

Université de Lille

Année universitaire 2024 – 2025

UFR3S - Pharmacie



**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le lundi 29 septembre 2025**

**Par Marie GUILBERT**

---

**L'injection Beyfortus dans la prise en charge de la  
bronchiolite : un progrès thérapeutique majeur.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Emmanuel HERMANN, Maître de conférences en Immunologie  
à la faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur :** Monsieur Pascal DAO PHAN, Professeur Associé à la Faculté de  
Pharmacie de Lille et Directeur des Opérations Cliniques chez Bayer Pharmaceuticals  
à Lille

**Assesseurs :** Madame Aline GALAME, Docteur en Pharmacie, Pharmacie d'Officine  
de Grande Synthe

Monsieur Alexandre CATTEAU, Docteur en Pharmacie, Pharmacien chez Ventil'home

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

**Université de Lille**

|                                    |                           |
|------------------------------------|---------------------------|
| Président                          | Régis BORDET              |
| Premier Vice-président             | Etienne PEYRAT            |
| Vice-présidente Formation          | Corinne ROBACZEWSKI       |
| Vice-président Recherche           | Olivier COLOT             |
| Vice-président Ressources humaines | Bertrand DÉCAUDIN         |
| Directrice Générale des Services   | Anne-Valérie CHIRIS-FABRE |

**UFR3S**

|                                                                       |                     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Doyen                                                                 | Dominique LACROIX   |
| Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité                      | Hervé HUBERT        |
| Vice-Doyenne Recherche                                                | Karine FAURE        |
| Vice-Doyen Finances et Patrimoine                                     | Damien CUNY         |
| Vice-Doyen International                                              | Vincent DERAMECOURT |
| Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires | Sébastien D'HARANCY |
| Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie                         | Caroline LANIER     |
| Vice-Doyen Territoire-Partenariats                                    | Thomas MORGENROTH   |
| Vice-Doyen Santé numérique et Communication                           | Vincent SOBANSKI    |
| Vice-Doyenne Vie de Campus                                            | Anne-Laure BARBOTIN |
| Vice-Doyen étudiant                                                   | Valentin ROUSSEL    |

**Faculté de Pharmacie**

|                                                              |                      |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|
| Doyen                                                        | Delphine ALLORGE     |
| Premier Assesseur et                                         |                      |
| Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement                   | Anne GARAT           |
| Assesseur à la Vie de la Faculté et                          |                      |
| Assesseur aux Ressources et Personnels                       | Emmanuelle LIPKA     |
| Responsable des Services                                     | Cyrille PORTA        |
| Représentant étudiant                                        | Honoré GUISE         |
| Chargé de mission 1er cycle                                  | Philippe GERVOIS     |
| Chargée de mission 2eme cycle                                | Héloïse HENRY        |
| Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche | Nicolas WILLAND      |
| Chargé de mission Relations Internationales                  | Christophe FURMAN    |
| Chargée de Mission Qualité                                   | Marie-Françoise ODOU |
| Chargé de mission dossier HCERES                             | Réjane LESTRELIN     |

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

| <b>Civ.</b> | <b>Nom</b>   | <b>Prénom</b> | <b>Service d'enseignement</b>                          | <b>Section CNU</b> |
|-------------|--------------|---------------|--------------------------------------------------------|--------------------|
| Mme         | ALLORGE      | Delphine      | Toxicologie et Santé publique                          | 81                 |
| M.          | BROUSSEAU    | Thierry       | Biochimie                                              | 82                 |
| M.          | DÉCAUDIN     | Bertrand      | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81                 |
| M.          | DINE         | Thierry       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81                 |
| Mme         | DUPONT-PRADO | Annabelle     | Hématologie                                            | 82                 |
| Mme         | GOFFARD      | Anne          | Bactériologie - Virologie                              | 82                 |
| M.          | GRESSIER     | Bernard       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81                 |
| M.          | ODOU         | Pascal        | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80                 |
| Mme         | POULAIN      | Stéphanie     | Hématologie                                            | 82                 |
| M.          | SIMON        | Nicolas       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81                 |
| M.          | STAELS       | Bart          | Biologie cellulaire                                    | 82                 |

**Professeurs des Universités (PU)**

| <b>Civ.</b> | <b>Nom</b>  | <b>Prénom</b> | <b>Service d'enseignement</b>                          | <b>Section CNU</b> |
|-------------|-------------|---------------|--------------------------------------------------------|--------------------|
| M.          | ALIOUAT     | El Moukhtar   | Parasitologie - Biologie animale                       | 87                 |
| Mme         | AZAROUAL    | Nathalie      | Biophysique - RMN                                      | 85                 |
| M.          | BERLARBI    | Karim         | Physiologie                                            | 86                 |
| M.          | BERTIN      | Benjamin      | Immunologie                                            | 87                 |
| M.          | BLANCHEMAIN | Nicolas       | Pharmacotechnie industrielle                           | 85                 |
| M.          | CARNOY      | Christophe    | Immunologie                                            | 87                 |
| M.          | CAZIN       | Jean-Louis    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86                 |
| M.          | CUNY        | Damien        | Sciences végétales et fongiques                        | 87                 |

|     |               |                 |                                                       |    |
|-----|---------------|-----------------|-------------------------------------------------------|----|
| Mme | DELBAERE      | Stéphanie       | Biophysique - RMN                                     | 85 |
| Mme | DEPREZ        | Rebecca         | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | DEPREZ        | Benoît          | Chimie bioinorganique                                 | 85 |
| M.  | DURIEZ        | Patrick         | Physiologie                                           | 86 |
| M.  | ELATI         | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 27 |
| M.  | FOLIGNÉ       | Benoît          | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | FOULON        | Catherine       | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | GARÇON        | Guillaume       | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| M.  | GOOSSENS      | Jean-François   | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | HENNEBELLE    | Thierry         | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | LEBEGUE       | Nicolas         | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | LEMDANI       | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 26 |
| Mme | LESTAVEL      | Sophie          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LESTRELIN     | Réjane          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LIPKA         | Emmanuelle      | Chimie analytique                                     | 85 |
| Mme | MELNYK        | Patricia        | Chimie physique                                       | 85 |
| M.  | MILLET        | Régis           | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert<br>Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne            | Biochimie                                             | 87 |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine  | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | RIVIÈRE       | Céline          | Pharmacognosie                                        | 86 |
| Mme | ROMOND        | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | SAHPAZ        | Sevser          | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | SERGHERAERT   | Éric            | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| M.  | SIEPMANN      | Juergen         | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| Mme | SIEPMANN      | Florence        | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| M.  | WILLAND       | Nicolas         | Chimie organique                                      | 86 |

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom      | Prénom          | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|-----------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | CUVELIER | Élodie          | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| Mme  | DANEL    | Cécile          | Chimie analytique                                      | 85          |
| Mme  | DEMARET  | Julie           | Immunologie                                            | 82          |
| Mme  | GARAT    | Anne            | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| Mme  | GENAY    | Stéphanie       | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| M.   | GRZYCH   | Guillaume       | Biochimie                                              | 82          |
| Mme  | HENRY    | Héloïse         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | MASSE    | Morgane         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| Mme  | ODOU     | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie                              | 82          |

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom             | Prénom       | Service d'enseignement           | Section CNU |
|------|-----------------|--------------|----------------------------------|-------------|
| Mme  | ALIOUAT         | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87          |
| M.   | ANTHÉRIEU       | Sébastien    | Toxicologie et Santé publique    | 86          |
| Mme  | AUMERCIER       | Pierrette    | Biochimie                        | 87          |
| M.   | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo     | Biologie cellulaire              | 87          |
| M.   | BERTHET         | Jérôme       | Biophysique - RMN                | 85          |
| M.   | BOCHU           | Christophe   | Biophysique - RMN                | 85          |
| M.   | BORDAGE         | Simon        | Pharmacognosie                   | 86          |
| M.   | BOSC            | Damien       | Chimie thérapeutique             | 86          |
| Mme  | BOU KARROUM     | Nour         | Chimie bioinorganique            |             |
| M.   | BRIAND          | Olivier      | Biochimie                        | 87          |

|     |                    |                 |                                                        |    |
|-----|--------------------|-----------------|--------------------------------------------------------|----|
| Mme | CARON-HOUDE        | Sandrine        | Biologie cellulaire                                    | 87 |
| Mme | CARRIÉ             | Hélène          | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ              | Magali          | Parasitologie - Biologie animale                       | 87 |
| Mme | CHARTON            | Julie           | Chimie organique                                       | 86 |
| M.  | CHEVALIER          | Dany            | Toxicologie et Santé publique                          | 86 |
| Mme | DEMANCHE           | Christine       | Parasitologie - Biologie animale                       | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY        | Catherine       | Biomathématiques                                       | 85 |
| M.  | DHIFLI             | Wajdi           | Biomathématiques                                       | 27 |
| Mme | DUMONT             | Julie           | Biologie cellulaire                                    | 87 |
| M.  | EL BAKALI          | Jamal           | Chimie thérapeutique                                   | 86 |
| M.  | FARCE              | Amaury          | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | FLIPO              | Marion          | Chimie organique                                       | 86 |
| M.  | FRULEUX            | Alexandre       | Sciences végétales et fongiques                        |    |
| M.  | FURMAN             | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | GERVOIS            | Philippe        | Biochimie                                              | 87 |
| Mme | GOOSSENS           | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | GRAVE              | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                          | 86 |
| M.  | HAMONIER           | Julien          | Biomathématiques                                       | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle                           | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX        | Marie-Hélène    | Toxicologie et Santé publique                          | 86 |
| Mme | HELLEBOID          | Audrey          | Physiologie                                            | 86 |
| M.  | HERMANN            | Emmanuel        | Immunologie                                            | 87 |
| M.  | KAMBIA KPAKPAGA    | Nicolas         | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | KARROUT            | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                           | 85 |
| Mme | LALLOYER           | Fanny           | Biochimie                                              | 87 |
| Mme | LECOEUR            | Marie           | Chimie analytique                                      | 85 |

|     |             |               |                                                       |    |
|-----|-------------|---------------|-------------------------------------------------------|----|
| Mme | LEHMANN     | Hélène        | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | LELEU       | Natascha      | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert<br>Lespagnol | 86 |
| M.  | LIBERELLE   | Maxime        | Biophysique - RMN                                     |    |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence      | Biomathématiques                                      | 26 |
| Mme | MARTIN      | Françoise     | Physiologie                                           | 86 |
| M.  | MENETREY    | Quentin       | Bactériologie - Virologie                             |    |
| M.  | MOREAU      | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques                       | 87 |
| M.  | MORGENROTH  | Thomas        | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | MUSCHERT    | Susanne       | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia         | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| Mme | PINÇON      | Claire        | Biomathématiques                                      | 85 |
| M.  | PIVA        | Frank         | Biochimie                                             | 85 |
| Mme | PLATEL      | Anne          | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| M.  | POURCET     | Benoît        | Biochimie                                             | 87 |
| M.  | RAVAUX      | Pierre        | Biomathématiques / Innovations<br>pédagogiques        | 85 |
| Mme | RAVEZ       | Séverine      | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| Mme | ROGEL       | Anne          | Immunologie                                           |    |
| M.  | ROSA        | Mickaël       | Hématologie                                           |    |
| M.  | ROUMY       | Vincent       | Pharmacognosie                                        | 86 |
| Mme | SEBTI       | Yasmine       | Biochimie                                             | 87 |
| Mme | SINGER      | Elisabeth     | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | STANDAERT   | Annie         | Parasitologie - Biologie animale                      | 87 |
| M.  | TAGZIRT     | Madjid        | Hématologie                                           | 87 |
| M.  | VILLEMAGNE  | Baptiste      | Chimie organique                                      | 86 |
| M.  | WELTI       | Stéphane      | Sciences végétales et fongiques                       | 87 |
| M.  | YOUS        | Saïd          | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | ZITOUNI     | Djamel        | Biomathématiques                                      | 85 |

### Professeurs certifiés

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | FAUQUANT | Soline    | Anglais                |
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais                |
| Mme  | KUBIK    | Laurence  | Anglais                |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais                |

### Professeurs Associés

| Civ. | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement           | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M.   | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique             | 86          |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Droit et Economie pharmaceutique | 86          |

### Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom       | Prénom     | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | COUSEIN   | Etienne    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      |             |
| Mme  | CUCCHI    | Malgorzata | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | DUFOSSEZ  | François   | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | FRIMAT    | Bruno      | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85          |
| M.   | GILLOT    | François   | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M.   | MITOUMBA  | Fabrice    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 86          |
| M.   | PELLETIER | Franck     | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom       | Prénom   | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | BOUDRY    | Augustin | Biomathématiques                                       |             |
| Mme  | DERAMOUDT | Laure    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |



|     |         |          |                                                   |  |
|-----|---------|----------|---------------------------------------------------|--|
| Mme | GILLIOT | Sixtine  | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |  |
| M.  | GISH    | Alexandr | Toxicologie et Santé publique                     |  |
| Mme | NEGRIER | Laura    | Chimie analytique                                 |  |

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

|     | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement        | Section CNU |
|-----|----------|------------|-------------------------------|-------------|
| M.  | DESVAGES | Maximilien | Hématologie                   |             |
| Mme | LENSKI   | Marie      | Toxicologie et Santé publique |             |

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom             | Prénom  | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------------|---------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | BERNARD         | Lucie   | Physiologie                                            |             |
| Mme  | BARBIER         | Emeline | Toxicologie                                            |             |
| Mme  | COMAPGNE        | Nina    | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | COULON          | Audrey  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | DUFOSSEZ        | Robin   | Chimie physique                                        |             |
| Mme  | KOUAGOU         | Yolène  | Sciences végétales et fongiques                        |             |
| M.   | MACKIN MOHAMOUR | Synthia | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      |             |

#### Enseignant contractuel

| Civ. | Nom           | Prénom    | Service d'enseignement                                 |
|------|---------------|-----------|--------------------------------------------------------|
| M.   | MARTIN MENA   | Anthony   | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      |
| M.   | MASCAUT       | Daniel    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |
| Mme  | NDIAYE-BOIDIN | Maguette  | Anglais                                                |
| M.   | ZANETTI       | Sébastien | Biomathématiques                                       |

## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

## **REMERCIEMENTS**

Tout d'abord, je tiens à remercier mon Directeur de thèse, Pascal Dao Phan, pour son accompagnement dans la réalisation de cette thèse et pour ses conseils tout au long de sa rédaction. C'est grâce à mon stage chez Bayer que j'ai pu découvrir le monde des opérations cliniques et en particulier le métier d'Attaché de Recherche Clinique que je pratique aujourd'hui.

Je remercie également le Professeur Emmanuel Hermann ayant accepté de présider ce jury de thèse ainsi que mes assesseurs, Aline et Alexandre qui ont instantanément souhaité faire partie de mon jury. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour votre accompagnement dès le début de l'écriture de cette thèse.

Merci aux collègues que j'ai eu la chance de croiser, pour leur partage d'expériences, leurs conseils, leur bienveillance et leur disponibilité.

Je remercie également mes amis de pharmacie et de master pour toutes ces années partagées, entre révisions intensives, soirées, week-ends et même un voyage à Rome dans le cadre du stage hospitalier de 5<sup>e</sup> année. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour l'entraide qui nous a liés.

Également, un grand merci à mes parents, mon frère et ma sœur pour leur soutien depuis la première année. Merci pour vos encouragements, votre accompagnement et votre aide tout au long de mes études de pharmacie. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté depuis ma naissance et encore aujourd'hui. A ton tour, Max !

Esteban, merci pour ton support durant ces mois de rédaction et pour les précieux moments partagés ensemble.

Je remercie aussi mes amis, depuis un bon nombre d'années maintenant et pour encore bien longtemps, pour votre présence et votre amitié qui est très importante pour moi. Merci pour votre soutien et pour tous ces souvenirs ensemble et ceux à venir.

Enfin, merci à toutes les personnes que j'ai rencontrées, de près ou de loin, et qui, par leur présence ou leur soutien, ont contribué à mon cheminement académique et professionnel.

