou âgés de moins de 6 mois débutant leur première saison épidémique à VRS ainsi que les enfants de moins de 2 ans à risque d'infection grave à VRS. La campagne nationale d'immunisation contre le VRS en France pour la saison épidémique 2023-2024 concernait donc tous les nouveau-nés et nourrissons nés depuis le 6 février 2023 (22,23). Elle était prise en charge financièrement par l'État.

L'immunisation par Nirsevimab était proposée à chaque nouveau-né dès le 15 septembre 2023 en maternité. Au total, 230 000 doses de Nirsevimab étaient mises à disposition par le gouvernement français à partir du 15 Septembre. Avec 62 000 naissances par mois en France, malgré la priorisation des doses pour les maternités, l'ensemble des doses était épuisé dès janvier 2024.

Des données d'efficacité et de tolérance du Nirsevimab chez le nourrisson étaient donc disponibles dans les essais précliniques rapportés. Cependant il ne s'agissait que de quatre essais, sur des populations triées par des critères d'inclusion stricts. Peu d'enfants inclus dans ces études étaient immunisés en maternité, la moitié de la population incluse étant âgée de moins de 3 mois (17–20). Enfin la mise à disposition d'un nombre limité de doses de Nirsevimab lors de cette première année de commercialisation et la vulnérabilité particulière des nouveau-nés et très jeunes nourrissons à l'infection à VRS a incité les sociétés savantes à privilégier une administration de ce traitement préventif en maternité. L'acceptabilité (traitée

dans un autre travail de thèse (24)) et la tolérance en vie réelle du Nirsevimab administré à la naissance n'étaient pas connues.

V) Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance en vie réelle du Nirsevimab dans les 30 jours suivant son administration. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer sa tolérance dans les 2 heures, 7 jours et 14 jours suivant son administration.

Matériels et Méthodes

I) Caractéristiques générales de l'étude SEASON-RSV

Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective, longitudinale, monocentrique, observationnelle, menée à la maternité Jeanne de Flandre, du CHU de Lille. Les inclusions avaient lieu du 18 septembre 2023 au 23 janvier 2024. Les inclusions dans l'étude étaient arrêtées quand il n'y avait plus de dose de Nirsevimab disponible à la maternité.

II) Ethique

L'étude était approuvée par un comité d'éthique indépendant (CPP Ile de France III, Paris France ; référence : 2023-A01890-45, datant du 14 Septembre 2023) (Annexe 1). L'étude était enregistrée par la Commission nationale de protection des données (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, Paris, France) (Annexe 2).

III) Critères d'inclusion et de non inclusion

L'étude était proposée à tous les nouveau-nés pris en charge à la maternité Jeanne de Flandre entre le 18 septembre 2023 et le 23 janvier 2024, que les parents aient accepté ou non le traitement préventif par NIRSEVIMAB.

Pour être en maternité, les nourrissons devaient avoir un âge gestationnel supérieur à 34 SA et/ou un poids supérieur à 1800g, et être en bonne santé. Les parents devaient disposer d'une protection sociale et d'un moyen de communication (téléphone ou e-mail) et au moins un parent devait bien comprendre le français pour permettre le suivi.

Les nouveau-nés ne pouvaient pas être inclus en cas de naissance en dehors de la période d'inclusion, de naissance sous x ou de placement pour raison sociale, de déficience intellectuelle des parents, de parents sous tutelle ou curatelle, de refus des parents de participer à l'étude, de barrière de la langue, d'absence de protection sociale des parents ou d'absence ce moyen de communication permettant le suivi.

Les patients étaient sortis de l'étude s'ils étaient perdus de vue ou en cas de refus de poursuivre leur participation à l'étude.

IV) Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la fréquence d'au moins un évènement indésirable grave dans les 30 jours suivant l'injection du traitement préventif par NIRSEVIMAB.

Les critères de jugement secondaires étaient la fréquence d'au moins un évènement indésirable à 2 heures, 7 jours, 14 jours et 30 jours de l'injection, la fréquence des évènements indésirables dans les 30 jours selon que la naissance était prématurée ou non, le sexe de l'enfant, le type d'alimentation et la description des différents évènements indésirables selon l'acceptation ou non du traitement préventif.

V) Définitions

Selon l'Article R1123-46 du Code de Santé Publique, un évènement indésirable rassemblait toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Un évènement ou effet indésirable grave rassemblait tout évènement ou effet indésirable qui entraînait la mort, mettait en danger la vie de la personne qui se prêtait à la recherche, nécessitait une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoquait une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduisait par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée (25).

Les évènements indésirables étaient gradés selon la terminologie commune des évènements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0)) (21).

Dans cette étude, les évènements indésirables considérés comme graves étaient les symptômes ayant entraîné une consultation aux urgences ou une hospitalisation.

VI) Déroulé de l'étude

L'immunisation passive par le NIRSEVIMAB contre le VRS était expliquée et proposée par les pédiatres de maternité ou les internes en pédiatrie aux parents de chaque enfant admis à la maternité de Jeanne de Flandre, CHU de Lille, du 18 septembre 2023 au 23 janvier 2024 lors du premier examen clinique après la naissance. Un document résumant les informations essentielles concernant la bronchiolite, le VRS et le NIRSEVIMAB était présenté puis mis dans le carnet de santé, à disposition des parents (Annexe 3). Les parents pouvaient réfléchir pendant tout le séjour en maternité et choisir d'immuniser ou non leur nouveau-né.

L'injection avait lieu après 24 heures de vie et avant la sortie, pendant une alimentation au sein ou au biberon. Une étiquette avec le numéro de lot du produit était collée dans le carnet de santé dans la catégorie « autres vaccinations » avec la date du jour et la signature du pédiatre pour la traçabilité.

La participation à l'étude SEASON-RSV était proposée par une autre personne du service, indépendamment de l'acceptation ou non du traitement préventif, lors de la sortie de maternité.

Les parents acceptant la participation à l'étude signaient un document de non-opposition et remplissaient un premier questionnaire en maternité (Annexe 4). Ce questionnaire comprenait des renseignements permettant le suivi, des questions d'ordre démographique, les antécédents familiaux ainsi que les raisons d'acceptation ou de refus du traitement préventif. Ils recevaient en maternité un numéro d'inclusion permettant d'anonymiser les données. Des QR-codes menant aux questionnaires de suivi à 2 heures/7 jours, 14 jours, et 30 jours de l'injection sur la plateforme Lime Survey étaient également remis à l'inclusion en maternité (Annexe 5). Un SMS de rappel était envoyé à J7, J14, J30 de l'injection avec un lien menant au questionnaire concerné et un rappel du numéro d'inclusion de l'enfant. Les participants n'ayant pas répondu aux différents questionnaires étaient contactés par téléphone et l'investigateur remplissait le questionnaire avec les parents par téléphone.

Une comparaison de la population incluse avec la population non incluse était effectuée sur la période de l'étude grâce aux données recueillies auprès du DIM concernant l'âge de la mère, sa parité et gestité, le terme de naissance, le poids de naissance et le mode d'alimentation (allaitement maternel ou lait artificiel).

VII) Données collectées

Les événements indésirables étudiés à 2 heures de l'injection comportaient :

- Des symptômes locaux : douleur, apparition d'un œdème local, rougeur, induration au point d'injection, modification de la couleur du membre ;

- Des symptômes généraux d'anaphylaxie : œdème du visage, gêne respiratoire, éruption cutanée, diarrhées ou vomissements ;

- La nécessité d'un avis médical urgent ou d'une prolongation d'hospitalisation.

Les données recueillies à J7, J14 et J30 de l'injection étaient :

- Des symptômes d'ordre généraux : constatation de pleurs inhabituels, de régurgitations, de coliques, de vomissements, d'une pâleur, d'un encombrement nasal, d'une toux, d'une fièvre, de mouvements anormaux, d'un malaise, d'une bronchiolite, d'une éruption cutanée, d'une mycose, d'une constipation, de diarrhées, de difficultés alimentaires, d'une gêne respiratoire ;

- Une consultation chez un médecin en ville, aux urgences ou une hospitalisation dans un service conventionnel, de soins intensifs ou de réanimation.

Ces événements indésirables étudiés étaient ceux retrouvés dans les études pré-cliniques de tolérance du NIRSEVIMAB (16–20).

VIII) Statistiques

Le calcul du nombre de patients à inclure s'est fait sur la proportion d'acceptation du traitement par les parents et non sur des objectifs de tolérance du traitement. En se basant sur une moyenne de 450 naissances par mois à la maternité du CHU de Lille, nous attendions environ 2250 naissances sur les 5 mois d'inclusion initialement prévus, de septembre à février. Supposant que 50% des parents seraient d'accord pour participer à l'étude, nous estimions inclure environ 1125 enfants dans l'étude.

Les variables qualitatives étaient décrites par les effectifs et pourcentages pour chaque modalité.

La comparaison du groupe Nirsevimab et du groupe contrôle concernant la fréquence des événements indésirables était réalisée avec des tests du Chi² ou de Fisher exact.