## **TABLE DES MATIERES**

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>REMERCIEMENTS.....</b>                                        | <b>11</b> |
| <b>TABLE DES FIGURES.....</b>                                    | <b>15</b> |
| <b>TABLE DES ABREVIATIONS.....</b>                               | <b>17</b> |
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                         | <b>18</b> |
| <b>I – La bronchiolite .....</b>                                 | <b>19</b> |
| 1) Définition et épidémiologie.....                              | 19        |
| 2) Causes et physiopathologie.....                               | 20        |
| a- Virus impliqués .....                                         | 20        |
| b- Physiopathologie .....                                        | 22        |
| 3) Modes de transmission.....                                    | 25        |
| 4) Symptomatologie et diagnostic .....                           | 25        |
| 5) Facteurs de risque.....                                       | 27        |
| 6) Mesures thérapeutiques et préventives .....                   | 28        |
| <b>II – Un nouveau traitement préventif : le Beyfortus .....</b> | <b>31</b> |
| 1) Rappels d’immunologie .....                                   | 31        |
| 2) Mécanisme d’action du Beyfortus .....                         | 35        |
| 3) Indication et mise sur le marché.....                         | 36        |
| 4) Administration du traitement .....                            | 37        |
| 5) Effets indésirables et contre-indications .....               | 38        |
| 6) SMR et ASMR.....                                              | 39        |
| a- Explications .....                                            | 39        |
| b- Cas du Beyfortus .....                                        | 40        |

|                                                        |               |
|--------------------------------------------------------|---------------|
| <b>III – Développement du Beyfortus .....</b>          | <b>43</b>     |
| <b>1) Cycle de vie d'un médicament .....</b>           | <b>43</b>     |
| a- Essais pré-cliniques.....                           | 44            |
| b- Essais cliniques .....                              | 44            |
| <b>2) Cas du Beyfortus.....</b>                        | <b>47</b>     |
| a- Essais pré-cliniques.....                           | 48            |
| b- Essais cliniques .....                              | 48            |
| <br><b>IV - Analyse du progrès thérapeutique .....</b> | <br><b>65</b> |
| <b>1) Résultats des essais cliniques.....</b>          | <b>65</b>     |
| <b>2) Progrès thérapeutique du Nirsévimab .....</b>    | <b>78</b>     |
| <b>3) Perspectives d'avenir.....</b>                   | <b>79</b>     |
| <br><b>CONCLUSION .....</b>                            | <br><b>81</b> |
| <br><b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>                          | <br><b>82</b> |

## **TABLE DES FIGURES**

Figure 1 : Schéma des bronchioles et des alvéoles pulmonaires

Figure 2 : Schéma d'une particule de VRS

Figure 3 : Les deux conformations de la glycoprotéine F du VRS

Figure 4 : Lignes de défenses de l'épithélium respiratoire

Figure 5 : Propagation de l'infection du nasopharynx aux voies respiratoires inférieures

Figure 6 : Desquamation des cellules épithéliales des bronchioles

Figure 7 : Obstruction des voies respiratoires

Figure 8 : Comparaison d'une bronchiole saine et d'une bronchiole infectée par le VRS

Figure 9 : Critères de définition du niveau de gravité et de prise en charge de la bronchiolite

Figure 10 : Structure d'une immunoglobuline

Figure 11 : Les deux types d'immunités adaptative

Figure 12 : Mécanisme d'action du Nirsévimab

Figure 13 : Schéma de l'anticorps monoclonal Beyfortus

Figure 14 : Analyse de la concentration d'anticorps en fonction du temps

Figure 15 : Design du protocole D5290C00007

Figure 16 : Design du protocole D5290C00002

Figure 17 : Design du protocole D5290C00003

Figure 18 : Design du protocole D5290C00008

Figure 19 : Design du protocole D5290C00004

Figure 20 : Design du protocole D5290C00005

Figure 21 : Design du protocole VAS00006

Figure 22 : Tableau des résultats de l'étude D5290C00003 concernant l'incidence et/ou l'hospitalisation pour infection des voies respiratoires inférieures causées par le VRS

Figure 23 : Tableau des résultats de l'étude MELODY concernant l'incidence et/ou l'hospitalisation pour infection des voies respiratoires inférieures causées par le VRS

Figure 24 : Tableau des résultats de l'étude MEDLEY concernant la survenue d'événements indésirables, graves ou non, d'évènement d'intérêt particulier ou de maladie chronique d'apparition récente, au cours du traitement



## **TABLE DES ABREVIATIONS**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ASMR : Amélioration au Service Médical Rendu  
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé  
CNP : Conseil National Professionnel  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
FDA : Food and Drug Administration  
HAS : Haute Autorité de Santé  
Ig : Immunoglobuline  
IM : Intra-musculaire  
IV : intraveineuse  
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables  
SAMU : Service d'Aide Médicale d'Urgence  
SMR : Service Médical Rendu  
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance-Maladie  
VNI : Ventilation Non Invasive  
VRS : Virus Respiratoire Syncytial

## **INTRODUCTION**

La bronchiolite est l'infection virale des voies respiratoires inférieures la plus fréquente chez les enfants de moins de 2 ans. Chaque année, en France, environ 1/3 de cette jeune population développe une bronchiolite, avec un pic épidémique en période hivernale.

Bien que la bronchiolite soit le plus souvent bénigne, cette maladie constitue l'une des principales causes d'hospitalisation pédiatrique dans le monde, lorsque des formes sévères se présentent. Le diagnostic clinique repose sur des symptômes anxiogènes pour les parents quand l'enfant est touché par la bronchiolite.

Face à cette infection très contagieuse, la prise en charge médicale est le plus souvent symptomatique. Jusqu'à récemment, les mesures de prévention reposaient sur des règles d'hygiène afin de limiter la propagation du virus.

En 1999, le premier traitement préventif, Palivizumab, a vu le jour pour la prévention de la bronchiolite chez les enfants les plus à risque (prématurés, atteints de cardiopathies congénitales...). Cependant les contraintes d'administration de ce traitement et son coût limitaient l'usage.

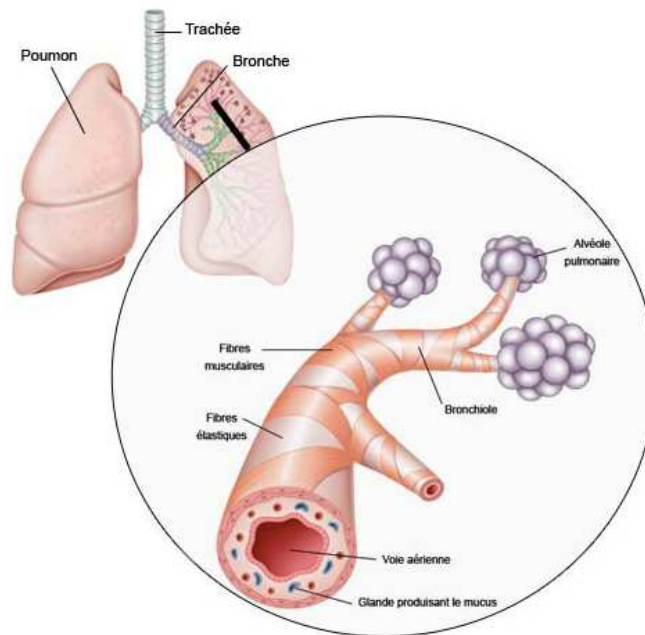
Dans ce contexte, l'arrivée du Beyfortus, un nouvel anticorps monoclonal à demi-vie prolongée, représente une avancée majeure. Vingt-trois ans après le Palivizumab, le Beyfortus s'inscrit comme second traitement préventif, contre la bronchiolite à VRS, avec une administration unique, adaptée à l'ensemble des nourrissons, et plus seulement aux cas les plus à risque. Cette innovation thérapeutique s'inscrit dans une approche de prévention populationnelle qui pourrait profondément modifier la prise en charge de la bronchiolite.

L'objectif de cette thèse est d'analyser dans quelle mesure le Beyfortus constitue un progrès thérapeutique majeur dans la lutte contre la bronchiolite. Pour cela, nous aborderons d'abord les aspects fondamentaux de la maladie et stratégies de prise en charge actuelles. Nous détaillerons ensuite le développement et les modalités d'action du Beyfortus. Enfin, nous évaluerons les résultats des essais cliniques et les bénéfices attendus en santé publique.

# I – La bronchiolite

## 1) Définition et épidémiologie

La bronchiolite est une infection des voies respiratoires inférieures, touchant plus particulièrement les bronchioles qui font parvenir l'air aux poumons (figure 1).



*Figure 1 : Schéma des bronchioles et des alvéoles pulmonaires.*

C'est une maladie d'origine virale très contagieuse sévissant durant l'hiver : à partir de mi-octobre jusque fin mars, avec un pic observé pendant le mois de décembre (1). En effet, chaque année, environ 30% des enfants âgés de moins de 2 ans sont touchés par la bronchiolite.

Dans la plupart des cas, cette maladie respiratoire est bénigne et guérit spontanément mais parfois elle peut aussi entraîner une hospitalisation pouvant aller jusqu'à une admission en service de réanimation. Au total, 2 à 3% des enfants âgés de moins d'1 an sont hospitalisés chaque hiver en raison d'une bronchiolite sévère. Le taux de mortalité reste quant à lui inférieur à 1%. (2)

## 2) Causes et physiopathologie

### a- Virus impliqués

Plusieurs virus tels que les virus para-influenza, les rhinovirus, les virus influenza, les adénovirus et les métapneumovirus peuvent être responsables de la bronchiolite mais le Virus Respiratoire Syncytial, VRS, est dans 50 à 80% des cas, le principal responsable. (2),(3) C'est un virus enveloppé à ARN simple brin, et de polarité négative, appartenant à la famille des *Paramyxoviridae* et au genre *Orthopneumovirus*. (4)

Le virus VRS se compose des éléments suivants :

- Glycoprotéine G : fonction d'attachement à la cellule hôte
- Protéine de fusion F : fonction de fusion intermembranaires (cellulaires et virale) (5)
- Protéine SH : protéine hydrophobe
- Protéine M2-1 : facteur de transcription
- Polymérase, Nucléoprotéine et Phosphoprotéine : rôle dans la réplication du virus
- ARN simple brin : information génétique
- Protéine de la matrice M : rôle d'assemblage des protéines d'enveloppe (G, F et SH) composant le virion (6)(7)

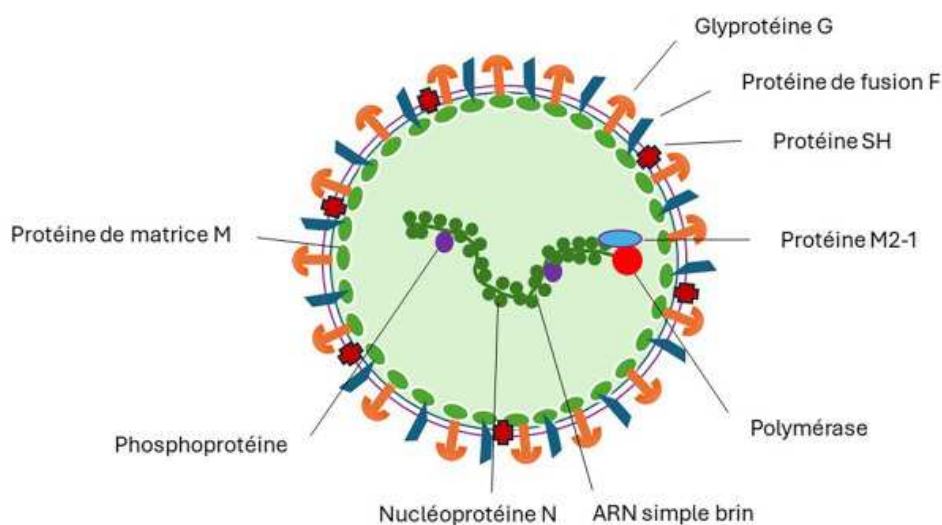


Figure 2 : Schéma d'une particule de VRS (8)

La protéine F existe sous deux formes : la configuration pré-fusion et la configuration post-fusion ; et contient plusieurs sites antigéniques (I, II, III, IV, V et Ø) (figure 3). Les sites antigéniques V et Ø sont exclusivement présents sur les glycoprotéines F en configuration pré-fusion, tandis que les sites antigéniques I, II, III et IV sont retrouvés dans les états pré-fusion et post-fusion des protéines F (10).

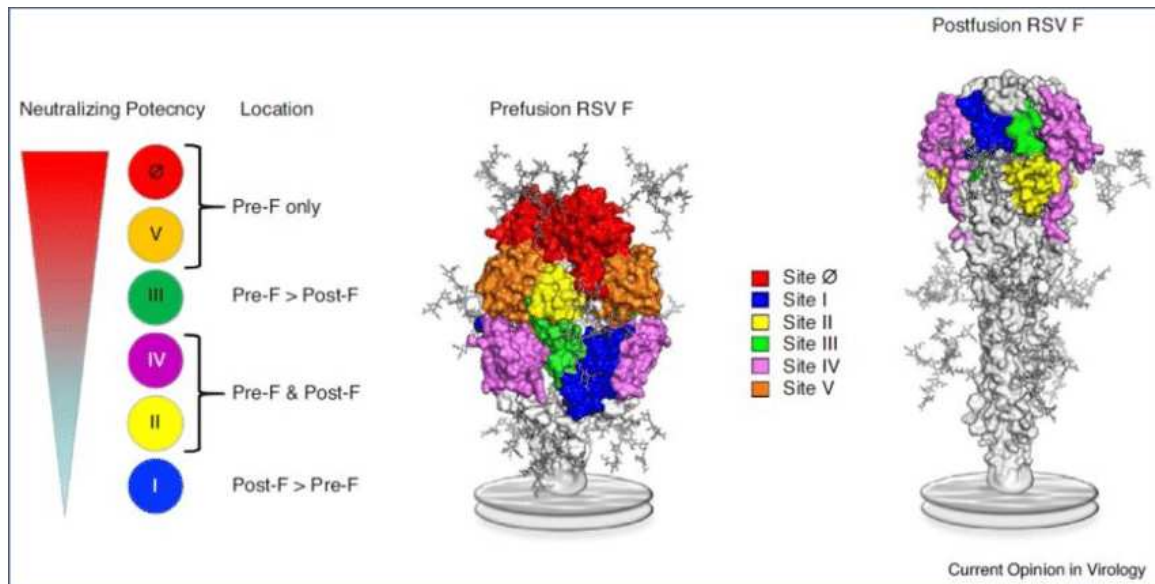


Figure 3 : Les deux conformations de la glycoprotéine F du VRS (9)

Bien que la protéine F soit plus stable dans l'état post-fusion, c'est la configuration pré-fusion qui est la cible principale des anticorps neutralisants dans le sérum humain car elle permet la pénétration du virus dans les cellules bronchiques. (10)

Plus un anticorps va se fixer sur un site antigénique spécifique de la configuration pré-fusion, plus il aura un pouvoir neutralisant sur le virus et offrira une protection puissante. (9)(11)

## b- Physiopathologie

### > Présentation de l'épithélium respiratoire

L'épithélium pulmonaire est constitué de plusieurs mécanismes de défense (figure 4):

- La régulation des flux d'eau et d'ions par les cellules ciliées via des canaux ioniques
- Les jonctions intercellulaires telles que les jonctions serrées, jonctions intermédiaires et desmosomes qui garantissent l'étanchéité de l'épithélium face aux agents extérieurs
- La clairance mucociliaire par les cellules ciliées
- Le mucus, produit par les cellules sécrétrices et les glandes sous-muqueuse, permet de piéger puis d'éliminer les agents pathogènes vers l'extérieur, grâce aux battements des cils. (12)