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

Les données étaient analysées avec le logiciel SAS (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et conduites au sein de l'unité statistique, évaluation économique et datamanagement (SEED) du CHU de Lille.

Résultats

I) Population

Sur les 1730 nouveau-nés admis à la maternité Jeanne de Flandre sur la période de l'étude, 466 parents de 477 nouveau-nés acceptaient de participer à l'étude (27,5%), dont 437 (91,6%) dans le groupe Nirsevimab et 40 (8,4%) dans le groupe contrôle. A J30 de l'injection, les parents de 270 (61,7%) nouveau-nés remplissaient le questionnaire dans le groupe Nirsevimab et 27 (67,5%) dans le groupe contrôle (Figure 1).

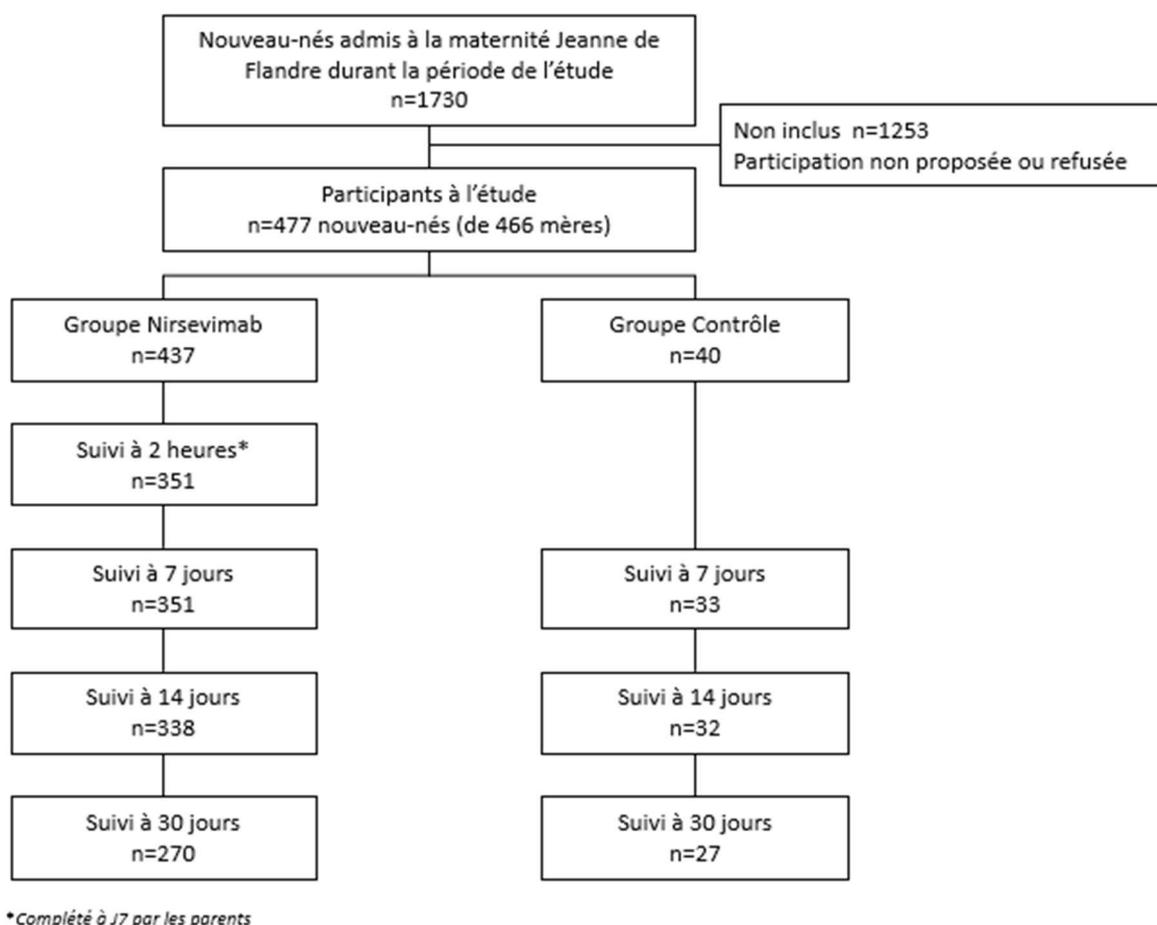


Figure 1 : Flow Chart des enfants inclus et suivis dans l'étude

Il n'y avait pas de différence significative concernant les caractéristiques des nouveau-nés à l'inclusion entre les deux groupes (Tableau 1).

Tableau 1 : Description de la population des enfants inclus (n=477)

Variables	Groupe contrôle	Groupe Nirsevimab	p*
	(n=40)	(n=437)	
Age de la mère, moyenne (SD)	30.0 (6.1)	31.2 (5.0)	0.02
Parité, moyenne (SD)	2.1 (1.2)	1.7 (0.9)	0.001
Gestité, moyenne (SD)	2.5 (1.4)	2.0 (1.2)	0.02
Statut marital : vit avec le partenaire, n (%)	39 (97.5)	421 (96.3)	1.00
Niveau d'éducation de la mère (baccalauréat ou plus), n (%)	19 (47.5)	283 (64.8)	0.03
Activité professionnelle de la mère, n (%)	26 (70.3)	339 (77.6)	0.07
Activité professionnelle du partenaire, n (%)	29 (78.4)	389 (89.0)	0.005
Grossesse spontanée	37 (92.5)	388 (88.8)	0.60
Naissance par césarienne	9 (22.5)	80 (18.3)	0.51
Grossesse unique	40 (100.0)	415 (95.0)	0.24
Présence du partenaire lors de la naissance	36 (90.0)	410 (93.8)	0.32
Partenaire présent lors de la 1ere nuit	23 (57.5)	311 (71.2)	0.07
Sexe masculin	19 (47.5)	239 (54.7)	0.38
Naissance prématurée	1 (2.5)	37 (8.5)	0.35
Poids de naissance < 2500 g	2 (5.0)	36 (8.2)	0.76
Allaitement maternel	22 (55.0)	287 (65.7)	0.18
APGAR à 5 min > 6	38 (95.0)	411 (94.1)	1.00
Transfert en unité de soins intensifs néonataux	2 (5.0)	9 (2.1)	0.23
Suivi par un médecin traitant ou un pédiatre	34 (85.0)	373 (85.4)	0.95
Présence d'autres enfants à domicile	32 (80.0)	238 (54.5)	0.002
Antécédent de tabagisme maternel	7 (17.5)	50 (11.4)	0.30
Tabagisme maternel durant la grossesse	6 (15.0)	40 (9.2)	0.26
Antécédent de tabagisme chez le partenaire	13 (32.5)	99 (22.7)	0.14
Antécédent d'allergie chez la mère	7 (17.5)	106 (24.3)	0.34
Antécédent d'allergie chez le partenaire	3 (7.5)	86 (19.7)	0.06
Antécédent d'allergie dans la fratrie	8 (20.0)	61 (14.0)	0.30
Antécédent de bronchiolite dans la famille	12 (30.0)	179 (41.0)	0.18
Connaissances anténatales concernant la bronchiolite	35 (87.5)	405 (92.7)	0.22
Connaissances anténatales concernant le Nirsevimab	13 (32.5)	240 (54.9)	0.007
Par un professionnel de santé	6 (15.0)	105 (24.0)	0.20
Par les médias ou les réseaux sociaux	6 (15.0)	134 (30.7)	0.04
Par la famille	3 (7.5)	50 (11.4)	0.79

*Test du Chi² ou test de Fisher exact

Selon les données recueillies auprès du DIM, les caractéristiques des nouveau-nés inclus ne différaient pas de celles des nouveau-nés non inclus. En revanche, les mères des nouveau-nés inclus et non inclus présentaient des différences significatives en termes de gestité, parité et choix d'allaitement maternel (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des mères et leurs nourrissons inclus et non inclus

Variables	Population incluse (n=477)	Population non incluse (n=1253)	p*
Age de la mère, moyenne [DS]	31.0 [5.1] (n=466*)	31.5 [5.5] (n=1203*)	0.10
Gestité, moyenne [DS]	2.1 [1.2] (n=477)	2.5 [1.7] (n=1057)	<0.001
Parité, moyenne [DS]	1.8 [0.9] (n=477)	2.0 [1.2] (n=1062)	<0.001
Prématurité, n (%)	38 sur 477 (8.0%)	73 sur 1253 (5.8%)	0.10
Poids <2500g, n (%)	38 sur 477 (8.0%)	83 sur 1253 (6.5%)	0.33
Allaitement maternel, n (%)	344 sur 477 (72.1%)	717 sur 1239 (57.9%)	<0.001

DS, déviation standard

**11 grossesses gémellaires dans la population incluse et*

***29 grossesses gémellaires et 21 données manquantes dans la population non incluse.*

II) Evènements indésirables graves

A deux heures de l'injection, aucun événement indésirable grave n'était rapporté, aucun nourrisson ne présentait une réaction nécessitant une consultation médicale (Tableau 3).