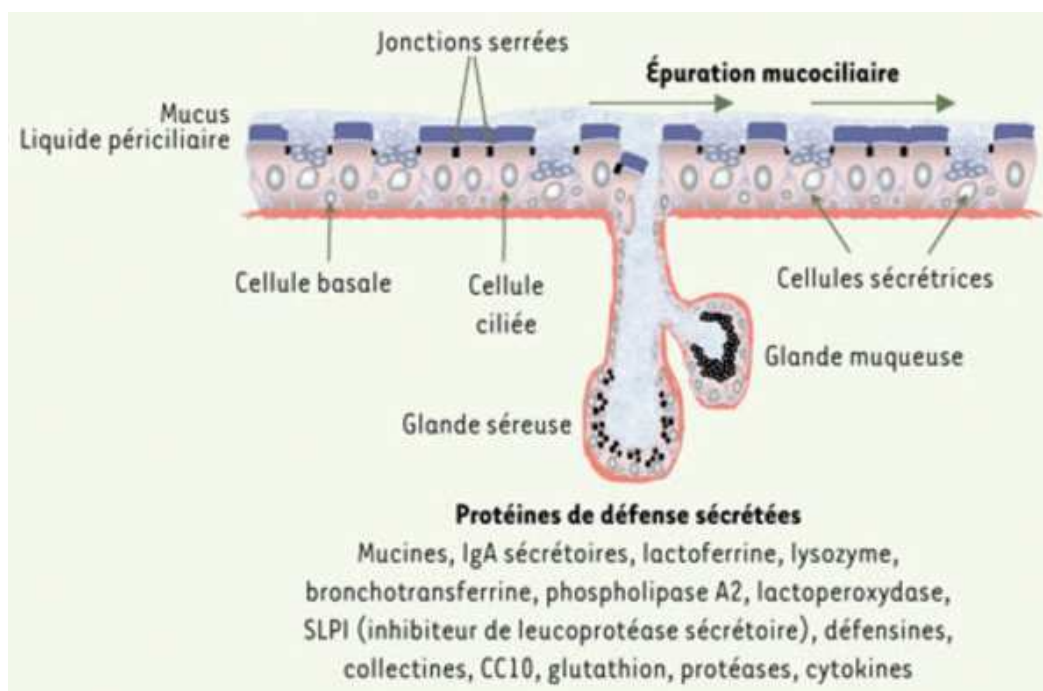
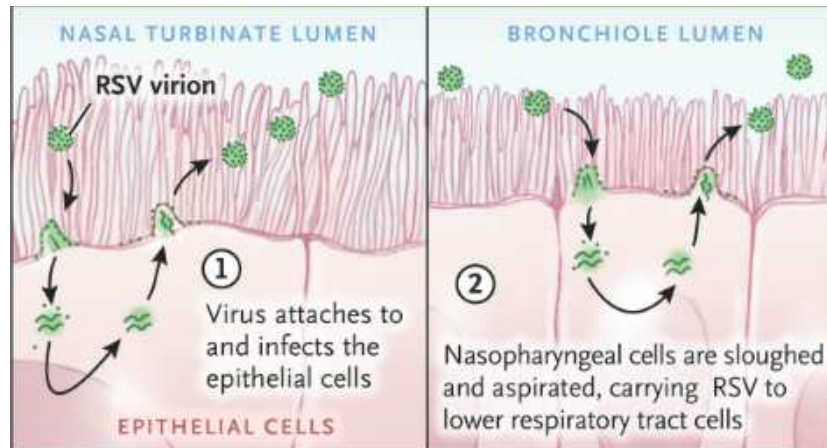


Figure 4 : Lignes de défenses de l'épithélium respiratoire

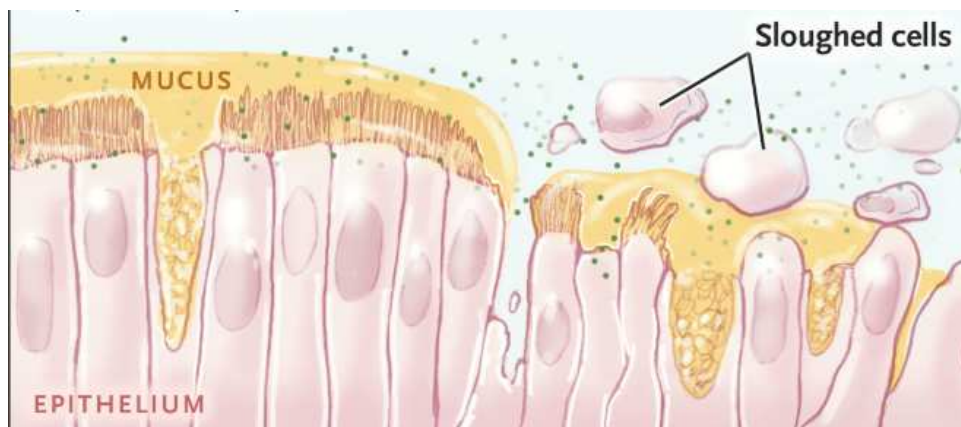
Lorsque l'épithélium pulmonaire est lésé par des agents extérieurs (bactéries, virus, agents toxiques..), il peut perdre sa fonction de barrière protectrice. Pour retrouver sa fonctionnalité, l'épithélium respiratoire devra à la fois réparer les lésions subies mais aussi régénérer un épithélium pleinement fonctionnel. (12)

> Physiopathologie de la bronchiolite à VRS

Le VRS se propage par les voies respiratoires supérieures, rejoint ensuite les bronches puis les bronchioles (figure 5).



*Figure 5 : Propagation de l'infection du nasopharynx aux voies respiratoires inférieures (13)*



*Figure 6 : Desquamation des cellules épithéliales des bronchioles (13)*

Au niveau des bronchioles, la réplication du virus entraîne une desquamation des cellules épithéliales, ce qui crée un œdème et une inflammation des parois des bronchioles (14). En parallèle, l'infection provoque une augmentation des sécrétions de mucus et un ralentissement de l'action ciliaire.



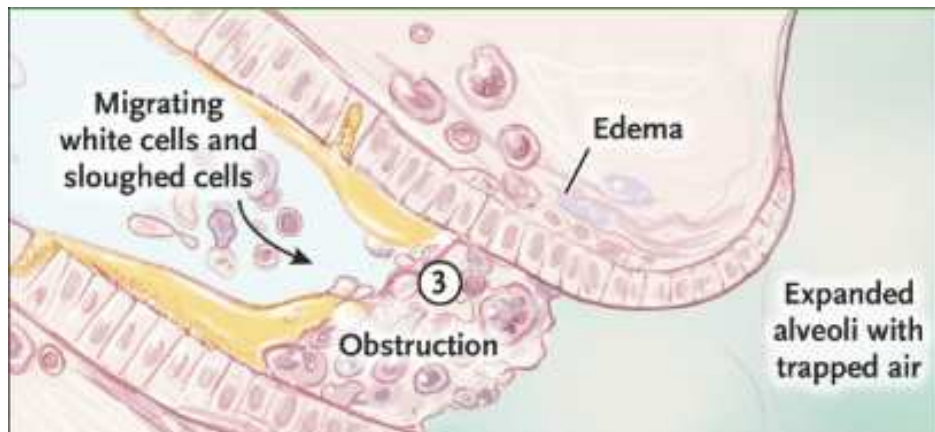


Figure 7 : Obstruction des voies respiratoires (13)

Le mucus sécrété en excès emporte les cellules épithéliales desquamées et autres débris cellulaires afin d'éliminer le virus.

Toutefois, en raison du ralentissement des battements des cils, cela contribue à l'obstruction des voies respiratoires et l'enfant infecté se trouve donc encombré (figure 8). (15)

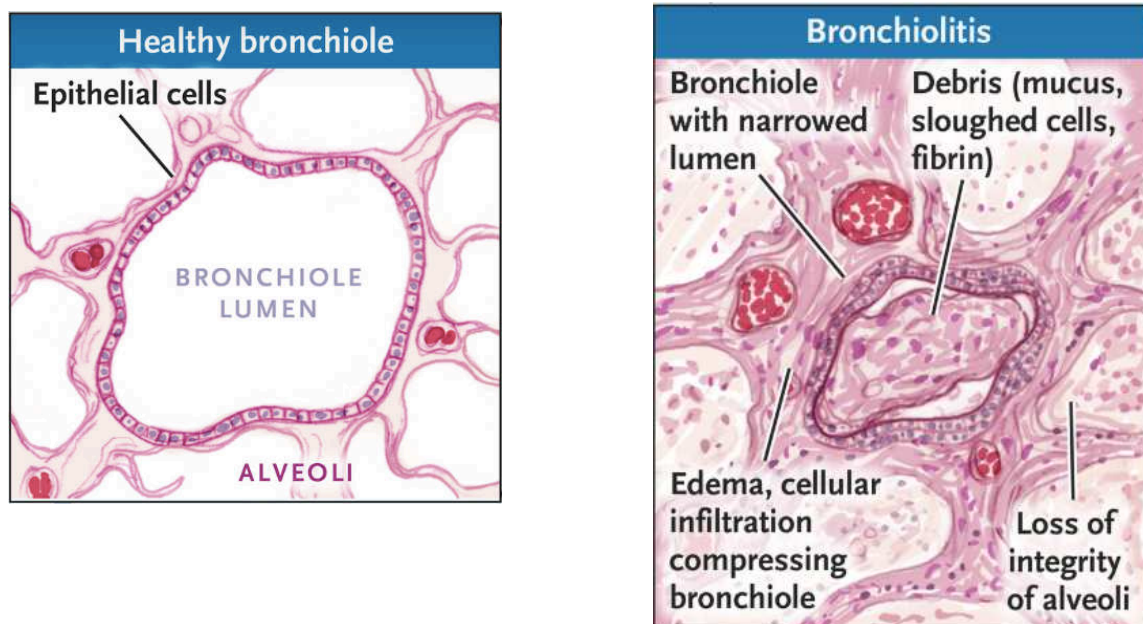


Figure 8 : Comparaison d'une bronchiole saine et d'une bronchiole infectée par le VRS (13)



### 3) Modes de transmission

Ce virus VRS est très contagieux et a une transmission interhumaine sous deux formes :

- **Contamination directe** : soit par voie aérienne (sécrétions nasales, éternuements, toux), soit par un contact salivaire avec la personne infectée
- **Contamination indirecte** : contact avec les mains ou avec des objets contaminés (tétines, jouets, mouchoirs, téléphones, aliments...) (16) car le virus peut rester actif plusieurs heures sur les différentes surfaces. En effet, le VRS reste actif environ 30 minutes sur la peau et 6 à 7 heures sur les surfaces (objets et linge). (17)

### 4) Symptomatologie et diagnostic

Le diagnostic de la bronchiolite est essentiellement clinique.

Les symptômes de la bronchiolite varient en fonction des individus atteints.

La bronchiolite débute généralement par des signes cliniques d'infections respiratoires supérieures : congestion nasale, avec ou sans fièvre, légère toux sèche (18). Dans la plupart des cas, l'infection évolue de manière favorable au bout de 5 à 10 jours.

Cependant, chez les nourrissons de moins de 2 ans ayant un système respiratoire encore immature, la bronchiolite peut présenter une forme plus sévère (3). L'évaluation de la gravité de la bronchiolite se fait sur la fréquence respiratoire (corrélée à l'âge), les différents signes de lutte respiratoire (tirage intercostal ou sus sternal, balancement thoraco-abdominal, battement des ailes du nez), les signes auscultatoires (sibilants, crépitants, diminution du murmure vésiculaire), la saturation en oxygène et la prise alimentaire de l'enfant. (15)

Les parents sont invités à consulter en premier lieu leur médecin généraliste.

Si l'état du nourrisson s'aggrave (hypotonie, pâleur, cyanose, diminution des prises alimentaires de plus de 50% sur 24h, respiration de plus en plus compliquée, signes de lutte respiratoire, tachypnée..), il est conseillé de contacter le SAMU ou se rendre aux urgences. (19)

Depuis Novembre 2019, la HAS et le Conseil National Professionnel de Pédiatrie ont mis à disposition des recommandations de bonnes pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la bronchiolite d'un nourrisson de moins d'1 an, après désobstruction nasale et ayant un comportement calme. Ainsi cela a pour objectif d'harmoniser les pratiques (figure 9).

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

| Prise en charge initiale                                           |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Orientation</b><br>(domicile, hospitalisation, USI réanimation) | Retour au domicile avec conseils de surveillance                                                                                                                                      | <b>Hospitalisation si :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ SpO2 &lt;92% (indication oxygène)</li> <li>✓ Support nutritionnel nécessaire</li> <li>✓ Age &lt; 2 mois</li> </ul> <b>Hospitalisation à discuter si critères de vulnérabilité ou d'environnement</b> | <b>Hospitalisation systématique</b><br><b>Hospitalisation USI / réanimation si :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Apnées</li> <li>✓ Épuisement respiratoire, capnie (&gt;46-50 mmHg), pH (&lt; 7,34)</li> <li>✓ Augmentation rapide des besoins en oxygène</li> </ul> |
| <b>Examens complémentaires</b>                                     | Aucun de manière systématique                                                                                                                                                         | Aucun de manière systématique                                                                                                                                                                                                                                             | Peuvent se discuter : Radiographies de thorax, mesure de la capnie, ionogramme sang, NFS                                                                                                                                                                                          |
| <b>Oxygène</b>                                                     | Non indiqué                                                                                                                                                                           | Si SpO2 <92%<br>Objectif SpO2 > 90% sommeil et 92% à l'éveil                                                                                                                                                                                                              | Si SpO2 <94% à l'éveil<br>Objectif SpO2 > 90% sommeil et >94% à l'éveil                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Nutrition</b>                                                   | Fractionnement                                                                                                                                                                        | Fractionnement<br>Si difficultés alimentaires : alimentation entérale en 1ère intention puis si échec hydratation intraveineuse (IV)                                                                                                                                      | Fractionnement<br>Si difficultés alimentaires : alimentation entérale en 1ère intention puis si échec hydratation iv                                                                                                                                                              |
| <b>Désobstruction des voies aériennes supérieures</b>              | systématique pluriquotidienne (aspirations naso-pharyngées non recommandées)                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique</b>   | Non recommandée                                                                                                                                                                       | Non recommandée en hospitalisation<br>Non recommandée en ambulatoire (absence de données en ambulatoire)                                                                                                                                                                  | Contre indiquée                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                    | A discuter selon comorbidités (ex : pathologie respiratoire chronique, pathologie neuromusculaire)                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Traitements médicamenteux</b>                                   | <b>Pas d'indication :</b> bronchodilatateur, adrénaline, sérum salé hypertonique, antibiothérapie systématique<br><b>Contre-indication :</b> sirop antitussif, fluidifiant bronchique |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

*Figure 9 : Critères de définition du niveau de gravité et de prise en charge de la bronchiolite*

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic de la bronchiolite. La recherche virale n'est pas indispensable mais peut être réalisée à des fins épidémiologiques. La radiographie thoracique est envisagée en cas de forme grave, d'évolution défavorable ou de recherche de diagnostic différentiel.

## 5) Facteurs de risque

Jusqu'à maintenant, plusieurs critères de vulnérabilité favorisant un épisode de bronchiolite ont été mis en évidence :

- Age inférieur à 6 mois
- Enfant né prématurément (grossesse inférieure à 36 semaines d'aménorrhée) : le système immunitaire et les voies respiratoires étant alors encore immatures

- Sexe masculin : les filles sont moins impactées que les garçons
- Ventilation néonatale prolongée
- Petit poids de naissance
- Maladies cardiopulmonaires (dysplasie broncho-pulmonaire, cardiopathie congénitale)
- Immunodépression, déficits immunitaires
- Absence d'allaitement maternel à la naissance
- Vie en collectivité (crèche, transports en commun..)
- Tabagisme maternel durant la grossesse et tabagisme passif
- Pollution atmosphérique
- Contexte socio-économique défavorable (accès aux soins plus difficile)
- Contexte météorologique (naissance pendant la période d'épidémie à VRS)

(15) ; (20)

## **6) Mesures thérapeutiques et préventives**

Certaines mesures préventives permettent de prévenir la contamination par le VRS :

- Conserver une bonne hygiène avant d'être en contact avec le bébé (lavage régulier des mains au savon ou à minima avec du gel hydroalcoolique)
- Aérer régulièrement les pièces de la maison et en particulier la chambre de l'enfant (tous les jours au moins 15 minutes)
- Laver / nettoyer régulièrement les surfaces / objets qui sont fréquemment en contact avec le bébé (doudou, tétine, jeux..)
- Ne pas partager les biberons, tétines ou couverts sans les avoir lavés au préalable
- Porter un masque en s'occupant du bébé en cas de maladie
- Éviter les contacts physiques tels que les bisous en cas de maladie
- Éviter le contact avec les personnes potentiellement malades (éviter les lieux publics confinés tels que les centres commerciaux ou les transports en commun)
- Ne pas fumer à proximité du nourrisson

(1)(2)

En parallèle de ces mesures préventives, des traitements symptomatiques peuvent aider à guérir de la bronchiolite :

- Lavage de nez régulier au sérum physiologique afin de désencombrer les voies respiratoires supérieures. Cela est d'autant plus important que le nourrisson de moins de 6 mois ne respire exclusivement que par le nez.
- Antipyrétiques en cas d'hyperthermie (2)
- Hydratation régulière par voie orale, ou par voie intraveineuse (IV) en cas de besoin
- Nutrition : fractionnement des repas
- Oxygénothérapie et/ou VNI (Ventilation Non Invasive) : en cas de désaturation significative (21)(22)

Depuis 2019, la HAS ne recommande plus la kinésithérapie respiratoire en première intention dans le cadre d'un épisode de bronchiolite chez le nourrisson. Néanmoins, dans le cas où le nourrisson reste très encombré, des « Réseaux-Bronchiolite » régionaux (exemple : Réseau-Bronchiolite Nord-Pas-de-Calais) existent et permettent de mettre en relation les parents d'un nourrisson atteint de bronchiolite et des kinésithérapeutes afin de réaliser les séances de kinésithérapie prescrites.