A J7, J14 et J30, il n'y avait pas de différence significative en termes de fréquence d'évènements indésirables graves entre les deux groupes (J7 n=9, 2.6% dans le groupe Nirsevimab, n=0 dans le groupe contrôle, p=1.00 ; J14, n= 7, 2.1% dans le groupe Nirsevimab, n= 3, 9.0% dans le groupe contrôle, p=0.18 ; J30 n=13, 4.8% dans le groupe Nirsevimab, n=2, 7.4% dans le groupe contrôle, p= 0.10). A J30, la fréquence cumulée des évènements indésirables graves n'était pas différente entre les deux groupes, (n=26, 9.4% dans le groupe Nirsevimab, n=3, 10.0% dans le groupe contrôle, p= 1.00) (Tableau 4).

III) Description des événements indésirables

La plupart des événements indésirables recensés étaient de grade 1 ou 2 de sévérité.

A deux heures de l'injection, les plus fréquents étaient la douleur (n=12, 3,4%) et un érythème au point d'injection (n=6, 1,7%). (Tableau 3).

Tableau 3. Tolérance du Nirsevimab dans les 2 heures après injection (n=351)*.

Evènements indésirables	N	(%)
Au moins 1 évènement indésirable**	21	(6.0)
Evènement indésirable grave	0	(0)
Nourrisson examiné par un médecin pour un évènement indésirable	0	(0)
Evènements indésirables systémiques	6	(1.7)
<i>Aucun</i>	347	(98.9)
<i>Diarrhée</i>	2	(0.6)
<i>Respiration anormale</i>	2	(0.6)
<i>Eruption cutanée</i>	1	(0.3)
<i>Autre évènement indésirable systémique***</i>	1	(0.3)
<i>Œdème du visage</i>	0	(0)
<i>Vomissement</i>	0	(0)
Evènements indésirables locaux	20	(5.7)
<i>Aucun</i>	334	(95.2)
<i>Douleur</i>	12	(3.4)
<i>Rougeur au point d'injection</i>	6	(1.7)
<i>Induration au point d'injection</i>	1	(0.3)
<i>Œdème local</i>	0	(0)
<i>Modification de la couleur du membre</i>	0	(0)
<i>Autres évènements indésirables locaux***</i>	1	(0.3)

* complété à J7 par les parents

** nombre de nourrissons concernés. Un nourrisson peu avoir présenté un ou plusieurs évènements indésirables.

*** la case était cochée mais les parents n'ont pas donné de détail.

A 7 jours, de l'injection, il n'y avait pas de différence significative en termes de fréquence et de type d'évènements indésirables entre les deux groupes (n=173, 49.3% dans le groupe Nirsevimab ; n=18, 54.5% dans le groupe contrôle, p=0.56). Les événements indésirables

les plus fréquemment rapportés étaient des régurgitations (n=102, 29.1% dans le groupe Nirsevimab ; n=12, 36.4% dans le groupe contrôle, p=0.38), des coliques (n=59, 16.8% dans le groupe Nirsevimab ; n=6, 18.2% dans le groupe contrôle, p=0.81), le nez encombré et de la toux (n=40, 11.4% dans le groupe Nirsevimab ; n=1, 3.0% dans le groupe contrôle, p=0.23).

Cinq enfants consultaient aux urgences. Tous appartenait au groupe Nirsevimab (1.4%). Les motifs de consultation étaient une respiration anormale (n=2), un nez encombré (n=3), des difficultés alimentaires (n=1). Certains nourrissons consultaient pour plusieurs motifs.

Quatre nourrissons étaient hospitalisés. Tous avaient reçu le Nirsevimab. Les motifs d'hospitalisation étaient un malaise avec pâleur et respiration anormale (n=1), des difficultés alimentaires (n=2), une bronchiolite (n=1), des coliques (n=2), des régurgitations (n=2), de la constipation (n=1). Certains nourrissons étaient hospitalisés pour plusieurs motifs.

A 14 jours de l'injection, il n'y avait pas de différence significative en termes de fréquence et de type d'événement indésirable entre les deux groupes (n=192, 56.8% dans le groupe Nirsevimab ; n=20, 62.5% dans le groupe contrôle, p=0.53). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les régurgitations (n=94, 27.8% dans le groupe Nirsevimab ; n=8, 25.0% dans le groupe contrôle, p=0.73), les coliques (n=85, 25.1% dans le groupe Nirsevimab ; n=13, 40.6% dans le groupe contrôle, p=0.06), le nez encombré (n=51, 15.1% dans le groupe Nirsevimab ; n=4, 12.5% dans le groupe contrôle, p=1.00), une éruption cutanée (n=42, 12.4% dans le groupe Nirsevimab ; n=4, 12.5% dans le groupe contrôle, p=1.00).

Trois nourrissons présentaient une bronchiolite entre J7 et J14 de l'injection : deux dans le groupe Nirsevimab (0.6%) et un dans le groupe contrôle (3.1%). Dans le groupe

Nirsevimab, l'un consultait son médecin traitant et bénéficiait d'un traitement ambulatoire, le second était hospitalisé pour difficultés alimentaires dans le cadre de sa bronchiolite. Le 3e, qui n'avait pas reçu le Nirsevimab, présentait des signes de détresse respiratoire, de la toux, un encombrement nasal et était hospitalisé.

Quatre nourrissons consultaient aux urgences : trois dans le groupe Nirsevimab (0.9%) et un dans le groupe contrôle (3.1%). Les motifs de consultation aux urgences étaient des coliques (n=3), un encombrement nasal (n=3), une rhinorrhée (n=2), de la fièvre (n=1), des difficultés alimentaires (n=1), des pleurs (n=1), des vomissements (n=1), des troubles du transit (n=1), des régurgitations (n=1), de la constipation (n=1). Certains enfants consultaient pour plusieurs motifs.

Quatre nourrissons étaient hospitalisés : trois dans le groupe Nirsevimab (0.9%) et un dans le groupe contrôle (3.1%). Les motifs d'hospitalisation étaient un encombrement nasal (n=4), une rhinorrhée (n=2), des difficultés alimentaires (n=2), des régurgitations (n=2), une éruption cutanée (n=2), une bronchiolite (n=1), des mouvements anormaux (n=1), de la toux (n=1), une gêne respiratoire (n=1), des vomissements (n=1), de la fièvre (n=1). Certains enfants étaient hospitalisés pour plusieurs motifs.

A 30 jours de l'injection, il n'y avait pas de différence significative en termes de fréquence d'événements indésirables entre les deux groupes (n=155, 57.4% dans le groupe Nirsevimab, n=11, 40.7% dans le groupe contrôle, p=0.10). Le seul événement indésirable pour lequel une différence significative était observée était la présence de régurgitations à J30, plus fréquemment rapportée dans le groupe Nirsevimab que dans le groupe contrôle (n=84, 31.1% dans le groupe Nirsevimab, n=2, 7.4% dans le groupe contrôle, p=0.01). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les régurgitations, les coliques (n=86, 31.9% dans le groupe Nirsevimab, n=4, 14.8% dans le groupe contrôle,

p=0.08), le nez encombré (n=47, 17.4% dans le groupe Nirsevimab, n=4, 14.8% dans le groupe contrôle, p=1.00).

Quatre nourrissons présentaient une bronchiolite entre J14 et J30 de l'injection : trois dans le groupe Nirsevimab (1.2%) et un dans le groupe contrôle (3.7%). Concernant le nourrisson n'ayant pas reçu le Nirsevimab, la PCR à la recherche de virus respiratoires était positive pour le VRS. Il consultait pour une rhinorrhée, des signes de détresse respiratoire, de la toux et des difficultés alimentaires. Il était hospitalisé en USI et nécessitait la mise en place d'une oxygénothérapie et d'une sonde nasogastrique pour l'alimentation. Concernant les trois nourrissons ayant reçu le Nirsevimab, pour l'un d'entre eux, la PCR à la recherche des virus respiratoires était négative pour le VRS, et positive à Enterovirus-Rhinovirus et *Mycoplasma pneumoniae*. Il consultait pour des signes de détresse respiratoire, de la fièvre et de la toux. Il était hospitalisé dans un service de pédiatrie conventionnel et ne nécessitait ni oxygène, ni support alimentaire. Les deux autres nourrissons ayant reçu le Nirsevimab ne consultaient pas de professionnel de santé et n'étaient pas testés virologiquement ni hospitalisés.

Dix nourrissons consultaient aux urgences : neuf dans le groupe Nirsevimab (3.3%) et un dans le groupe contrôle (3.7%), p=1.00. Les motifs de consultation étaient un encombrement nasal (n=7), de la toux (n=6), une rhinorrhée (n=5), des régurgitations (n=4), de la fièvre (n=3), des coliques (n=3), des difficultés alimentaires (n=2), des vomissements (n=2), des diarrhées (n=2), une bronchiolite (n=2), de la constipation (n=1), des troubles du transit (n=1), des pleurs (n=1). Certains nourrissons consultaient pour plusieurs motifs.