Les traitements médicamenteux tels que les antitussifs, mucolytiques sont contre-indiqués dans bronchiolite. Les bronchodilatateurs, ne sont, quant à eux, pas indiqués dans la prise en charge de la bronchiolite. La corticothérapie n'a pas montré d'efficacité dans cette pathologie. (23)

Le Palivizumab était le premier traitement préventif jusqu'en 2022. Le Synagis® est le nom commercial de la molécule et la DCI (Dénomination Commune Internationale) est le Palivizumab. (24)

C'est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1Kappa qui a été produit par les techniques de l'ADN recombinant sur des cellules de myélome de souris. En ciblant le site antigénique II (présent sur les deux conformations) de la glycoprotéine F du VRS, il bloque la pénétration du virus dans les cellules bronchiques. (25)(26)

Il a obtenu son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) européenne le 13 août 1999 pour la prévention des infections respiratoires inférieures induites par le VRS et notamment les cas les plus graves requérant une hospitalisation

Ses indications sont :

- Enfant né prématurément (grossesse inférieure à 35 semaines d'aménorrhée) et âgés de moins de 6 mois lors du début de l'épidémie d'infection à VRS
- Nourrissons âgés de moins de 2 ans souffrant d'une cardiopathie congénitale avec impact hémodynamique.
- Nourrissons âgés de moins de 2 ans ayant reçu un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire dans les 6 mois précédant.

(27)(28)

Le Palivizumab est disponible en solution injectable (flacon de 0,5mL ou 1mL contenant respectivement 50mg et 100mg de substance active) et doit être administré par voie intramusculaire (IM), préférentiellement dans la cuisse de l'enfant (28).

Plusieurs injections sont nécessaires, une injection par mois pendant la période épidémique, jusqu'à 5 injections. En effet, la demi-vie sérique du Synagis® offre une protection d'un mois. La posologie recommandée pour ce traitement préventif est de 15mg/kg. (25)(27)

Certains effets indésirables ont été reportés lors d'un essai clinique où le Palivizumab était administré en prophylaxie chez des prématurés souffrant de dysplasie bronchopulmonaire ou de cardiopathie congénitale :

- Survenue fréquente : nervosité, réaction au point d'injection
- Survenue peu fréquente : réaction allergiques (choc anaphylactique, anaphylaxie), diarrhée, vomissements, leucopénie, hémorragie, asthénie...

(25)(28)

La bronchiolite représente un problème de santé publique car sa symptomatologie anxiogène pour les parents entraîne fréquemment une hospitalisation du nourrisson et donc un coût financier.

C'est donc dans un contexte de limitation de solutions thérapeutiques que viennent à apparaître de nouvelles thérapeutiques et notamment le Beyfortus.

## **II – Un nouveau traitement préventif : le Beyfortus**

### **1) Rappels d'immunologie**

Le corps humain bénéficie d'un système immunitaire composé d'un ensemble de cellules, organes, tissus et molécules, travaillant conjointement afin de défendre l'organisme contre les affections et maladies. (29)

Un antigène est une substance qui, lorsqu'elle est identifiée comme étrangère par le système immunitaire (adaptatif), peut déclencher une réponse immunitaire. Il peut se trouver à la surface de pathogènes (bactéries, virus, champignons, parasites...), ou provenir de l'environnement (pollen, allergènes ou toxines). (30)

Un anticorps, aussi appelé immunoglobuline (Ig), est une protéine circulante produite par l'homme en réponse à l'exposition d'antigènes et capable de se lier spécifiquement au site antigénique afin de neutraliser ou éliminer l'agent pathogène. (31)

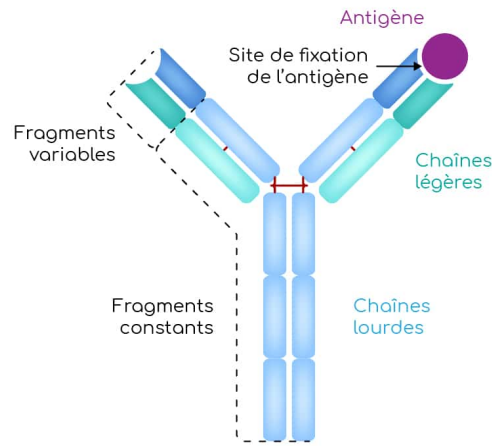
Chaque anticorps est spécifique à un antigène donné et leur liaison forme un complexe immun. (32)

Une immunoglobuline est constituée de quatre chaînes peptidiques :

- Deux chaînes légères : de type kappa  $\kappa$  ou lambda  $\lambda$
- Deux chaînes lourdes : de sous-type alpha  $\alpha$ , gamma  $\gamma$ , delta  $\delta$ , epsilon  $\epsilon$  ou mu  $\mu$ . Chaque sous-type détermine la classe d'immunoglobuline : IgA :  $\alpha$  ; IgG :  $\gamma$  ; IgD :  $\delta$  ; IgE :  $\epsilon$  et IgM :  $\mu$ .

(32)

La classe des immunoglobulines G, IgG, comporte également quatre sous-types : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4, qui se différencient notamment par leur spécificité antigénique, leur concentration plasmatique et leur demi-vie. (33)



*Figure 10 : Structure d'une immunoglobuline*

Chaque chaîne possède un fragment constant qui est commun à tous les anticorps d'un même organisme et interagit avec les cellules du système immunitaire ; et également un fragment variable qui participe à la liaison spécifique avec l'antigène (figure 10). (34)

La fonction physiologique du système immunitaire est la défense contre les agents pathogènes par le biais de deux types d'immunité : l'immunité innée et l'immunité adaptative. (31)

L'immunité innée, aussi appelée immunité naturelle, est la première ligne de défense du corps humain contre les infections. Elle repose sur des effecteurs présents dès la naissance, permettant de mettre rapidement en place une défense face à différents types d'agents pathogènes (bactéries, virus, champignons...).

Cette immunité est non spécifique, elle reconnaît des motifs communs partagés par de nombreux pathogènes, les PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns). Elle assure donc une ligne de défense continue contre les micro-organismes pathogènes. (35)

Les différents acteurs de l'immunité innée sont présents au niveau :

- Externe : la peau, les muqueuses, les sécrétions comme les larmes, la salive, le mucus, le suc gastrique à pH acide...



- Interne : intervention des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, macrophages, cellules dendritiques, cellules Natural Killer (NK), interférons, cytokines...

(36)

L'immunité adaptative, aussi appelée immunité acquise ou immunité spécifique, intervient comme deuxième ligne de défense suite à l'immunité innée. Elle s'active quelques jours après le contact avec l'agent étranger, une fois que ce dernier a réussi à passer la première ligne de défense.

Cette immunité acquise génère une réponse spécifique ciblant l'agent pathogène en cause. Elle repose sur l'intervention des lymphocytes B qui produisent les anticorps spécifiques à ce micro-organisme, et des lymphocytes T, capables d'identifier et de détruire les cellules infectées par l'agent étranger.

(37)

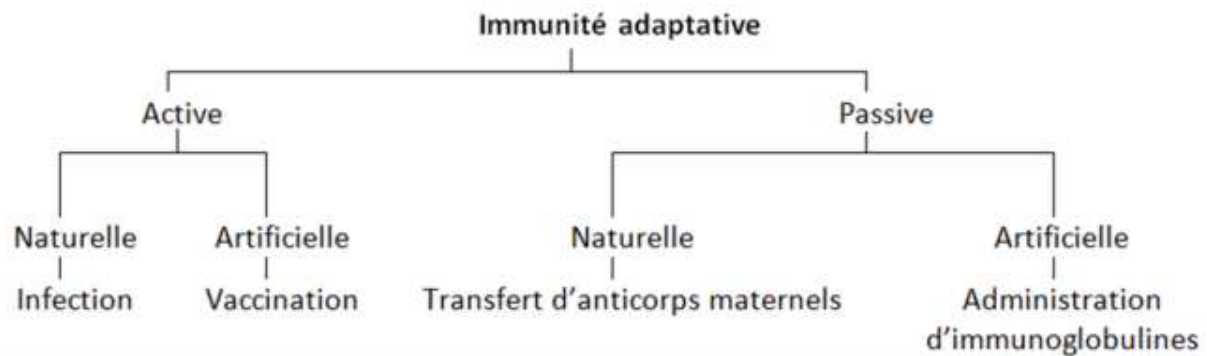
L'immunité spécifique se met en place bien plus tard, après une première exposition à un nouvel antigène. Cependant, après l'exposition initiale, les effecteurs de cette immunité conservent la mémoire de l'antigène, ce sont les lymphocytes B et lymphocytes T mémoires. Ainsi, lors de rencontres ultérieures avec l'antigène, les lymphocytes mémoires engendrent une réponse plus rapide et efficace que lors du premier contact. (38)

Cette immunité acquise est également partagée entre deux types d'immunité :

- Immunité active : stimule le système immunitaire de manière naturelle par exposition à un agent pathogène étranger ; ou de manière artificielle par injection d'un agent antigénique, c'est le cas de la vaccination.
- Immunité passive : transfert d'anticorps, naturellement de la mère à l'enfant via l'allaitement maternel ; ou artificiellement par l'administration d'anticorps contre un agent pathogène spécifique.

(Figure 11)

(36)



*Figure 11 : Les deux types d'immunités adaptative (36)*

Nous nous intéresserons ici à l'immunité passive artificielle.

Un anticorps monoclonal est une molécule produite en laboratoire à partir d'un seul type de cellules immunitaires, les lymphocytes B. (39)

Les lymphocytes B producteurs d'anticorps sont isolés des souris, préalablement immunisées avec un antigène spécifique, et fusionnés avec des lignées cellulaires immortelles du myélome pour former des cellules hybrides, appelées hybridomes. (40) Ces hybridomes sont ensuite clônés en grande quantité afin de produire des anticorps identiques dirigés spécifiquement contre un agent pathogène particulier. (39)

Initialement dérivé d'une espèce animale et plus généralement la souris, l'anticorps peut être génétiquement modifié afin de devenir un anticorps monoclonal humanisé et ainsi que la majeure partie de sa structure soit identique à celle des anticorps humains. Les anticorps monoclonaux humanisés sont à 90% humains. (41)

Un anticorps recombinant est un anticorps qui a été produit en laboratoire par des techniques de génie génétique, c'est-à-dire par modification de l'ADN, en utilisant des cellules hôtes (par exemple des cellules de mammifères comme les cellules d'ovaires d'hamster chinois). Le matériel génétique codant pour l'anticorps est inséré dans une cellule hôte qui produit l'anticorps en grande quantité. (34)

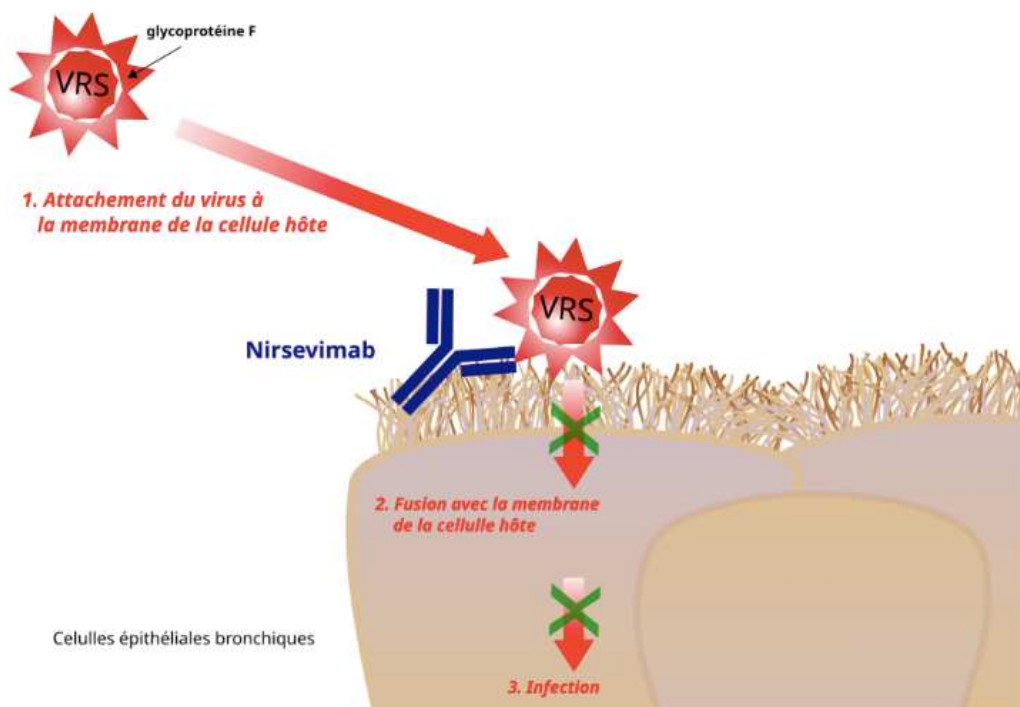
Cette technique de production d'anticorps monoclonaux s'est largement développée et est utilisée en médecine pour le diagnostic et le traitement de diverses maladies : infections, cancers, maladies auto-immunes... (42)

## 2) Mécanisme d'action du Beyfortus

Le Beyfortus est un traitement dont la DCI est le Nirsévimab, nom de sa substance active. Le Beyfortus® est le nom commercial de la molécule. (43)

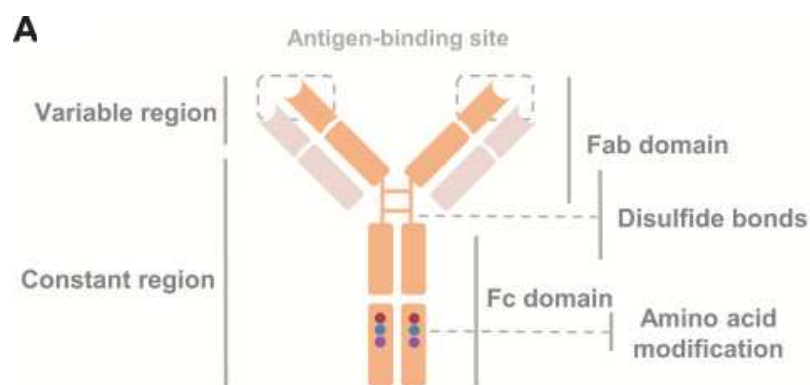
Le Nirsévimab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG1 Kappa. Il a été optimisé à partir d'un autre anticorps monoclonal IgG1, appelé D25 qui a lui-même été isolé à partir de lymphocytes B mémoires humains, chez des individus immunisés contre le VRS. (44). Le Beyfortus a été produit par les techniques de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaires d'hamster chinois, permettant de le produire à grande échelle. Ce traitement préventif confère donc une immunité passive.

A la différence du Palivizumab, le Nirsévimab, se lie au site antigénique Ø de la glycoprotéine F spécifiquement en conformation pré-fusion du VRS, offrant ainsi une protection plus puissante et empêche la fusion membranaire du virus aux cellules bronchiques, étape clé de la pénétration virale. Le virus est ainsi neutralisé et il n'y a pas d'infection (figure 12). (45)(46)



*Figure 12 : Mécanisme d'action du Nirsévimab (43)*

De même, à la différence du Synagis, la molécule a été modifiée par la substitution de 3 acides aminés dans la région Fc, en position YTE, afin d'allonger sa demi-vie sérique (figure 13). Ainsi, cela lui confère une action prolongée (47), de 69 jours, avec un minimum de 63 jours et un maximum de 73 jours. (24)



*Figure 13 : Schéma de l'anticorps monoclonal Beyfortus (45)*

### 3) Indication et mise sur le marché

Le Nirsévimab est le deuxième traitement préventif, suite au Palivizumab, qui a obtenu son AMM européenne depuis le 31 octobre 2022 pour la prévention des infections respiratoires basses induites par le VRS survenant chez les nourrissons durant leur première exposition à la circulation du VRS (46). L'indication de ce traitement préventif est donc plus large que celle du Synagis.