Quatre nourrissons du groupe Nirsevimab étaient hospitalisés dans un service conventionnel (1.5%). Les motifs d'hospitalisation étaient un encombrement nasal (n=2), une rhinorrhée (n=1), de la fièvre (n=1), de la toux (n=1), des difficultés alimentaires (n=1), des

réurgitations (n=1), de la constipation (n=1). Certains nourrissons étaient hospitalisés pour plusieurs motifs. (Tableau 4).

Tableau 4. Analyse comparative des évènements indésirables dans le groupe Nirsevimab et dans le groupe contrôle à J7, 14 et 30 de son administration.

Els	Jour 7			Jour 14			Jour 30		
	Groupe Nirsevimab	Groupe Contrôle	p	Groupe Nirsevimab	Groupe Contrôle	p	Groupe Nirsevimab	Groupe Contrôle	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Tous les Els	173 (49.3)	18 (54.5)	0.56	192 (56.8)	20 (62.5)	0.53	155 (57.4)	11 (40.7)	0.10
Els graves	9 (2.6)	0 (0.0)	1.00	7 (2.1)	3 (9.0)	0.18	13 (4.8)	2 (7.4)	0.63
Els cumulés	185 (52.7)	18 (54.5)	0.84	262 (73.3)	24 (72.7)	0.93	295 (84.3)	24 (75.0)	0.18
Els graves cumulés	9 (2.6)	0 (0.0)	1.00	15 (4.4)	2 (6.5)	0.64	26 (9.4)	3 (10.0)	1.00
Pleurs	11 (3.1)	3 (9.1)	0.10	19 (5.6)	2 (6.3)	0.70	14 (5.2)	2 (7.4)	0.65
Réurgitations	102 (29.1)	12 (36.4)	0.38	94 (27.8)	8 (25.0)	0.73	84 (31.1)	2 (7.4)	0.01
Coliques	59 (16.8)	6 (18.2)	0.81	85 (25.1)	13 (40.6)	0.06	86 (31.9)	4 (14.8)	0.08
Vomissements	7 (2.0)	2 (6.1)	0.18	7 (2.1)	0 (0.0)	/	4 (1.5)	0 (0.0)	/
Anémie	1 (0.3)	1 (3.0)	/	1 (0.3)	0 (0.0)	/	0 (0.0)	0 (0.0)	/
Rhinorrhée	NA	NA	/	11 (3.6)	3 (9.4)	0.11	24 (8.9)	3 (11.1)	0.72
Encombrement nasal	40 (11.4)	1 (3.0)	0.23	51 (15.1)	4 (12.5)	1.00	47 (17.4)	4 (14.8)	1.00
Toux	40 (11.4)	1 (3.0)	0.23	15 (4.4)	3 (9.4)	0.20	25 (9.3)	2 (7.4)	1.00
Fièvre	0 (0.0)	0 (0.0)	/	3 (0.9)	0 (0.0)	/	5 (1.5)	0 (0.0)	/
Otite moyenne aigue	NA	NA	/	0 (0.0)	0 (0.0)	/	1 (0.3)	0 (0.0)	/
Crise d'épilepsie/malaise	1 (0.3)	1 (3.0)	/	2 (0.6)	0 (0.0)	/	1 (0.4)	0 (0.0)	/
Bronchiolite	1 (0.3)	0 (0.0)	/	2 (0.6)	1 (3.1)	/	3 (1.2)	1 (3.7)	/
Eruption cutanée & mycose*	16 (4.6)	4 (12.1)	0.08	42 (12.4)	4 (12.5)	1.00	20 (11.1)	2 (7.4)	0.75
Constipation	27 (7.7)	6 (18.2)	0.05	31 (9.2)	5 (15.6)	0.22	19 (7.0)	2 (7.6)	1.00
Diarrhée	NA	NA	/	11 (3.3)	0 (0.0)	0.61	5 (1.9)	1 (3.7)	/
Difficultés alimentaires	8 (2.3)	0 (0.0)	1.00	4 (1.2)	1 (3.1)	/	8 (3.0)	1 (3.7)	0.58
Respiration anormale	5 (1.4)	0 (0.0)	/	8 (2.4)	2 (6.3)	0.21	14 (5.2)	0 (0.0)	0.62
Autre**	1 (0.3)	0 (0.0)	/	11 (3.3)	0 (0.0)	0.61	6 (2.2)	2 (7.4)	0.16
Consultation avec un médecin	26 (7.4)	7 (21.2)	0.02	50 (14.8)	7 (21.9)	0.30	41 (15.2)	4 (14.8)	1.00
Consultation aux urgences	5 (1.4)	0 (0.0)	/	3 (0.9)	1 (3.1)	/	9 (3.3)	1 (3.7)	1.00
Hospitalisation	4 (1.1)	0 (0.0)	/	3 (0.9)	1 (3.1)	/	4 (1.5)	0 (0.0)	/
Hospitalisation un USI	NA	NA	/	NA	NA	/	0 (0.0)	1 (3.7)	/

El, évènement indésirable ; USI, unité de soins intensifs ; NA, Non accessible

*Les éruptions cutanées étaient de l'acné du nourrisson (n= 40), des érythèmes fessiers (n=3), ou des éruptions cutanées non spécifiques

**autres : conjonctivites (n=7), COVID (n=1), ou non spécifié (n=12)

IV) Tolérance à 30 jours selon la prématurité, le poids de naissance, le sexe, le mode d'alimentation, le terrain atopique familial.

Il n'y avait pas de différence significative de tolérance du Nirsevimab selon la prématurité, le poids de naissance, le sexe ou la présence ou non d'un terrain atopique familial. Dans le groupe Nirsevimab, il y avait moins d'événements indésirables graves chez les nourrissons allaités que chez les nourrissons alimentés par un lait artificiel (OR 0,36 ; [0,16-0,82]). (Tableau 5)

Tableau 5. Evénements indésirables dans les 30 jours selon la prématurité, le poids de naissance, le sexe, la modalité d'alimentation et les antécédents familiaux d'allergie. (437 injections de Nirsevimab).

Variables	Au moins 1 EI dans les 30 jours (n=295)	OR	95% CI	p*	Au moins 1 EIG dans les 30 jours (n=26)	OR	95% CI	p*
Naissance prématurée, n (%)	25 (86.2)	1.18	0.38-4.86	1.00	4 (17.4)	2.21	0.50-7.52	0.25
Naissance à terme, n (%)	270 (84.1)				22 (8.7)			
Poids de naissance < 2500 g, n (%)	24 (89.3)	1.53	0.44-8.24	0.78	3 (14.3)	1.79	0.31-6.90	0.42
Poids de naissance ≥ 2500 g, n (%)	271 (84.4)				23 (8.9)			
Sexe masculin, n (%)	134 (83.8)	0.93	0.52-1.65	0.80	11 (8.9)	0.91	0.40-2.06	0.82
Sexe féminin, n (%)	161 (84.7)				15 (9.7)			
Allaitement maternel, n (%)	215 (84.0)	0.92	0.47-1.77	0.80	14 (6.8)	0.36	0.16-0.82	0.01
Alimentation artificielle, n (%)	80 (85.1)				12 (16.9)			
Antécédents familiaux d'allergie, n (%)	113 (81.9)	0.75	0.42-1.33	0.32	13 (11.7)	1.56	0.69-3.51	0.28
Pas d'antécédent familial d'allergie, n (%)	182 (85.8)				13 (7.8)			

*Test du Chi² ou test de Fisher exact

Discussion

I) Conclusion de l'étude

Dans cette étude, l'injection de Nirsevimab était très bien tolérée par les nouveau-nés. Aucun événement indésirable grave n'était reporté dans les 2 heures suivant l'injection. Il n'y avait pas de différence significative en termes de type et de fréquence d'évènements indésirables reportés à J7, J14 et J30 entre le groupe contrôle et le groupe Nirsevimab en dehors d'une fréquence de régurgitations plus élevée dans le groupe Nirsevimab à J30. Aucun des événements indésirables graves rapporté à J7, J14 et J30 ne semblait en lien avec l'injection de Nirsevimab.

II) Comparaison aux études pré-cliniques et ayant suivi la mise sur le marché

Ces résultats sont similaires à ceux des études précliniques. En effet, les taux d'évènements indésirables graves dans le groupe Nirsevimab (9,4%) et dans le groupe contrôle (10,3%) de notre étude sont comparables à ceux des études pré-cliniques chez les nourrissons à terme ou prématurés légers en bonne santé (6,3% dans le groupe Nirsevimab, 7,4% dans le groupe contrôle dans l'étude MELODY) (18,19) et chez les enfants prématurés (11,2% dans le groupe Nirsevimab et 16,9% dans le groupe contrôle dans l'étude de phase 2b) (17).

Les taux d'évènements indésirables graves observés dans l'étude HARMONIE (2,2% dans le groupe Nirsevimab et 1,7% dans le groupe sans injection) semblent inférieurs à ceux observés dans notre étude (20). Cependant, la période d'inclusion de l'étude HARMONIE était différente de celle de notre étude avec des inclusions débutant en août et non mi-septembre et s'étendant jusque février, pouvant contribuer à un taux d'évènements

indésirables plus bas en raison de la moindre présence de viroses intercurrentes en dehors de la saison épidémique.

De plus, la population incluse dans l'étude HARMONIE était plus âgée que dans notre étude avec une moyenne d'âge à l'injection du Nirsevimab de 4,5 mois versus 3,4 jours dans notre étude. L'étude HARMONIE comportait seulement 23% de nourrissons âgés de moins d'un mois alors que les nourrissons dans notre étude recevaient le traitement dans les premiers jours de vie, avant la sortie de maternité. Les patients de notre étude étaient, de par leur très jeune âge, plus fragiles et susceptibles de présenter plus d'évènements intercurrents amenant les parents à consulter en libéral ou aux urgences voire nécessitant une surveillance en hospitalisation. Ceci pourrait aussi expliquer nos taux d'évènements indésirables graves dans nos deux groupes supérieurs à ceux de l'étude HARMONIE.

Dans l'étude MEDLEY, concernant les nourrissons prématurés, les taux d'évènements indésirables graves étaient similaires à ceux de notre étude (5,3% dans le groupe placebo et 6,9% dans le groupe Nirsevimab). Ils étaient en revanche nettement supérieurs dans le sous-groupe des enfants atteints de pathologies cardio-pulmonaires, (20,4% dans le groupe placebo et 19,2% dans le groupe Nirsevimab), probablement en lien avec la fragilité de ces enfants due à leur terrain entraînant plus de consultations médicales et d'hospitalisations (16).

L'incidence des évènements indésirables semblait haute dans notre étude : au moins un évènement indésirable était rapporté à J30 pour 85,8% des nourrissons dans le groupe Nirsevimab et 73,3% dans le groupe contrôle. Ce taux était cependant attendu compte tenu du design de l'étude avec suivi longitudinal des patients leur demandant de déclarer tout évènement. Il s'agissait cependant de symptômes fréquents en période néonatale comme les régurgitations, les coliques. Aucun n'a pu être rapporté au traitement reçu. Ces résultats

étaient également similaires à ceux des études pré-cliniques : dans l'étude de phase 2b, 86,2% dans le groupe Nirsevimab et 86,8% dans le groupe placebo présentaient au moins un événement indésirable chez les nourrissons prématurés (17) ; dans l'étude MELODY, 83,7% dans le groupe Nirsevimab et 81,8% dans le groupe placebo présentaient au moins un événement indésirable chez les nourrissons nés à terme (18,19) ; dans l'étude HARMONIE, 36,8% dans le groupe Nirsevimab et 33% dans le groupe sans injection présentaient au moins 1 événement indésirable (20) ; dans l'étude MEDLEY, concernant les nourrissons prématurés, 66% dans le groupe Nirsevimab et 65% dans le groupe sans injection présentaient au moins un événement indésirable, et concernant les nourrissons avec une pathologie cardiopulmonaire, 71,2% dans le groupe Nirsevimab et 73,2% dans le groupe placebo présentaient au moins un événement indésirable (16).

Les taux d'événements indésirables plus bas rapportés dans l'étude HARMONIE étaient probablement en lien avec les mêmes raisons que celles citées ci-dessus.

Les événements indésirables les plus fréquemment retrouvés dans ces études étaient la constipation, un reflux gastro-œsophagien, de la fièvre, une rhinopharyngite, une bronchiolite, des diarrhées, un érythème fessier qui sont des symptômes courants chez les nourrissons.

Nos résultats étaient confortés par les autres études menées en vie réelle après la mise sur le marché du Nirsevimab. En Galice, sur les 9408 doses de Nirsevimab administrées, sans suivi individuel des potentiels événements secondaires au traitement, 5 (0.05%) événements indésirables étaient recensés au système de pharmacovigilance, dont 3 (0.03%) considérés comme sévères. Aucun n'était considéré en lien avec le traitement (26). Dans une autre étude réalisée dans la région de Navarre, sur les 1083 doses de Nirsevimab administrées dans les 7 jours suivant la naissance, aucun événement indésirable n'était

rapporté (27). De même pour une troisième étude réalisée au Luxembourg, sur les 1277 doses administrées, aucun événement indésirable n'était rapporté (28).

Les données de pharmacovigilance française de la première campagne d'immunisation rapportaient 198 événements sur les 244 495 doses délivrées en ville et en maternité. Dans 74,7% des cas, il s'agissait d'une déclaration en pharmacovigilance pour moindre efficacité ou inefficacité du Nirsevimab avec apparition d'une bronchiolite à VRS malgré l'immunisation. Aucun événement indésirable grave n'a été directement rapporté au traitement reçu (29).

III) Forces et limites

Il s'agissait d'une étude de vraie vie, prospective, longitudinale, avec un recrutement consécutif et un nombre de patients important. Les patients dans le groupe Nirsevimab recevaient l'injection dans les premiers jours de vie, de façon bien plus précoce que dans les études pré-cliniques (âge moyen de 3 mois) ayant étudié la tolérance. De plus le suivi des patients était prolongé jusqu'à J30. Il était régulier et réalisé avec une méthodologie fiable avec un questionnaire complété soit par les parents directement sur une plateforme sécurisée soit par des professionnels de santé (4 internes de pédiatrie et 1 attachée à la recherche clinique) qui appelaient les parents dans la semaine suivant la date à laquelle le questionnaire devait être complété afin de limiter le biais de mémorisation.

A notre connaissance, il existait peu d'études décrivant spécifiquement la tolérance du Nirsevimab en vie réelle avec une injection réalisée chez des très jeunes nouveau-nés.

La principale limite de cette étude était son caractère monocentrique. Les résultats étaient toutefois en accord avec les autres études réalisées en France et en Europe comme précisé ci-dessus.

Le nombre déséquilibré de patients entre les deux groupes avec un ratio de 10 (groupe Nirsevimab) pour 1 (groupe contrôle), en raison du taux d'acceptation important du Nirsevimab dans cette étude (92%) pourrait constituer un biais. Cependant, les caractéristiques initiales des deux populations étaient similaires.

Le nombre de patients inclus était inférieur au nombre attendu principalement en raison de la disponibilité limitée du traitement préventif. En effet, 1 067 doses étaient disponibles à la maternité du CHU de Lille sur la période d'étude pour 1 730 naissances sur la période d'étude. Ainsi, la période d'inclusion était raccourcie d'un mois et s'est arrêtée prématurément en janvier 2024 au lieu de février 2024 comme prévu initialement en raison de l'absence de dose disponible de Nirsevimab. Enfin, moins de parents qu'attendu ont été sollicité ou ont accepté de participer à l'étude (28%, contre 50% attendus).

Cependant, les enfants inclus dans l'étude semblaient représentatifs des enfants nés à Lille sur la même période. La comparaison de la population incluse avec la population non incluse sur la période de l'étude concernant l'âge de la mère, le terme de naissance et le poids de naissance, ne montrait pas de différence significative.

Enfin, malgré les SMS de rappel envoyés aux parents et les appels téléphoniques, le nombre de perdus de vue augmentait au fil du suivi. A J30, le taux de réponse était de 60% mais le ratio de 10 :1 entre le groupe Nirsevimab et le groupe contrôle était conservé.

IV) Perspectives

1. Efficacité en vie réelle

Comme dans les études pré-cliniques, depuis l'obtention de son autorisation de mise sur le marché, d'autres études ont montré l'efficacité en vie réelle du Nirsevimab.

En Galice, une étude a montré une diminution des hospitalisations pour bronchiolite à VRS de 82% et une diminution des hospitalisations pour bronchiolite sévère à VRS nécessitant de l'oxygène de 86,9% lors de la saison 2023-2024 (26).

De même, une étude menée dans la région de Navarre montrait une efficacité du Nirsevimab de 88,7% sur la réduction des hospitalisations pour infection respiratoire à VRS (27).

Une étude menée au Luxembourg confortait ces résultats avec une diminution des hospitalisations pour infection à VRS de 69% chez les nourrissons de moins de 6 mois par rapport à la saison 2022-2023 et une augmentation de la moyenne d'âge des enfants hospitalisés passant de 7,8 mois pour l'année 2022-2023 à 14,4 mois pour la saison 2023-2024 (28).

En France, une étude cas-témoin montrait une efficacité du Nirsevimab de 83% sur les hospitalisations pour bronchiolite à VRS entre octobre et décembre 2023 (30). Une 2^e étude cas-témoin retrouvait une efficacité de 75,9% du Nirsevimab sur les bronchiolites à VRS hospitalisées entre septembre 2023 et janvier 2024 (31).

Aux Etats-Unis, une étude réalisée entre octobre 2023 et février 2024 montrait une efficacité de 90% du Nirsevimab sur les hospitalisations pour infection respiratoire à VRS (32).