La FDA (Food and Drug Administration), aussi appelé en français Agence américaine des produits alimentaires et des médicaments, a approuvé la mise sur le marché du Beyfortus sur le territoire américain en date du 17 juillet 2023. (47)

En France métropolitaine, le Nirsévimab a pu être prescrit à tous les nourrissons nés à partir du 06 février 2023. Il a d'abord été disponible dans les établissements de santé tels que les maternités, et uniquement sur commande dans les pharmacies d'officine, à compter du 15 Septembre 2023. Après une commande passée en officine, le délai de livraison du traitement préventif est estimé à 3 ou 4 jours, pouvant aller jusqu'à 5

ou 6 jours le week-end (48)(49). Il peut être prescrit par un médecin ou un sage-femme. (50)

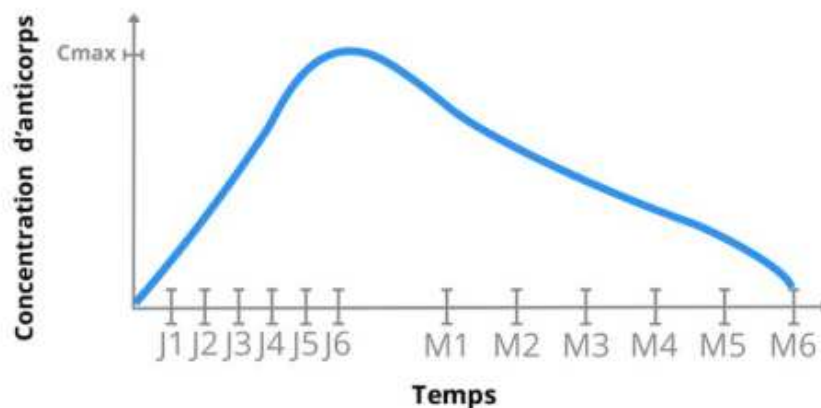
#### 4) Administration du traitement

Le Beyfortus est disponible sous forme injectable : seringue préremplie de 50 mg (50 mg/0,5 mL) ou 100 mg (100 mg/1 mL). Il doit être administré par voie intramusculaire, idéalement dans la cuisse du nouveau-né. (46)

L'injection peut être réalisée par un médecin, un sage-femme ou un infirmier. (50)

Une seule injection est suffisante, du fait de la modification structurale de la molécule qui confère une durée de protection d'au moins 5 mois. (47)

Les données actuelles indiquent que la concentration maximale d'anticorps est atteinte 6 jours après l'injection (figure 14).(51)



*Figure 14 : Analyse de la concentration d'anticorps en fonction du temps*

Le Beyfortus et les vaccins du calendrier vaccinal de l'enfant peuvent être administrés le même jour mais les points d'injection doivent être différents. (49) (52)

Il doit être administré avant le début de la saison épidémique du VRS. Pour les nourrissons nés pendant cette période, l'injection doit être réalisée dès la naissance, de préférence avant la sortie de la maternité (46). Les campagnes d'immunisation débutent généralement à la mi-septembre.

Le Nirsévimab doit être maintenu au réfrigérateur, dans son emballage extérieur, à une température comprise entre 2 et 8 degrés. Il doit être conservé à l'abri de la lumière et de toute source de chaleur, il ne doit être ni congelé ni agité.

Une fois retiré du réfrigérateur, la seringue doit être protégée de la lumière et injectée dans les 8 heures. Au-delà, elle doit être jetée.

(46)(52)

La posologie recommandée pour ce traitement dépend du poids de l'enfant :

- 50 mg administrés chez les nourrissons pesant moins de 5 kg
- 100 mg administrés chez les nourrissons pesant plus de 5 kg

(24)(52)

## **5) Effets indésirables et contre-indications**

Ce traitement préventif peut possiblement entraîner des effets secondaires, non graves, survenant dans les jours suivant l'injection :

- Éruptions cutanées (rash cutané) : observées jusqu'à une semaine après injection
- Hyperthermie : observé jusqu'à une semaine après injection
- Réactions au point d'injection (douleur, induration, œdème..) : observées dans les 14 jours après injection

(46) (52) (53)

Le Beyfortus est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, le Nirsévimab. (46)

## **6) SMR et ASMR**

### **a- Explications**

Lorsqu'un médicament a obtenu son AMM, le laboratoire pharmaceutique peut faire la demande, auprès de la HAS, de l'inscrire sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) par l'Assurance-maladie.

La Commission de la Transparence de la HAS sera chargée d'examiner cette demande en évaluant le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration au Service Médical Rendu du médicament (ASMR). (54)

Le SMR d'un médicament pour une indication spécifique se base sur cinq critères :

- Son efficacité et ses effets indésirables
- Son intérêt en matière de santé publique
- La place du médicament dans la stratégie thérapeutique, en particulier par rapport aux autres traitements disponibles
- Son rôle préventif, symptomatique ou curatif
- La gravité de la maladie qu'il vise à traiter

(55)

En fonction de ces critères, le niveau de SMR est établi en SMR important, modéré, faible ou insuffisant (56). L'avis rendu par la Commission de la Transparence est transmis à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance-Maladie (UNCAM) qui décidera du taux de remboursement en se basant sur le SMR déterminé par la HAS :

- SMR important : taux de remboursement de 65%
- SMR modéré : taux de remboursement de 30%
- SMR faible : taux de remboursement de 15%
- SMR insuffisant : médicament non remboursé.

(57)

Certains de ces facteurs peuvent entraîner un SMR insuffisant, ce qui signifie que le médicament ne sera pas remboursé par l'Assurance-Maladie. Toutefois, cela ne remet pas en question son efficacité, puisqu'il a au préalable obtenu une AMM.

La Commission de la Transparence évalue également l'ASMR du médicament, par le progrès thérapeutique, la valeur médicale ajoutée qu'il apporte par rapport aux autres traitements déjà présents sur le marché. (54)

L'ASMR d'un médicament pour une indication spécifique se base sur plusieurs critères :

- La qualité de démonstration : étude(s) clinique(s) réalisée(s), comparaison en ou non avec un comparateur, cohérence et pertinence dans le choix du comparateur, de la population incluse, du critère de jugement principal de l'étude, du design de l'étude...
- La quantité d'effets en matière de pertinence clinique, de tolérance et de qualité de vie par rapport au comparateur choisi
- Un besoin médical couvert dans l'indication concernée par l'évaluation

(55)

En fonction de ces critères, différents niveaux d'ASMR ont été établis :

- ASMR I : progrès thérapeutique majeur
- ASMR II : progrès thérapeutique important
- ASMR III : progrès thérapeutique modéré
- ASMR IV : progrès thérapeutique mineur
- ASMR V : absence de progrès thérapeutique (55)(56)

L'avis est transmis au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) qui fixera, en négociation avec le laboratoire exploitant, le prix du médicament en fonction l'ASMR, du prix des traitements ayant la même indication, des conditions d'utilisation et du volume de ventes prévu.

En cas de désaccord, c'est le CEPS qui fixera seul le prix du médicament. (57)

### **b- Cas du Beyfortus**

La Commission de la Transparence a rendu un avis en date du 19 juillet 2023 concernant le Beyfortus.



> Contexte d'une population éligible au Synagis

La Commission estime que le Beyfortus constitue une alternative de première intention au Synagis dans la prévention des infections respiratoires basses induites par le VRS survenant chez les nourrissons durant leur première exposition à la circulation du VRS, et notamment les cas les plus graves requérant une hospitalisation :

- Enfant né prématuré (grossesse inférieure à 35 semaines d'aménorrhée) et âgés de moins de 6 mois lors du début de l'épidémie d'infection à VRS
- Nourrissons âgés de moins de 2 ans souffrant d'une cardiopathie congénitale avec impact hémodynamique.
- Nourrissons âgés de moins de 2 ans ayant reçu un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire dans les 6 mois précédant.

(58)

Dans ce cas, le SMR du Nirsévimab est évalué comme étant faible, comme l'était le SMR du Palivizumab, dans l'indication ci-dessus. (59)

Au niveau de l'ASMR, la Commission estime que le Beyfortus ne constitue pas un progrès thérapeutique et que son ASMR est évalué comme ASMR V, par rapport au Synagis dans l'indication évoquée précédemment. (59)

> Contexte d'une population non éligible au Synagis

La Commission estime que le Beyfortus constitue une option de première intention dans la prévention des infections respiratoires basses induites par le VRS survenant chez les nourrissons, qu'ils présentent ou non des facteurs de risque, et qui ne sont pas éligibles au Palivizumab, durant leur première exposition à la circulation du VRS. (58)

Dans ce cas, le SMR du Nirsévimab est évalué comme étant modéré dans l'indication ci-dessus. C'est pourquoi le traitement préventif bénéficiera d'un remboursement à hauteur de 30% par l'Assurance Maladie. (59)

Au niveau de l'ASMR, la Commission estime que le Beyfortus apporte un progrès thérapeutique mineur et que son ASMR est évalué comme ASMR IV, dans l'indication citée précédemment. (59)

La Commission de la Transparence a rendu un nouvel avis en date du 23 octobre 2024. En effet, en 2024, l'extension d'indication du Beyfortus a été justifiée par de nouvelles données cliniques prouvant son efficacité et sa sécurité chez des nourrissons jusqu'à 24 mois présentant un risque élevé de forme sévère de la bronchiolite à VRS.

> Contexte d'une population éligible au Synagis

La Commission estime que le Beyfortus constitue une alternative de première intention au Synagis dans la prévention des infections respiratoires basses induites par le VRS survenant chez les nourrissons durant leur première et deuxième exposition à la circulation du VRS, et notamment les cas les plus graves requérant une hospitalisation :

- Enfant né prématuré (grossesse inférieure à 35 semaines d'aménorrhée) et âgés de moins de 6 mois lors du début de l'épidémie d'infection à VRS
- Nourrissons âgés de moins de 2 ans souffrant d'une cardiopathie congénitale avec impact hémodynamique.
- Nourrissons âgés de moins de 2 ans ayant reçu un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire dans les 6 mois précédant.

(60)

Suite à la réévaluation, le SMR du Nirsévimab est évalué comme étant modéré dans l'indication ci-dessus. Le Beyfortus bénéficiera donc d'un remboursement à hauteur de 30% par l'Assurance Maladie. (59)

Au niveau de l'ASMR, la Commission estime que le Beyfortus apporte un progrès thérapeutique mineur et que son ASMR est évalué comme ASMR IV, dans l'indication évoquée précédemment. (59)

Il n'y a pas eu de changement dans le contexte d'une population non éligible au Synagis, comparé à l'avis initial de juillet 2023.

Le prix du Beyfortus est fixé à 401,80 euros. (61)

Deux cas de figure se présentent :

- Si le bébé est né entre septembre de l'année N et février de l'année N+1, correspondant à la période d'exposition au VRS, le Nirsévimab peut être administré directement à la maternité, après l'accouchement. Dans ce cas, son administration sera entièrement prise en charge sans avance de frais pendant le séjour hospitalier. (50)
- Si le bébé est né entre février et septembre de l'année N, en dehors de la période d'exposition au VRS, l'injection peut être prescrite par un médecin ou un sage-femme et administrée en ville, par un médecin, un sage-femme ou un infirmier, après délivrance du traitement à la pharmacie. Dans ce cas, il est remboursé à hauteur de 30% par l'Assurance Maladie. Selon les garanties souscrites par les assurés, le reste à charge peut être totalement couvert par les organismes de complémentaire santé.

(50)(62)

### **III – Développement du Beyfortus**

#### **1) Cycle de vie d'un médicament**

Le développement d'un nouveau médicament est un long processus réglementé se déroulant en différentes phases, d'abord les tests précliniques puis les essais cliniques. En effet, 10 à 15 ans s'écoulent entre l'identification d'une molécule thérapeutique et la commercialisation. (63)

Durant ces années, plusieurs étapes se succéderont : recherche et découverte, développement préclinique, développement clinique, mise sur le marché et enfin surveillance post commercialisation.

### **a- Essais pré-cliniques**

Avant de tester un médicament sur des humains, la molécule choisie est d'abord expérimentée à la fois en laboratoire sur des cellules (tests in vitro), et sur des modèles animaux (tests in vivo), généralement des rongeurs (souris et rats) et de manière plus spécifique des lapins, des singes, des chiens, des poissons.

(64)(65)

L'objectif de ces essais pré-cliniques est d'évaluer la toxicité, la sécurité et l'efficacité du médicament afin d'assurer la sécurité pour la santé humaine et l'environnement. Ainsi plusieurs paramètres sont évalués : le profil toxicologique de la substance active, le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique, les effets secondaires potentiels et la relation dose-effet (détermination de la dose maximale tolérée mais aussi de la première dose n'induisant pas d'effet toxique). Cela permet de calculer la dose à administrer chez l'homme.

(65)

Ces études doivent être réalisées conformément aux réglementations strictes comme les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et les directives des agences de régulation (EMA, FDA, OMS). (64)

De plus, la règle des 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner) doit également être respectée. C'est un principe éthique fondamental en expérimentation animale visant à réduire l'utilisation des animaux et à minimiser leur souffrance. (66)

Après les tests pré-cliniques, les chercheurs examinent leurs résultats et décident si le médicament peut entrer en phase de recherche clinique.

### **b- Essais cliniques**

Les essais cliniques représentent une étape essentielle du développement d'un médicament car ils permettent d'évaluer sa sécurité et son efficacité chez l'être humain. (63)

Ils peuvent être réalisés sur des personnes de tout âge, y compris les enfants. (67)

Ils se déroulent en quatre phases successives, chacune ayant un objectif spécifique. (63)

#### > Phase I

Les essais de phase I marquent la première administration du médicament testé, chez l'homme. (63) Ils sont généralement menés chez un petit groupe de volontaires sains, d'environ 20 personnes. (68)

En oncologie ou dans le cas de maladies rares, les essais de phase I peuvent être réalisés chez des patients atteints de la maladie ciblée, bien souvent lorsque les options thérapeutiques standard sont épuisées. Cela permet d'observer les premiers signes d'efficacité thérapeutique du traitement à l'étude.

L'objectif principal est d'évaluer la sécurité et la toxicité du médicament en développement. (66) En effet, il est essentiel de vérifier que les résultats de toxicité observés durant la phase pré-clinique sont comparables à ceux obtenus chez l'homme. Ainsi cela permettra de déterminer la dose maximale tolérée, correspondant à la dose au-delà de laquelle les effets indésirables deviennent inacceptables.

Les essais de phase I font l'objet d'une administration progressive, appelée escalade de dose, débutant donc par une faible dose de médicament qui sera augmentée progressivement. Les volontaires sont généralement répartis en cohortes avec des doses croissantes de médicament. Le but de cette phase I est de déterminer des doses sûres qui seront administrées en phase II.

Les études de phase I ont également pour objectif d'étudier la pharmacocinétique (le devenir du médicament dans l'organisme) et la pharmacodynamique (l'effet du médicament sur l'organisme) du produit testé. (65)

#### > Phase II

Les essais de phase II sont menés chez un groupe un peu plus conséquent qu'en phase I, d'environ 50 à 100 patients. (68)

L'objectif principal est de déterminer la dose optimale de médicament en tenant compte de son efficacité et sa tolérance chez la population étudiée, c'est-à-dire la dose permettant de maximiser l'effet thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables. Une fois définie, c'est cette dose optimale qui sera alors utilisée lors des essais de phase III. (66)

La pharmacocinétique et les effets secondaires à court terme sont également étudiés. (68)

#### > Phase III

Les essais de phase III constituent l'étape ultime avant la commercialisation du médicament. Ils sont menés chez un très grand nombre de patients atteints de la pathologie ciblée, jusqu'à plusieurs milliers de patients. (68)

Ces essais sont menés de manière comparative, opposant le médicament testé à un traitement médicamenteux de référence pour la pathologie ciblée. Si aucun traitement de référence n'existe, le médicament en développement sera alors comparé à un placebo, c'est à dire une substance n'entraînant aucun effet pharmacologique. (65)

Dans la plupart de cas, ces études sont réalisées en double aveugle avec une attribution aléatoire des traitements, autrement dit, ni le patient ni les médecins ne savent ce qu'a reçu le patient. (68)

L'objectif de ces essais de phase III est de démontrer l'efficacité thérapeutique et la sécurité du médicament en développement et d'évaluer son rapport bénéfices / risques. (63)

A l'issue de ces différentes phases, l'AMM du médicament en développement peut délivrée selon trois critères :

- Qualité
- Efficacité
- Sécurité

Bien qu'un médicament puisse entraîner des effets indésirables, il faut que son rapport bénéfices / risques soit jugé favorable.

Une fois commercialisé, de nouveaux effets indésirables qui n'avaient pas été observés durant les études cliniques, peuvent apparaître. C'est pourquoi l'évaluation du médicament se poursuit après sa mise sur le marché (phase IV).

(65)

#### > Phase IV

Les essais de phase IV débutent après la commercialisation dudit médicament. L'objectif est de surveiller l'utilisation du médicament sur le long terme et dans des conditions réelles d'utilisation afin d'évaluer sa tolérance à grande échelle. (63)

La pharmacovigilance joue un rôle essentiel en assurant le suivi de la tolérance et de la sécurité du médicament en détectant les effets indésirables rares ou tardifs, en surveillant les interactions médicamenteuses et en identifiant les erreurs de prescription ou le mésusage du médicament. (65)

Cette surveillance se maintient tout au long du cycle de vie du médicament. (69)

## **2) Cas du Beyfortus**

Le Nirsévimab a été développé conjointement par les laboratoires AstraZeneca et Sanofi. C'est en mars 2017 qu'un accord a été conclu entre les deux laboratoires pour le développement et la commercialisation du traitement. C'est ainsi qu'AstraZeneca assure le développement et la production tandis que Sanofi est responsable de la commercialisation et de la gestion des revenus.