L'intensité de l'épidémie de bronchiolite l'hiver 2022-2023, très médiatisée, était certainement la cause de l'acceptation importante du traitement par les parents des nouveau-nés, dans notre étude (92%) mais aussi en France et en Europe (92% dans l'étude menée dans la région de Navarre en Espagne, 84% dans l'étude menée au Luxembourg (24,27,28)).

Grâce à cette protection massive, l'épidémie 2023-2024 a été nettement moins importante et le système de santé moins saturé. Selon le réseau de surveillance OSCOUR,

l'épidémie de bronchiolite durant l'hiver 2023-2024 était comparable à celles datant d'avant l'émergence de la COVID-19 et nettement inférieure à celle de la saison 2022-2023 (33).

Deux études menées par l'institut Pasteur et Santé publique France montraient l'efficacité en vie réelle du Nirsevimab et son impact sur la saison 2023-2024 avec une diminution du nombre de nourrissons hospitalisés en réanimation pour bronchiolite à VRS estimée entre 76 et 81% et 5800 hospitalisations après passage aux urgences évitées grâce à l'injection de Nirsevimab (29).

Il serait intéressant de suivre l'acceptabilité de ce traitement lors de la prochaine saison. L'excellente tolérance du Nirsevimab devrait être un argument de promotion de ce traitement préventif efficace malgré des épidémies moins fortes et moins médiatisées.

Dans une autre partie de cette étude menée à la maternité du CHU de Lille portant sur l'acceptabilité de ce traitement préventif, un des arguments des parents refusant le Nirsevimab était le manque de recul de ce nouveau traitement. Les données de tolérance en vie réelle comme rapportées ici constitueront un argument de poids pour rassurer les parents hésitants à immuniser leur enfant (24).

Enfin, la diminution du nombre d'infection des voies respiratoires inférieures à VRS des nourrissons immunisés lors de leur première saison à VRS pourrait faire craindre une recrudescence des cas d'infection à VRS chez ces enfants lors de leur deuxième saison de VRS et ainsi être pourvoyeur d'asthme du nourrisson. Cependant, les enfants de l'étude MELODY étaient suivis jusqu'à leur deuxième saison épidémique de VRS et n'ont pas présenté plus d'infections respiratoires ni d'infections respiratoires plus sévères que les enfants n'ayant pas reçu le traitement préventif (34). Les nourrissons de la cohorte lilloise étaient suivis sur leur deuxième année de vie pour voir l'existence ou non d'un rebond en

deuxième saison de circulation du VRS. D'autres études seront nécessaires pour préciser les enjeux à long terme de ce nouveau traitement préventif.

2. Vaccination pendant la grossesse

Un vaccin anti VRS réalisable chez la femme enceinte entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée était développé et mis sur le marché le 6 juin 2024, l'Abrysvo (RSVpreF).

Il s'agissait d'un vaccin bivalent, recombinant, agissant sur la glycoprotéine F de préfusion du VRS.

Il permettait la production d'anticorps anti-VRS par la femme enceinte et le passage de ceux-ci par voie transplacentaire afin d'immuniser l'enfant dès la naissance si cette dernière avait lieu au moins 14 jours après la vaccination.

Dans les études pré-cliniques, l'efficacité du vaccin Abrysvo était similaire à celle du Nirsevimab, 81,8% d'efficacité sur les hospitalisations pour infection sévère des voies respiratoires inférieures à VRS dans les 90 jours suivant la naissance et 69,4% d'efficacité dans les 180 jours après la naissance. Son profil de tolérance était également satisfaisant : les événements indésirables recensés dans les études pré-cliniques étaient similaires entre le groupe ayant reçu le vaccin et le groupe ayant reçu un placebo : 13,8 % d'événements indésirables chez les femmes enceintes ayant reçu le vaccin contre 13,1% chez celles ayant reçu le placebo. Il en était de même pour les nourrissons avec 37,2% d'événements indésirables chez les nourrissons de mère vaccinées contre 34,5% chez les nourrissons de mères ayant reçu un placebo. Les événements indésirables étaient en majorité de gravité légère à modérée (35).

Selon les recommandations de la HAS, les parents choisissaient entre la vaccination de la femme enceinte ou l'immunisation du nourrisson à la naissance. Si la vaccination de la femme enceinte avait lieu moins de 14 jours avant la naissance, il était recommandé de réaliser l'immunisation du nourrisson à la naissance en rattrapage. Il était recommandé de réaliser une immunisation par le Nirsevimab en cas d'immunodépression maternelle (36).

L'arrivée sur le marché de ce nouveau vaccin destiné aux femmes enceintes pourrait être préféré des parents car il évite une injection intra musculaire aux nourrissons. Il pourrait être intéressant d'étudier les préférences des parents et les raisons justifiant leur choix.

3. Apparition de résistances

Le risque de mutation des souches de VRS existait, avec un risque de développer des résistances, en lien avec la pression de sélection exercée par l'injection d'anticorps. Les souches de VRS résistantes au Palivizumab étaient rares jusque-là. Mais celui-ci n'était administré qu'à une faible proportion de nourrissons (37,38). Cependant, avec l'extension de l'utilisation du Nirsevimab, le taux de souches résistantes pourrait s'accroître et entraîner une diminution d'efficacité de ce traitement préventif dans les années à venir. Un suivi de l'épidémiologie est donc nécessaire.

Conclusion

Le Nirsevimab, anticorps monoclonal de longue durée d'action contre le VRS, était très bien toléré par les nouveau-nés ayant reçu l'injection avant la sortie de maternité à l'hôpital Jeanne de Flandre du CHU de Lille. Très bien accepté par les parents, il a permis de réduire l'épidémie 2023-2024 ayant suivi sa mise sur le marché. D'autres études sont nécessaires afin d'améliorer encore la stratégie d'immunisation des nouveau-nés et des nourrissons avec cet anticorps monoclonal, considérant la disponibilité récente d'une vaccination maternelle contre le VRS pendant la grossesse et l'émergence potentielle de souches de VRS résistantes au traitement à surveiller.

Bibliographie

1. Munro APS, Martínón-Torres F, Drysdale SB, Faust SN. The disease burden of respiratory syncytial virus in Infants. *Curr Opin Infect Dis.* oct 2023;36(5):379-84.
2. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics.* 1 oct 2006;118(4):1774-93.
3. CHAPITRE 56 - Item 154 – Bronchiolite aiguë du nourrisson | Collège nationale des pédiatres universitaires - www.pedia-univ.fr. Disponible sur: <https://www.pedia-univ.fr/deuxieme-cycle/referentiel/pneumologie-cardiologie/bronchiolite-aigue-du-nourrisson>
4. [hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf
5. Luz Garcia-Garcia M, Calvo Rey C, del Rosal Rabes T. Pediatric Asthma and Viral Infection. *Arch Bronconeumol.* mai 2016;52(5):269-73.
6. Huguenin A, Moutte L, Renois F, Leveque N, Talmud D, Abely M, et al. Broad respiratory virus detection in infants hospitalized for bronchiolitis by use of a multiplex RT-PCR DNA microarray system. *J Med Virol.* juin 2012;84(6):979-85.
7. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2 sept 2017;390(10098):946-58.
8. 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.
9. Association AL. Respiratory Syncytial Virus (RSV). Disponible sur: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/rsv>
10. 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.* 15 août 2023;6(8):e2328950.
11. 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.* 1 août 2013;132(2):e341-8.
12. Bronchiolite : bilan de la surveillance hivernale 2022-2023 | Santé publique France. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/bronchiolite-bilan-de-la-surveillance-hivernale-2022-2023>
13. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics.* sept 1998;102(3 Pt 1):531-7.

14. ct-5014_synagis.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5014_synagis.pdf
15. 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.
16. 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; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2112186>
17. Griffin M. Pamela, Yuan Yuan, Takas Therese, Domachowske Joseph B., Madhi Shabir A., Manzoni Paolo, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 30 juill 2020;383(5):415-25.
18. Hammitt Laura L., Dagan Ron, Yuan Yuan, Baca Cots Manuel, Bosheva Miroslava, Madhi Shabir A., et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2 mars 2022;386(9):837-46.
19. Muller William J., Madhi Shabir A., Seoane Nuñez Beatriz, Baca Cots Manuel, Bosheva Miroslava, Dagan Ron, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med.* 19 avr 2023;388(16):1533-4.
20. Drysdale Simon B., Cathie Katrina, Flamein Florence, Knuf Markus, Collins Andrea M., Hill Helen C., et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med.* 27 déc 2023;389(26):2425-35.
21. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;
22. Beyfortus | European Medicines Agency. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
23. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, et al. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *Morb Mortal Wkly Rep.* 25 août 2023;72(34):920-5.
24. 2024ULILM269.pdf. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2024/2024ULILM269.pdf
25. Article R1123-46 - Code de la santé publique - Légifrance. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000049986772
26. 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.* 1 août 2024;24(8):817-28.
27. 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.