(70)

## **a- Essais pré-cliniques**

Les données des études pré-cliniques, réalisées sur des cellules en culture et sur des animaux, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Ces études ont porté sur la pharmacologie de sécurité, la toxicologie après administrations répétées et la réactivité tissulaire croisée. Ainsi, cela a permis la poursuite du développement clinique.

(46)

## **b- Essais cliniques**

Suite à ces essais précliniques, plusieurs essais cliniques impliquant le Beyfortus ont été réalisés chez l'homme. Nous parlerons ici du MEDI8897, nom expérimental du Beyfortus avant sa mise sur le marché.

Les essais cliniques menés à travers le monde sont répertoriés dans la base de données en ligne ClinicalTrials.gov. Sur cette plateforme, un numéro d'identification est attribué à chaque essai clinique : le code NCT suivi d'une série de 8 chiffres. (71) Chaque essai clinique est également défini par un numéro permettant d'identifier l'étude (ici, dans le cas du Nirsévimab, débutant par un D et suivi d'une série de 10 chiffres ou lettres).

### **> Phase I**

En avril 2014, le Nirsévimab a d'abord été testé dans un essai de phase I : NCT02114268 ; D5290C00001.

Il s'agit d'une étude de phase 1, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec une administration unique, en escalade de dose, chez des volontaires sains adultes. L'objectif était d'évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du MEDI8897 par rapport à un placebo, lorsqu'il est administré chez des personnes âgées de 18 à 49 ans.



Les participants étaient randomisés de façon aléatoire dans un des bras de traitement suivants :

- MEDI8897 300 mg en IV
- MEDI8897 1000 mg en IV
- MEDI8897 3000 mg en IV
- MEDI8897 100 mg en IM
- MEDI8897 300 mg en IM
- Placebo

(72)(73)

Sur 342 personnes sélectionnées, 136 participants ont été réellement inclus dans l'essai et ont été suivis pendant environ 1 an après l'administration du traitement au jour 1.

Le critère d'évaluation principal était le nombre de participants ayant présenté des événements indésirables graves ou non, au cours du traitement.

Les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre de participants ayant présenté des anticorps anti- MEDI8897 ; et la pharmacocinétique évaluée par le biais de plusieurs paramètres :

- la concentration maximale observée (C<sub>max</sub>) et le temps pour l'atteindre (T<sub>max</sub>),
- l'aire sous la courbe schématisant la concentration en fonction du temps entre le temps 0 et l'infini [AUC 0-infini],
- la demi-vie d'élimination T<sub>1/2</sub> : temps mesuré pour que la concentration sérique diminue de moitié par rapport à sa concentration initiale,
- le volume de distribution : volume théorique dans lequel la quantité totale de médicament devrait être uniformément distribuée pour produire la concentration sanguine désirée du médicament à l'étude,
- la clairance systémique : mesure quantitative de la vitesse à laquelle une substance médicamenteuse est éliminée de l'organisme.

(73)

102 participants ont reçu le MEDI8897 et 34 ont reçu le placebo.

En juin 2021, une autre étude de phase I a été réalisée : NCT04840849 ; D5290C00007. Il s'agit d'une étude de phase I, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec une administration unique chez des volontaires sains adultes d'origine chinoise.

L'objectif était d'évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du MEDI8897 par rapport à un placebo, lorsqu'il est administré chez des chinois âgés de 18 à 45 ans.

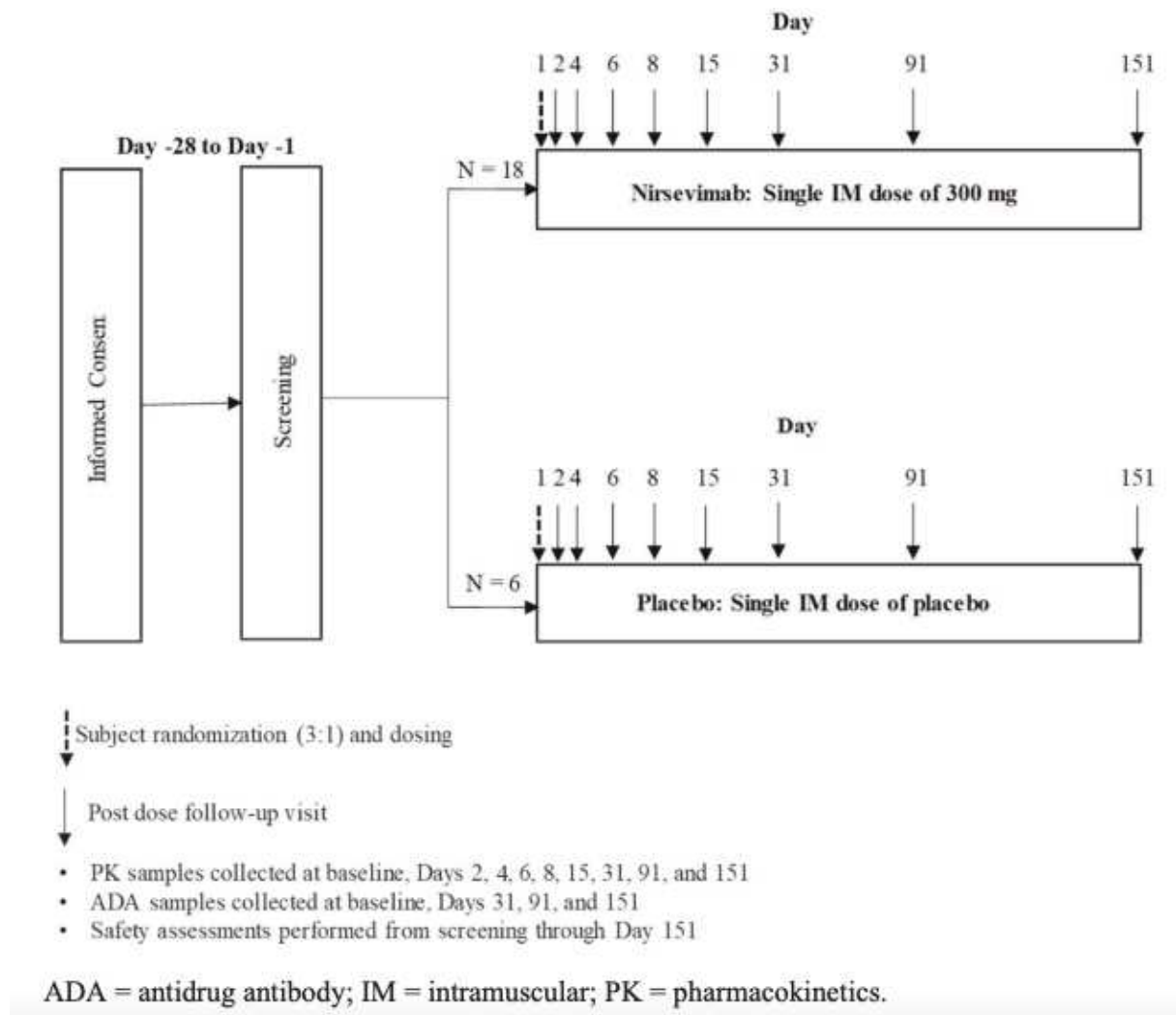
Les participants étaient randomisés de façon aléatoire, avec une proportion 3 : 1, dans un des bras de traitement suivants :

- MEDI8897 300 mg en IM
- Placebo en IM

Une randomisation en 3:1 signifie que pour 3 participants recevant le MEDI8897, 1 participant recevra un placebo. Cela permet d'exposer plus de patients au traitement expérimental et ainsi d'obtenir plus de données sur son efficacité et sa tolérance.

Ainsi, 18 participants ont reçu le MEDI8897 et 6 ont reçu le placebo.

(74)(75)



*Figure 15 : Design du protocole D5290C00007 (76)*

24 participants ont été inclus dans l'essai et ont été suivis jusqu'à 150 jours après l'administration unique du traitement au jour 1.

Le critère d'évaluation principal était la pharmacocinétique par le biais de plusieurs paramètres : la concentration maximale observée (C<sub>max</sub>) et le temps pour l'atteindre (T<sub>max</sub>), l'aire sous la courbe représentant la concentration en fonction du temps entre le temps 0 et 150 jours [AUC 0-150].

Les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre de participants ayant présenté des événements indésirables graves ou non, des événements indésirables d'une importance particulière ou des maladies chroniques d'apparition récente, au cours du traitement ; ainsi que le nombre de participants ayant présenté des anticorps anti-MEDI8897.

(77)

## > Phase II

En janvier 2015, le Beyfortus a ensuite été testé dans un essai de phase II : NCT02290340 ; D5290C00002. Il s'agit d'une étude de phase Ib / IIa, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec une administration unique, en escalade de dose, chez des volontaires sains prématurés.

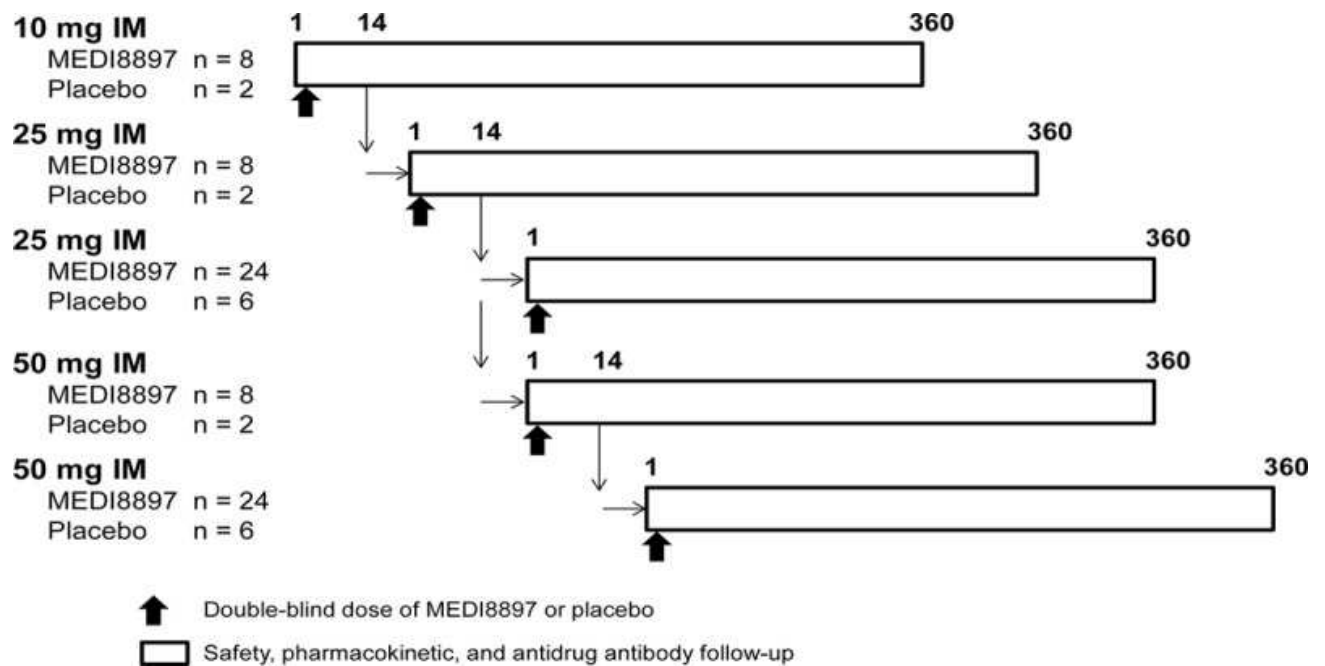
L'objectif était d'évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du MEDI8897 par rapport à un placebo, lorsqu'il est administré chez des nourrissons nés prématurément, âgés de 32 semaines 0 jour à 34 semaines 6 jours de gestation, et exposés à leur première saison du VRS.

Les participants étaient randomisés de façon aléatoire, avec une proportion 4 : 1, dans un des bras de traitement suivants :

- MEDI8897 10 mg en IM
- MEDI8897 25 mg en IM
- MEDI8897 50 mg en IM
- Placebo en IM

Sur 151 personnes sélectionnées, 89 participants ont été réellement inclus dans l'essai et ont été suivis pendant environ 1 an après l'administration du traitement au jour 1.

(78)(79)



*Figure 16 : Design du protocole D5290C00002 (80)*

L'escalade de dose dépendait d'un profil de sécurité acceptable durant les 14 jours suivant l'administration de la dose précédente validé par le comité d'escalade des doses (DEC = Dose Escalation Committee).

Après validation de la dose de 25 mg, une cohorte d'expansion à 25 mg (30 sujets) a été incluse en parallèle de la cohorte d'escalade à 50 mg (10 sujets). Une fois la dose de 50 mg validée par le DEC, une cohorte d'expansion à 50 mg faisant intervenir 30 sujets a été ajoutée.

(80)

Les critères d'évaluation principaux étaient le nombre de participants ayant présenté des événements indésirables graves ou non, y compris les anomalies de laboratoire jugées cliniquement significatives, ou des événements indésirables d'une importance particulière au cours du traitement.

Les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre de participants ayant présenté des anticorps anti-MEDI8897 ; et la pharmacocinétique par le biais de plusieurs paramètres : la concentration maximale observée (C<sub>max</sub>) et le temps pour l'atteindre (T<sub>max</sub>), l'aire sous la courbe représentant la concentration en fonction du temps entre le temps 0 et 150 jours [AUC 0-150] et entre le temps 0 et l'infini [AUC 0-infini], la demi-vie d'élimination T<sub>1/2</sub>, le volume de distribution et la clairance extravasculaire. (79)

En novembre 2016, une seconde étude de phase II a été réalisée : NCT02878330, D5290C00003. Il s'agit d'une étude de phase IIb, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec une administration unique chez des volontaires sains prématurés.

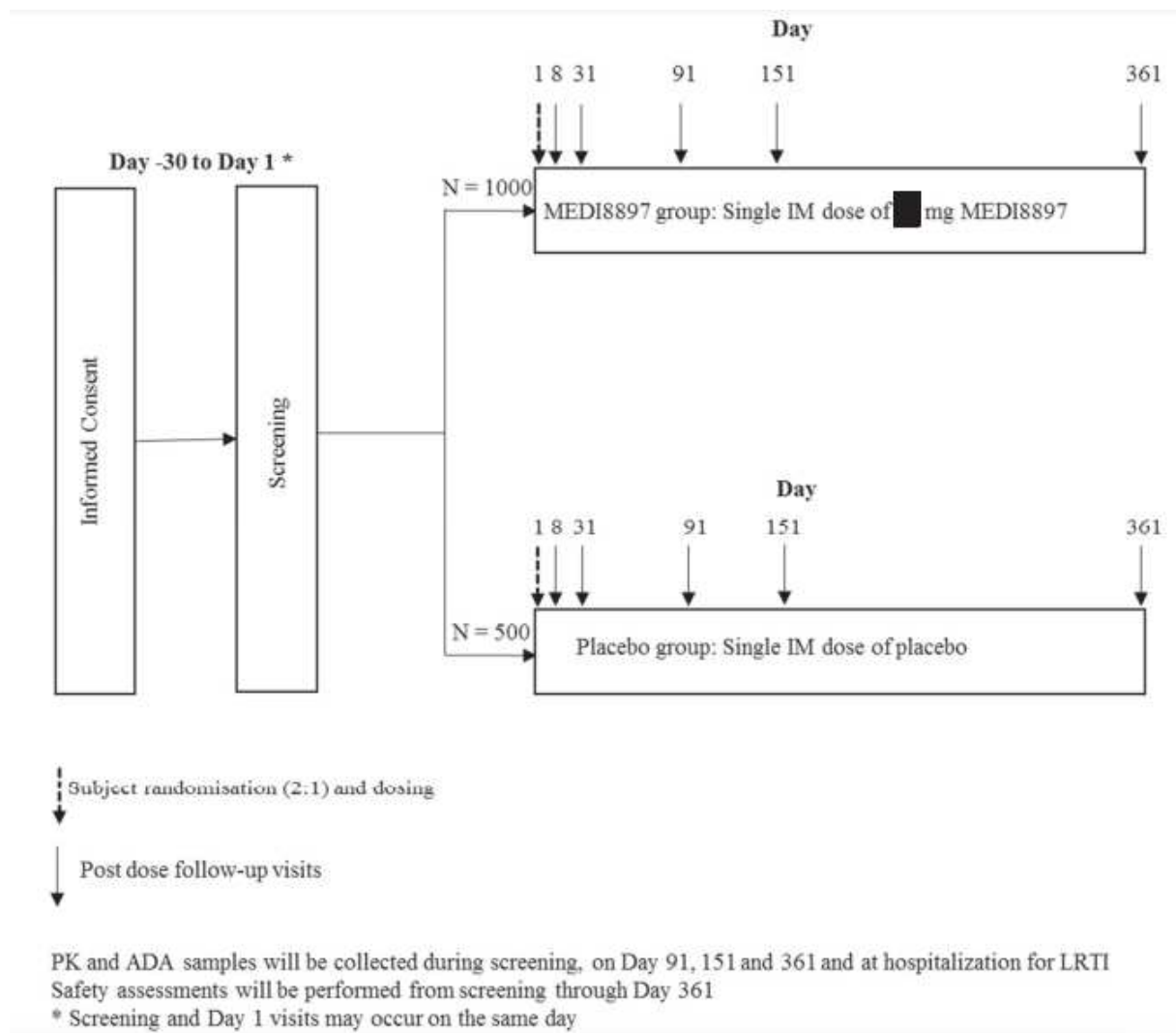
L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du MEDI8897 par rapport à un placebo, lorsqu'il est administré chez des nourrissons nés prématurément, âgés de 29 semaines 0 jour à 34 semaines 6 jours de gestation, et exposés à leur première saison du VRS.

Les participants étaient randomisés de façon aléatoire, avec une proportion 2 : 1, dans un des bras de traitement suivants :

- MEDI8897 50 mg en IM
- Placebo en IM

Sur 1540 personnes sélectionnées, 1453 participants ont été réellement inclus dans l'essai et ont été suivis pendant environ 1 an après l'administration du traitement au jour 1.

(81)(82)



*Figure 17 : Design du protocole D5290C00003 (83)*

Le critère d'évaluation principal était le nombre de participants présentant une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS, sous surveillance médicale. Cette infection à VRS était évaluée sur des critères cliniques objectifs et sur des tests de détection du VRS (types A et B) par RT-PCR en temps réel sur les sécrétions respiratoires. Les critères reposaient sur un examen physique (présence de râles, crépitations ou sifflements) mais aussi sur les éléments cliniques suivants :

- Fréquence respiratoire élevée au repos ( $\geq 60/\text{min}$  pour les enfants de moins de 2 mois,  $\geq 50/\text{min}$  pour les enfants âgés de 2 à 6 mois, et  $\geq 40/\text{min}$  pour les enfants âgés de 6 mois à 2 ans)
- Hypoxémie (saturation en oxygène  $< 95\%$  à  $\leq 1800$  m d'altitude,  $< 92\%$  au-delà)
- Signes de détresse respiratoire sévère ou déshydratation due à une difficulté d'alimentation

Les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre de participants hospitalisés en raison d'une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS ; le nombre de participants ayant présenté des événements indésirables graves ou non, des événements indésirables d'une importance particulière ou des maladies chroniques d'apparition récente, au cours du traitement ; la concentration sérique ainsi que la demi-vie d'élimination T1/2 du MEDI8897 et le nombre de participants ayant présenté des anticorps anti-MEDI8897.

(82)

En septembre 2020, une troisième étude de phase II a été réalisée : NCT04484935 ; D5290C00008. Il s'agit d'une étude de phase II, en ouvert, non contrôlée, avec une administration unique chez des enfants immunodéprimés.

L'objectif était d'évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du MEDI8897 chez des enfants immunodéprimés âgés de moins de 24 mois et exposés à leur première ou deuxième saison du VRS.

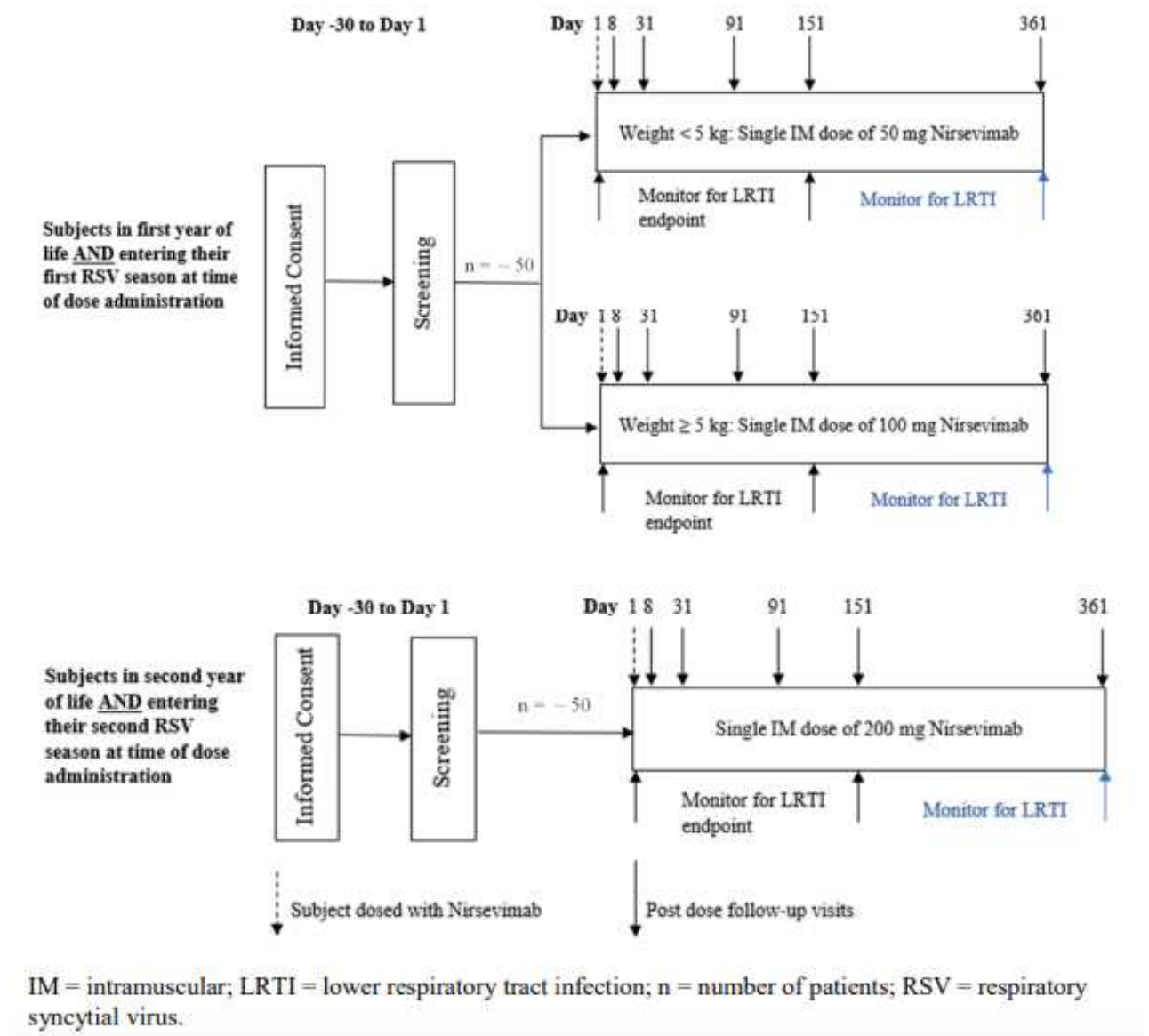
Les participants recevaient le traitement selon les différentes doses suivantes :

- MEDI8897 50 mg en IM pour un poids inférieur à 5kg
- MEDI8897 100 mg en IM pour un poids supérieur ou égal à 5kg
- MEDI8897 200 mg en IM pour les sujets entrant dans leur deuxième saison de VRS

100 participants ont été inclus dans cet essai et ont été suivis pendant environ 1 an après l'administration du traitement au jour 1.

(84)(85)





*Figure 18 : Design du protocole D5290C00008 (86)*

Le critère d'évaluation principal de l'essai était le nombre de participants ayant présenté des événements indésirables graves ou non, des événements indésirables d'une importance particulière ou des maladies chroniques d'apparition récente, au cours du traitement.

Les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre de participants présentant une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS et ayant été ou non hospitalisés ; la concentration sérique du MEDI8897 et le nombre de participants ayant présenté des anticorps anti-MEDI8897.

(84)

> Phase III

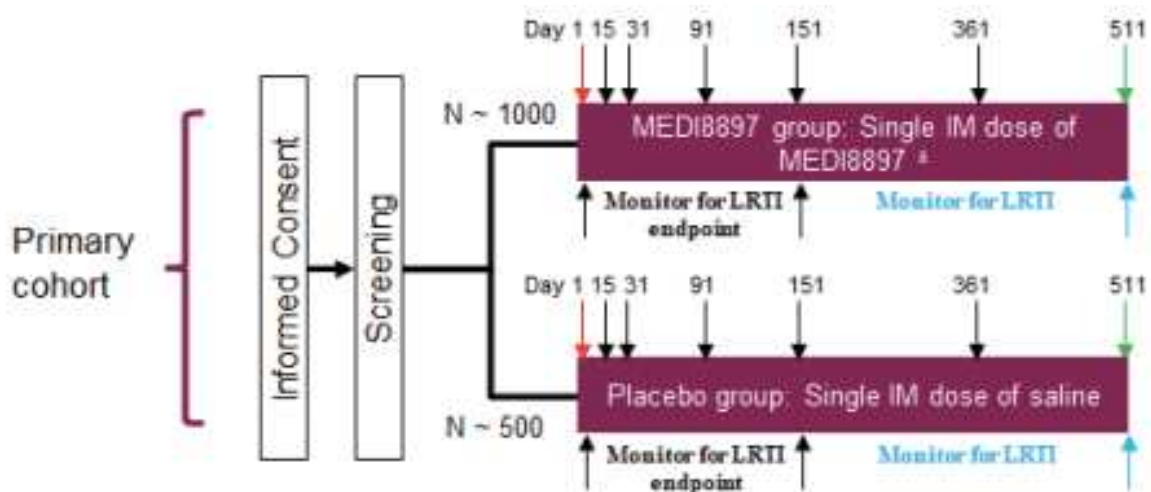
En juillet 2019, le Beyfortus a ensuite été testé dans deux essais de phase III. La première s'intitule MELODY : NCT03979313 ; D5290C00004. Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec une administration unique chez des volontaires sains prématurés et nés à terme.

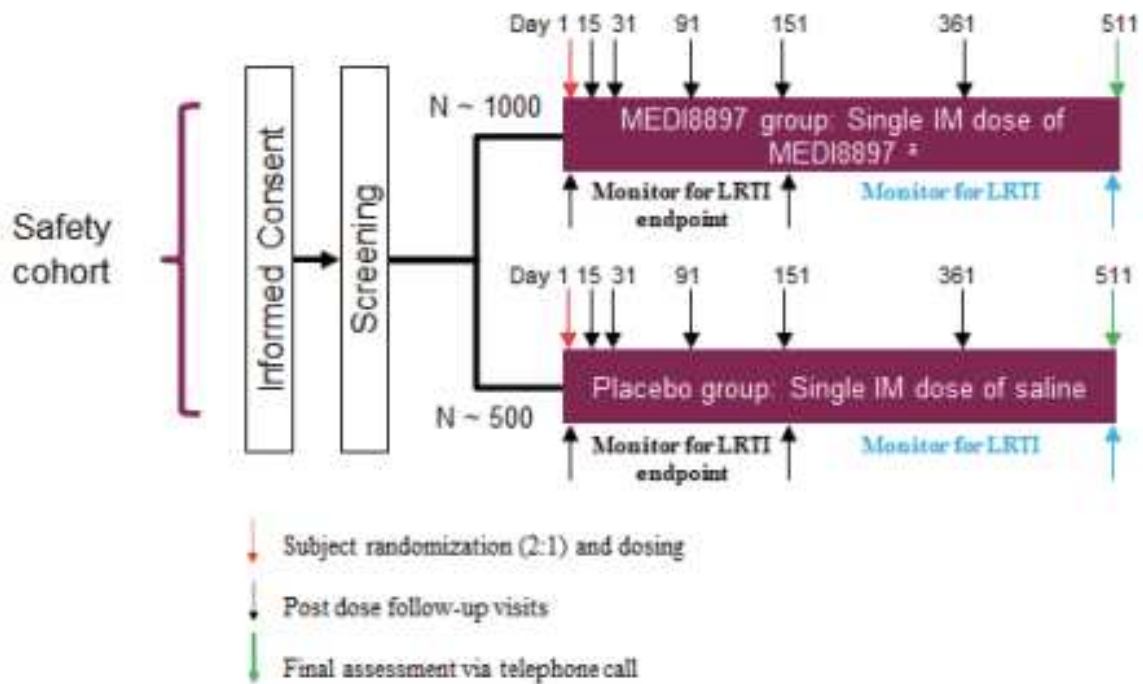
L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du MEDI8897 par rapport à un placebo, lorsqu'il est administré chez des nourrissons nés prématurément, âgés de 35 semaines de gestation à 1 an, et exposés à leur première saison du VRS.

Les participants étaient randomisés de façon aléatoire, avec une proportion 2 : 1, dans un des bras de traitement suivants :

- MEDI8897 50 mg en IM pour un poids inférieur à 5kg ou  
MEDI8897 100 mg en IM pour un poids supérieur ou égal à 5kg
- Placebo en IM

(87)(88)





*Figure 19 : Design du protocole D5290C00004 (89)*

L'étude s'est déroulée en deux cohortes : une cohorte primaire (1490 participants) et une cohorte complémentaire de sécurité (1522 participants), soit un total de 3012 enfants inclus. Les nourrissons ont été suivis pendant un peu plus d'1 an après l'administration du traitement au jour 1.

(89)

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le nombre de participants présentant une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS et ayant fait l'objet d'une surveillance médicale jusqu'à 150 jours après l'administration de la dose, parmi la cohorte primaire (1522 sujets).

Les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre de participants hospitalisés en raison d'une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS et ayant fait l'objet d'une surveillance médicale jusqu'à 150 jours après l'administration de la dose ; la concentration sérique du MEDI8897 jusqu'à 1 an après la dose et le nombre de participants ayant présenté des anticorps anti-MEDI8897.

Les autres critères d'évaluation de l'essai étaient le nombre de participants présentant une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS, ayant été ou non

hospitalisés, et ayant fait l'objet d'une surveillance médicale jusqu'à 150 jours après l'administration de la dose, parmi l'ensemble des enfants inclus (3012 sujets) ; et le nombre d'enfants présentant une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS au cours de la deuxième saison d'exposition au VRS.

(88)

La seconde étude se nomme MEDLEY : NCT03959488 ; D5290C00005. Il s'agit d'une étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par le Palivizumab, avec une administration unique chez des enfants à haut risque.

L'objectif était d'évaluer la sécurité et la tolérance du MEDI8897 par rapport au Palivizumab, lorsqu'il est administré chez des enfants prématurés entrant dans leur première saison de VRS et à des enfants atteints de maladie pulmonaire chronique et de cardiopathie congénitale entrant dans leur première et deuxième saison de VRS.