28. 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.
29. ANSM. Actualité - Prévention de la bronchiolite du nourrisson : les premières données de pharmacovigilance confirment le profil de sécurité du nirsevimab (Beyfortus). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/prevention-de-la-bronchiolite-du-nourrisson-les-premieres-donnees-de-pharmacovigilance-confirment-le-profil-de-securite-du-nirsevimab-beyfortus>
30. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, Shum M, Schrimpf C, Lorrot M, et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 10 juill 2024;391(2):144-54.
31. Paireau J, Durand C, Raimbault S, Cazaubon J, Mortamet G, Viriot D, et al. Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023–January 2024. *Influenza Other Respir Viruses*. 5 juin 2024;18(6):e13311.
32. Moline HL, Tannis A, Toepfer AP, Williams JV, Boom JA, Englund JA, et al. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. *Morb Mortal Wkly Rep*. 7 mars 2024;73(9):209-14.
33. SPF. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2023-2024. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19.-bilan-de-la-saison-2023-2024>
34. Dagan R, Hammitt LL, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in Their Second RSV Season. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 14 janv 2024;13(2):144-7.
35. Kampmann Beate, Madhi Shabir A., Munjal Iona, Simões Eric A.F., Pahud Barbara A., Llapur Conrado, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 19 avr 2023;388(16):1451-64.
36. Haute Autorité de Santé. ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) - Virus Respiratoire Syncytial (VRS) chez les nourrissons. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3535401/fr/abryssvo-vaccin-du-virus-respiratoire-syncytial-bivalent-recombinant-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nourrissons
37. Bin Lu, 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;9:3898.
38. Zhu Q, Patel NK, McAuliffe JM, Zhu W, Wachter L, McCarthy MP, et al. Natural Polymorphisms and Resistance-Associated Mutations in the Fusion Protein of Respiratory Syncytial Virus (RSV): Effects on RSV Susceptibility to Palivizumab. *J Infect Dis*. 15 févr 2012;205(4):635-8.

Annexes

Annexe n°1 : Accord du comité de protection des personnes

Comité de protection des personnes Ile de France III Avis sur une demande initiale

CPP

Nom du CPP : Comité de protection des personnes Ile de France III
Adresse : Hôpital TARNIER COCHIN - 89, rue d'Assas 75006 PARIS France
Courriel : cpp.iledefrance3@orange.fr
Téléphone : 0616191639

Promoteur / Demandeur

Promoteur : CHU Lille
Représentant légal (UE) : -
Mandataire : -

Dossier

Numéro SI : 23.03087.000388
Numéro national : 2023-A01890-45
Référence interne : 2023/0532

Règlementation : Loi Jardé
Qualification : Catégorie 3
Produit ou acte : Médicaments à usage humain

Investigateur : Pr François DUBOS

Titre : Etude INACTIVE-VRS : Sécurité, Efficacité et Acceptabilité d'une Seule dOse de Nirsevimab dans la prévention de l'infection à VRS chez le jeune nourrisson en vie réelle

Ce dossier a été étudié en séance le 06/09/2023 et mandat a été donné au président du CPP d'émettre l'avis à réception des réponses du déposant aux dernières demandes. Au vu des réponses obtenues, l'avis suivant a donc été émis. Cet avis court à compter du changement de statut sur le SI.

Considérant que les conditions éthiques sont remplies notamment au regard des éléments de l'article L.1123-7 du code de la santé publique, l'examen du comité permet de conclure que la recherche peut être réalisée et de rendre l'avis suivant :

Avis favorable

Cet avis est valable deux ans. Conformément à l'article L.1123-11 du code de la santé publique, le promoteur doit déclarer au CPP le début de la recherche. Cette déclaration se fait directement sur le SIRIPH2G (bouton "démarrer l'étude").

Si vous n'avez pas été en mesure d'inclure un premier participant à la recherche dans ce délai, vous pouvez demander au CPP une prorogation de cet avis avant la fin de validité de ce dernier (article R.1123-26 du code de la santé publique).

Sur les motivations suivantes :

L'étude apparaît pertinente et le rapport bénéfices/risques acceptable.

La méthodologie est clairement décrite et adaptée aux objectifs.

Les notices d'information et de consentement sont clairement rédigés. Ils contiennent toutes les mentions.

Personnes ayant délibéré

Collège	Catégorie	Nom et prénom	Fonction
Collège I	Qualification RIPH - Autre	GUILLEM Flavia	
Collège I	Qualification RIPH - Autre	LOULERGUE Pierre	Président
Collège I	Qualification RIPH - Autre	CHRISTOFOROV Boyan	
Collège I	Qualification RIPH - Autre	WEILL Bernard	
Collège I	Pharmacien hospitalier	ESCALUP Laurence	
Collège I	Auxiliaire médical	BONVALLET Bérangère	
Collège II	Compétence éthique	POLETTI-FORGET Cristina	
Collège II	Compétence sciences humaines et sociales	OLMOS Adjouani	
Collège II	Compétence juridique	SIMHON David	Vice-président
Collège II	Représentant d'association agréée	LAMARCHE Dominique	
Collège II	Représentant d'association agréée	MORIN Paulette	

Documents analysés par le CPP

Catégorie	Intitulé	Date de dépôt
ATT - Attestation	2023-A01980-45_ATTTESTATION SUR LES DISPOSITIONS DU TITRE II_V1.0_20230831_INACTIVE VRS.pdf	01/09/2023
COU - Courrier	2023-A01980-45_COURRIER_V1.0_20230831_INACTIVE VRS.pdf	01/09/2023
CRF - CRF	2023-A01890-45_données recueillies_v1.0_20230830_INACTIVE-VRS.pdf	01/09/2023
CRF - CRF	2023-A01890-45_données recueillies_v1.1_20230908_INACTIVE-VRS.pdf	14/09/2023
CVI - CV investigateurs	2023-A01890-45_BPC F DUBOS_20220630_INACTIVE-VRS.pdf	01/09/2023
CVI - CV investigateurs	2023-A01890-45_CV F DUBOS_20230703_INACTIVE-VRS.pdf	01/09/2023
DEM - Demande autorisation	2023-A01980-45_DEMANDE_V1.0_20230831_INACTIVE VRS.pdf	01/09/2023

DOC - Autres documents	2023-A01890-45_Avis Société Fr Néonat GPIP nirsevimab_20230605_INACTIVE-VRS.pdf	01/09/2023
DOC - Autres documents	2023-A01890-45_HAS_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDe f_juill2023_INACTIVE-VRS.pdf	01/09/2023
DOC - Autres documents	2023-A01890-45_Reco Nirsevimab_ministere espagnol de la santé_juill2023_INACTIVE-VRS.pdf	01/09/2023
DOC - Autres documents	2023-A01890-45_Document-réponse-CPP_20230908_INACTIVE-VRS.pdf	14/09/2023
DON - Données : preuve de conformité du traitement des données	2023-A01890-45_MR-003_20210211_INACTIVE VRS.pdf	01/09/2023
INF - Doc Information	2023-A01890-45_Formulaire Non opposition_v1.0_20230830_INACTIVE-VRS.pdf	01/09/2023
INF - Doc Information	2023-A01890-45_Formulaire Non opposition_v1.1_20230908_INACTIVE-VRS.pdf	14/09/2023
LIS - Liste investigateurs	2023-A01980-45_LISTE CENTRES_v1.0_20230829_INACTIVE VRS.pdf	01/09/2023
PRO - Protocole	2023-A01890-45_Protocole_v1.0_20230830_INACTI VE-VRS.pdf	01/09/2023
QUE - Echelles/questionnaires	NON APPLICABLE.pdf	01/09/2023
RCP - RCP	2023-A01890-45_RCP beyfortus_20230830_INACTIVE-VRS.pdf	01/09/2023
REP - Courrier de réponse	2023-A01890-45_Courrier de réponse_20230912_INACTIVE-VRS.pdf	14/09/2023
RES - Résumé	2023-A01890-45_Synopsis_v1.0_20230830_INACTI VE-VRS.pdf	01/09/2023

*Les documents étiquetés non-conformes sur le SI RIPH2G ou transmis pour information/notification dans le cadre de cette demande d'avis n'ont pas été évalués par le CPP.

*L'intitulé des documents examinés par le comité, listés sur le présent avis, reprend la nomenclature des fichiers utilisée par le déposant sur le SI RIPH2G.

Le 14 septembre 2023
Le Président : Pierre LOULERGUE



Annexe n°2 : Attestation de déclaration à la CNIL



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

NRéf: DEC24-198

*BOUZIDI Anthony
Délégué à la protection des
données*

*CALMELET Louise
Adjointe au Délégué à la
protection des données*

*Secrétariat Direction des
Ressources Numérique
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

L'équipe Déléguée à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Sécurité, Efficacité et Acceptabilité d'une Seule dOse de Nirsevimab dans la prévention de l'infection à VRS chez le jeune nourrisson en vie réelle** mis en œuvre en 2023, a bien été déclaré par **DAMIA MEDDOUR**.

La déclaration est intégrée dans le registre des traitements du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 16/08/2024

Le Délégué à la protection des données
*BOUZIDI Anthony
Son adjointe
CALMELET Louise*

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage - rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe n°3 : Brochure d'information sur la bronchiolite et son traitement préventif remise en maternité



LE TRAITEMENT PRÉVENTIF des bronchiolites du nourrisson*

Impact de la bronchiolite

- Touche 90% des nourrissons de moins de 2 ans
- Le VRS* est le virus principalement en cause
- Risque accru de forme sévère pour les plus jeunes (moins de 6 mois)
- Touche des enfants bien portants : 87% des hospitalisés sont sans facteurs de risque et 89% sont nés à terme

Type de traitement proposé

Injection d'anticorps anti-VRS :

- ✓ Efficacité immédiate
- ✓ Pour les enfants nés à terme et les prématurés
- ✓ Prise en charge à 100%

Efficacité

- 83 % des cas de bronchiolites à VRS hospitalisés
- 75 % des cas de bronchiolites à VRS nécessitant une prise en charge médicale
- 58 % des cas de bronchiolites toutes causes

Bonne tolérance

Effets indésirables peu fréquents (<1%) et bénins

- ✓ Sensibilité, gonflement au point d'injection
- ✓ Fièvre
- ✓ Eruptions cutanées

Modalités d'administration

- A partir du mois de septembre
- Pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois pendant l'épidémie (octobre à mars)
- Injection unique intra-musculaire
- Protection prolongée (toute la saison épidémique)
- Idéalement en maternité
- Chez le médecin traitant pour ceux nés juste avant la période épidémique

* bronchiolite à VRS : Virus Respiratoire Syncytial

Realisation Direction de la Communication - CHU de Lille - Juillet 2023 - A0261



Madame, Monsieur,

Votre enfant va naître prochainement. Il sera dans ses premiers mois de vie exposé au risque de la bronchiolite, infection virale touchant les voies respiratoires. Cette maladie peut être provoquée par différents virus, dont le virus respiratoire syncytial (VRS), très contagieux et pouvant exposer à une forme potentiellement sévère.

L'hospitalisation en cas de bronchiolite est nécessaire quand l'enfant a un besoin accru en oxygène, quand il a des difficultés alimentaires importantes, et quand des soins intensifs peuvent être requis pour l'aider à respirer (ventilation non invasive).

Au-delà de cela, il n'existe pas de traitement spécifique contre le VRS. Les antibiotiques ne sont pas nécessaires, car il s'agit d'un virus et non d'une bactérie.

L'épidémie 2022 a été particulièrement virulente, dans un contexte de pénurie de personnels soignants. Des nourrissons ont dû être transférés parfois à plus d'2h de route de leur domicile.

En 2023, un nouveau médicament préventif est disponible pour les nourrissons : il s'agit d'anticorps dirigés contre le VRS. A la différence d'un vaccin, il s'agit de délivrer directement les anticorps à l'organisme : le médicament n'entraîne pas de réaction immunitaire.

Ces nouveaux anticorps sont efficaces pendant au moins 5 mois après l'injection unique intra-musculaire, dans une des cuisses. Ils peuvent être administrés dès le premier jour de vie et atteignent leur taux maximum en 5 jours. Des mesures d'antidouleur seront réalisées avant l'injection.

Les effets secondaires sont exceptionnels et classiques (rougeur, gonflement modéré au point d'injection, pleurs, fièvre) ; l'injection est dans la majorité des cas très bien tolérée.

Dans les études préalables à la mise sur le marché, le médicament a démontré son efficacité sur le nombre d'enfants hospitalisés (protection autour de 80%). Outre protéger les enfants qui bénéficieront de l'injection, l'intérêt sera également de diminuer la contagion et diminuer les transmissions.

C'est pourquoi nous vous proposons de réaliser cette injection à la maternité.

Le but est de donner une protection la plus précoce, car cette maladie peut toucher les nouveau-nés dès les premiers jours de vie et est souvent moins bien tolérée à cet âge. Cette injection n'est pas obligatoire mais vivement conseillée pour protéger votre enfant. Elle est gratuite, le médicament étant délivré par l'État.

Nous vous conseillons, au-delà du médicament, d'appliquer toutes les mesures barrières apprises lors du Covid-19 : lavage des mains, port du masque en cas de nez qui coule, rhume, maladie d'un proche... Cela protégera votre enfant non seulement du Covid mais aussi des autres virus pouvant être pourvoyeurs de bronchiolite.

Nous restons à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.

Les pédiatres infectiologues

Ce médicament est recommandé par l'ensemble des sociétés savantes concernées par cette pathologie : Société Française de Néonatalogie, Société Française de Pédiatrie, Société Française de Pneumologie Pédiatrique, Groupe des Pathologies Infectieuses Pédiatriques...

Annexe n°4 : Questionnaire complété par les parents en maternité à l'inclusion

**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 supérieurs (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- Eleve, 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

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
Avez- vous déjà entendu parler du NIRSUVIMAB ou BEYFORTUS ?	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 : A quel moment ? : <input type="checkbox"/> Avant la grossesse <input type="checkbox"/> Pendant la grossesse

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)

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

- Diarrhées
- Constipation
- Vomissements
- Éruption cutanée
- Gêne respiratoire
- Mouvements anormaux
- Malaise
- Difficultés alimentaires
- Infection des voies respiratoires hautes
- Toux
- Fièvre
- Otite moyenne
- Anémie
- Bronchiolite
- Rhinorrhée
- Encombrement nasal
- Candidose
- Infection des voies respiratoires basses
- Autre :
- Aucun

> Si oui, ces symptômes ont-ils entraîné une consultation ou hospitalisation ?

- Pas de consultation/hospitalisation
- Consultation chez le médecin traitant/pédiatre
- Consultation aux urgences
- Hospitalisation en secteur conventionnel
- Hospitalisation en soins intensifs/réanimation

AUTEUR : Nom : TESTARD Prénom : CLARA

Date de soutenance : 4 mars 2025

Titre de la thèse : Tolérance du Nirsevimab administré en maternité : étude SEASON-RSV de cohorte longitudinale monocentrique.

Thèse - Médecine - Lille « Année 2025 »

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : DES de pédiatrie, FST Urgences pédiatriques

Mots-clés : Nirsevimab, tolérance

Résumé :

Titre : Tolérance du Nirsevimab administré en maternité : étude SEASON-RSV de cohorte longitudinale monocentrique.

Contexte : La bronchiolite à VRS est la 1ère cause d'infection respiratoire basse du nourrisson et conduit chaque année à de nombreuses consultations, hospitalisations, voire à des séjours en réanimation. Un traitement préventif par Nirsevimab, un anticorps monoclonal à demi vie longue contre la protéine de fusion du VRS, administré par voie intra-musculaire a été mis à disposition en France à compter du 15 septembre 2023 pour immuniser tous les nourrissons nés à partir du 6 février 2023, à risque d'infection sévère à VRS. L'objectif de cette étude est d'évaluer la tolérance du Nirsevimab administré aux nouveau-nés en maternité lors de la première saison d'utilisation du Nirsevimab en vie réelle.

Méthodes : Etude de cohorte longitudinale, prospective, à la maternité du CHU de Lille du 18/09/2023 au 23/01/2024. Tous les enfants nés durant cette période dont les parents étaient d'accord pour participer étaient inclus. La tolérance du Nirsevimab était évaluée à H2 de l'administration puis par un questionnaire rempli par les parents à J7, J14, J30 de l'injection et comparée au groupe contrôle sans Nirsevimab.

Résultats : 477 enfants étaient inclus : 437 étaient dans le groupe Nirsevimab (91,6%) et 40 dans le groupe contrôle (8,4%). Les données de tolérance de 297/477 enfants inclus étaient disponibles jusqu'à J30 (80,5% à J7, 77,5% à J14 et 62,3% à J30). Dans les 2 heures après injection, il n'y avait aucun événement indésirable grave et aucune consultation médicale. Il n'y avait pas d'anaphylaxie ou de réaction d'hypersensibilité. A J7, J14 et J30, les événements indésirables n'étaient pas différents entre les 2 groupes en dehors de régurgitations plus fréquentes à J30 dans le groupe Nirsevimab. La majorité des événements indésirables étaient de grade 1 ou 2. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des régurgitations, des coliques, un encombrement nasal ou de la toux. La fréquence des événements indésirables graves dans les 30 jours n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (9.4% n= 26 dans le groupe Nirsevimab, 10.0% n=3 dans le groupe contrôle ; p=1.00).

Conclusion : En vie réelle, chez les nouveau-nés immunisés en maternité, la tolérance du Nirsevimab était très bonne dans les 30 jours suivant l'injection.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François DUBOS

Assesseurs : Madame le Docteur Stéphanie LEJEUNE

Madame le Docteur Diariatou DIALLO

Directeur de thèse : Madame le Docteur Marion LAGREE