Les participants étaient randomisés de façon aléatoire, avec une proportion 2 : 1, dans un des bras de traitement suivants :

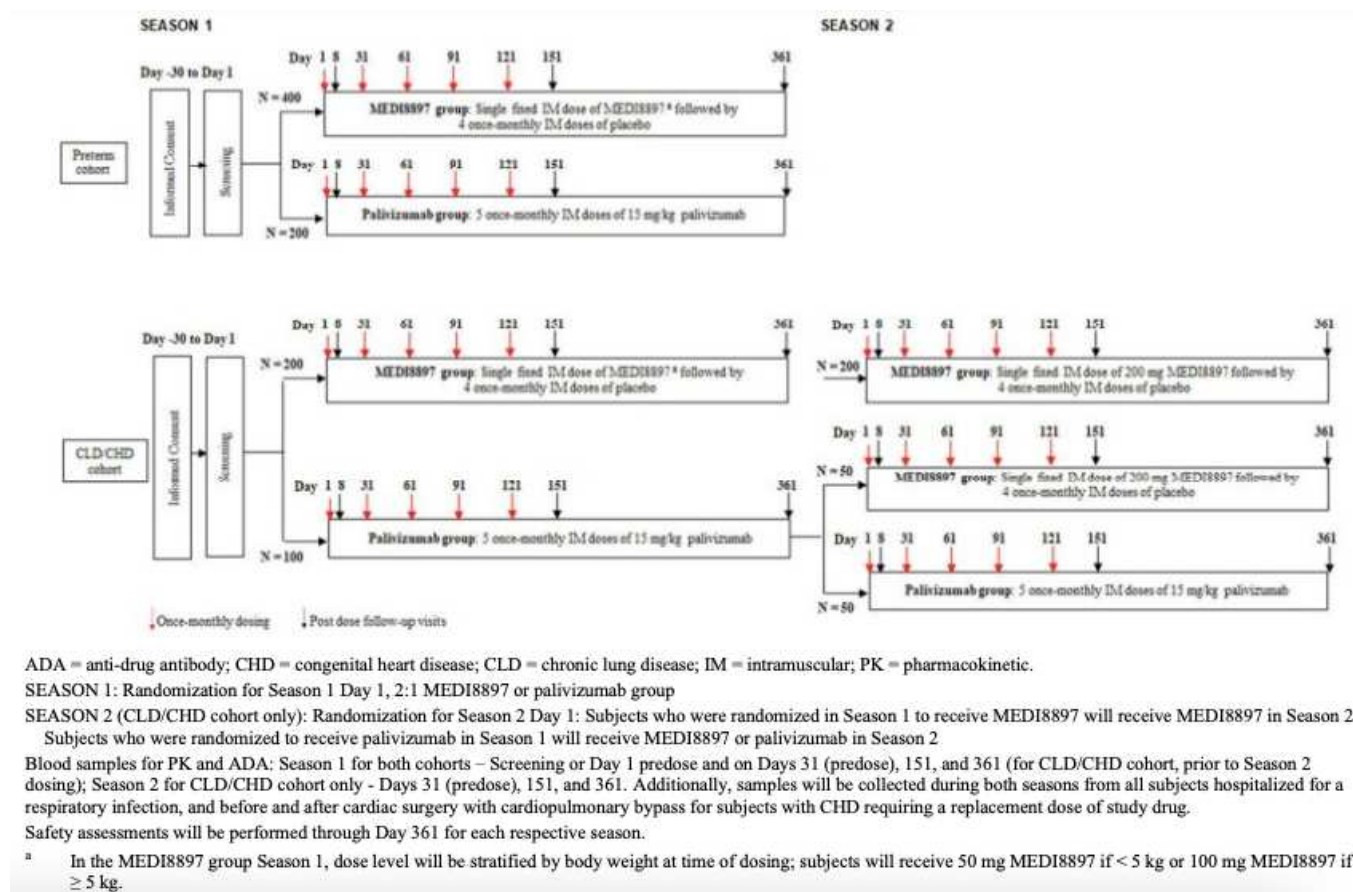
- MEDI8897 50 mg en IM pour un poids inférieur à 5kg ou  
MEDI8897 100 mg en IM pour un poids supérieur ou égal à 5kg
- Palivizumab à une dose de 15mg/kg en IM

(90)(91)

L'essai se divise en deux différentes parties : la saison 1 et la saison 2.

Lors de la saison 1, les nourrissons prématurés d'une part et les nourrissons atteints de maladie pulmonaire chronique et de cardiopathie congénitale d'autre part, ont reçu le MEDI8897 (en 1 seule administration IM suivi de 4 administrations placebo, 1 administration par mois) ou le Palivizumab (contenant au total 5 administrations IM, 1 administration par mois).

(92)



*Figure 20 : Design du protocole D5290C00005 (92)*

Au total, 925 participants ont été inclus dans cet essai pour la saison 1, 615 nourrissons prématurés et 310 nourrissons atteints de maladie pulmonaire chronique et de cardiopathie congénitale. Sur ces 310 enfants, 262 ont participé à la saison 2. Dans chacune des saisons, les participants ont été suivis pendant environ 1 an après l'administration de la première dose de traitement.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le nombre de participants ayant présenté des événements indésirables graves ou non, des événements indésirables d'intérêt particulier ou des maladies chroniques d'apparition récente, au cours du traitement.

Les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre de participants présentant une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS, ayant été ou non hospitalisés, et ayant fait l'objet d'une surveillance médicale jusqu'à 150 jours après l'administration

de la première dose, la concentration sérique du MEDI8897 jusqu'à 1 an après la dose et le nombre de participants ayant présenté des anticorps anti-MEDI8897.

(91)

En aout 2022, une autre étude de phase III a débutée : NCT05437510 ; VAS00006, se nommant HARMONIE.

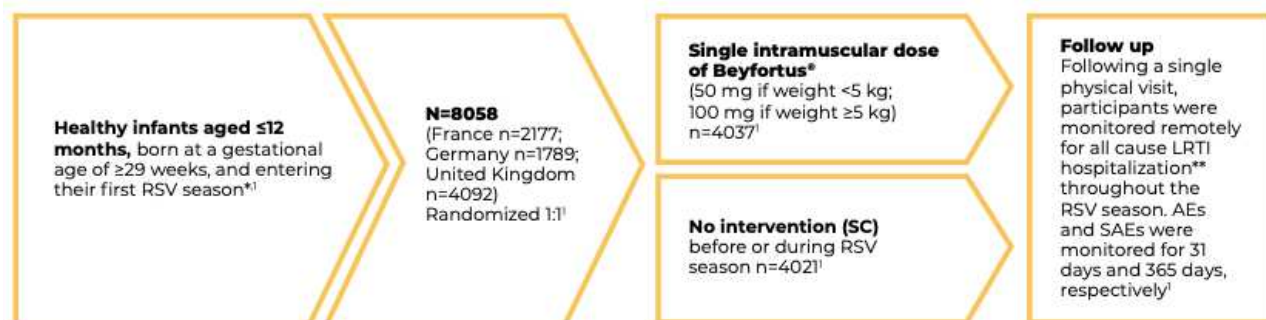
Il s'agit d'une étude de phase IIIb, randomisée, en ouvert, avec une administration unique chez des enfants prématurés et nés à terme.

L'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité du MEDI8897 par rapport l'absence de traitement préventif, lorsqu'il est administré chez des nourrissons nés prématurément ou non (à partir de 29 semaines de gestation), âgés de 0 à 12 mois, et exposés à leur première saison du VRS.

Les participants sont randomisés, avec une proportion 1 : 1, dans un des bras de traitement suivants :

- MEDI8897 50 mg en IM pour un poids inférieur à 5kg ou
- MEDI8897 100 mg en IM pour un poids supérieur ou égal à 5kg
- Aucun traitement préventif

(93)



*Figure 21 : Design du protocole VAS00006 (94)*

Un objectif de 8058 participants randomisés dans cet essai est attendu et ils seront suivis jusqu'à 12 mois (France, Allemagne ou patients britanniques n'ayant pas reconsentis) ou 18 mois (patients britanniques ayant reconsentis) après l'administration du traitement au jour 1.

Le critère d'évaluation principal de l'étude est le nombre d'hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures due au VRS au cours de la saison d'exposition, entre l'administration et jusqu'à 7 mois post-injection.

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- Le nombre d'infection des voies respiratoires inférieures très graves dues au VRS au cours de la saison d'exposition
- Le nombre d'hospitalisations pour une infection des voies respiratoires inférieures pendant la période d'exposition au VRS
- Le nombre d'hospitalisations pour une infection des voies respiratoires inférieures toutes causes confondues pendant la période d'exposition au VRS
- Le nombre d'hospitalisations pour une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS dans les 150 jours suivant l'administration
- Le nombre d'infection des voies respiratoires inférieure très graves dues au VRS dans les 150 jours et 180 jours suivant l'administration
- Le nombre d'hospitalisations pour une infection des voies respiratoires inférieures toutes causes confondues dans les 150 jours et 180 jours suivant l'administration
- Le nombre d'hospitalisations pour une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS au cours de la deuxième année suivant l'injection
- Le nombre d'hospitalisations pour une infection des voies respiratoires inférieures toutes causes confondues au cours de la deuxième année suivant l'injection
- Tout événement indésirable immédiat signalé dans les 30 minutes suivant l'injection
- Tout événement indésirable non grave, événement d'intérêt particulier, événement médicalement assisté et événement indésirable grave survenant entre le 1<sup>er</sup> et le 31<sup>e</sup> jours après l'injection
- Tout événement indésirable grave relié au traitement survenant entre la 1<sup>e</sup> et la 2<sup>e</sup> année après l'injection (pour les patients britanniques ayant reconsentis)
- Le nombre d'hospitalisations pour une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS à partir de 180 jours suivant l'administration et jusqu'à la fin de l'étude

- Le nombre d'hospitalisations pour une infection des voies respiratoires inférieures toutes causes confondues à partir de 180 jours suivant l'administration et jusqu'à 1 an après l'injection
- Survenue d'une respiration sifflante récurrente chez les participants britanniques ayant reconsentis à l'étude entre le 1<sup>er</sup> jour et 2 ans après l'injection

(93)

#### > Phase IV

En octobre 2023, le Beyfortus a fait l'objet d'une étude observationnelle : NCT06185647.

C'est une étude observationnelle rétrospective se basant sur les dossiers médicaux de l'hôpital parisien Armand Trousseau, suite au lancement de la campagne nationale d'administration du Beyfortus, le 14 septembre 2023.

L'objectif de cette étude était d'évaluer, en conditions réelles, l'efficacité du Nirsévimab par rapport au recourt au service des urgences pour une bronchiolite, ainsi que son impact sur la réduction des hospitalisations des nourrissons et de l'utilisation des soins de santé en France.

Différentes données ont été analysées :

- Les données de tous les nourrissons se présentant aux urgences et chez qui une bronchiolite a été diagnostiquée ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et infirmiers. Les nourrissons ayant reçu du Beyfortus ont été comparés à ceux qui n'en ont pas reçu, avant leur passage aux urgences.
- Les données concernant le statut d'immunisation par le Beyfortus des nourrissons atteints de bronchiolite et de ceux non atteints afin d'évaluer l'efficacité réelle du Nirsévimab sur le recours aux urgences et sur les hospitalisations.

L'étude s'est étendue sur toute la période d'exposition au VRS, de septembre/octobre 2023 à février 2024.

(95)



## **IV - Analyse du progrès thérapeutique**

### **1) Résultats des essais cliniques**

#### **> Phase I**

*Protocole D5290C00001 ; NCT02114268 : “A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897 in Healthy Adults”*

Les résultats de cet essai ont démontré que l'évaluation du profil de sécurité du Beyfortus était favorable. La survenue d'événements indésirables au cours du traitement, était similaire dans la cohorte Nirsévimab (62,7%) et dans la cohorte placebo (61,8%).

Au cours de traitement, l'incidence d'événements indésirables graves jugés reliés au traitement expérimental était de 17,6% dans le groupe Nirsévimab et de 29,4% dans le groupe placebo.

Dans le groupe Nirsévimab, les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient :

- Infection des voies respiratoires supérieures (18,6%)
- Céphalées (8,8%)
- Infection des voies urinaires (5,9%)
- Dermatite de contact (4,9%)
- Douleur musculosquelettique (4,9%)
- Nausées (4,9%)
- Vomissements (4,9%)

Dans le groupe placebo, les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient :

- Céphalées (17,6%)
- Infection des voies respiratoires supérieures (8,8%)
- Nausées (5,9%)
- Augmentation du taux sanguin de créatinine phosphokinase (5,9%)
- Paresthésie (5,9%)

Aucun effet indésirable d'intérêt particulier n'a été observé. Aucun décès n'est survenu.

Au niveau de la pharmacocinétique, les résultats ont également montré que la clairance moyenne de la population était de 42,3 mL/jour et le volume de distribution de 2,8L. Le T1/2 moyen du Nirsévimab était compris entre 85 et 117 jours dans les différents niveaux de doses, et la biodisponibilité était de 77% après une administration en IM. Ainsi, l'augmentation prévue du T1/2 du Nirsevimab de 3 à 4 fois par rapport à un anticorps IgG standard a été confirmée.

Enfin, 13,7% des adultes du groupe Nirsévimab ont présenté des anticorps anti-MEDI8897 le jour de l'administration, contre 15,2% des adultes du groupe placebo. Au 360<sup>e</sup> jour après administration, 5,3% des adultes du groupe Nirsévimab ont présenté des anticorps anti-MEDI8897, contre 10,7% des adultes du groupe placebo.

(72)(73)

*Protocole D5290C00007 ; NCT04840849 : "A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults"*

Les résultats cette étude ont montré que la survenue d'événements indésirables au cours du traitement, était légèrement plus faible dans la cohorte Nirsévimab, 5 adultes sur 18 (27,78%) que dans la cohorte placebo, 2 adultes sur 6 (33,33%). Aucun événement indésirable grave n'a été observé.

Au niveau de la pharmacocinétique, après une administration unique de 300mg en intramusculaire, le Nirsévimab a atteint sa concentration maximale de 46,882 µg/mL au bout de 7 jours. Après ce pic, la quantité de traitement diminuait progressivement au fil du temps. Les concentrations sériques observées chez les adultes exposés au traitement étaient donc supérieures au seuil d'efficacité de 6,8 µg/mL, qui correspond à la concentration efficace pour inhiber 90% du VRS.

Enfin, aucun anticorps anti-MEDI8897 n'a été retrouvé chez les 18 adultes ayant reçu l'injection de Nirsévimab, à aucun moment de l'étude.

(74)

*Protocole D5290C00002 ; NCT02290340 : “A Phase 1b/2a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants”*

Les résultats de cet essai ont montré qu’au moins un événement indésirable est apparu au cours du traitement chez 66 enfants (93%) du groupe Nirsévimab et chez 17 (94,4%) du groupe placebo.

La majorité des événements indésirables étaient de gravité légère à modérée. Seuls deux événements indésirables étaient de gravité élevée (grade  $\geq 3$ ) et n’étaient pas relié au traitement expérimental selon l’investigateur.

Trois enfants (4,2%) du groupe Nirsévimab ont présenté cinq événements indésirables graves au cours du traitement, mais ils n’étaient pas reliés au traitement expérimental selon l’investigateur. Aucun événement indésirable grave n’est survenu chez les enfants du groupe placebo.

Aucun effet indésirable d’intérêt particulier n’a été observé. Aucun décès n’est survenu.

Les nourrissons ayant été hospitalisés pour une infection des voies respiratoires supérieures et/ou des convulsions fébriles se sont rétablis après quelques jours.

Dans le groupe Nirsévimab, les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient :

- Infection des voies respiratoires supérieures (69%)
- Gastroentérite (29,6%)
- Toux (25,4%)
- Fièvre (22,5%)
- Otite moyenne (21,1%)

Dans le groupe placebo, les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient :

- Infection des voies respiratoires supérieures (66,9%)
- Anémie (33,3%)
- Gastroentérite (22,2%)

- Toux (22,2%)
- Otite moyenne (22,2%)

47,9% des enfants du groupe Nirsévimab ont présenté des éruptions cutanées (dermatite : allergique, atopique, de contact ; peau sèche ; eczéma ; éruption cutanée papuleuse ou non) contre 38,9% enfants du groupe placebo. Aucune hypersensibilité n'est survenue.

Au niveau de la pharmacocinétique, après une injection unique en intramusculaire de 10, 25 ou 50 mg, la demi-vie du Nirsévimab allait de 62,5 à 72,9 jours. Au 151<sup>e</sup> jours après administration, 87% des concentrations sériques observées chez les enfants ayant reçu une dose de 50 mg étaient supérieures au seuil d'efficacité de 6,8 µg/mL.

Enfin, des anticorps anti-MEDI8897 ont été retrouvés, après administration (au 50<sup>e</sup> et/ou 361<sup>e</sup> jour), chez 20 participants sur 71 (28,2%) dans le groupe Nirsévimab, contre aucun dans le groupe placebo. Les anticorps anti-MEDI8897 n'ont eu aucun impact sur la sécurité du traitement.

(78)(79)

## > Phase II

Protocole D5290C00003 ; NCT02878330 : *“A Phase 2b Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants”*

Les résultats de cette étude ont montré qu'une administration unique de Nirsévimab permet d'atteindre le critère d'efficacité principal, réduisant de 70,1% l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS, par rapport au placebo, chez des nourrissons nés prématurément (âgés de 29 semaines 0 jour à 34 semaines 6 jours de gestation et exposés à leur première saison du VRS.

Une réduction de 78,4% des hospitalisations pour une infection des voies respiratoires inférieures induites par le VRS a également été observée. Sur les 969 nourrissons ayant reçu le Nirsévimab, seuls 8 ont été hospitalisés pour une infection des voies

respiratoires inférieures induites par le VRS (donc 0,8%) ; contre 20 nourrissons hospitalisés sur les 484 (donc 4,1%) ayant reçu le placebo. (figure 22) (46)

| Groupe                                                                                                                   | Traitement | N   | Incidence<br>% (n) | Efficacité <sup>a</sup> (IC à<br>95 %) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----|--------------------|----------------------------------------|
| Efficacité chez les nourrissons contre l'IVRI VRS PCM durant les 150 jours suivant l'administration                      |            |     |                    |                                        |
| Grands prématurés et<br>prématurés moyens AG ≥29 à<br><35 SA (étude<br>D5290C00003) <sup>b</sup>                         | Nirsévimab | 969 | 2,6 (25)           | 70,1 % (52,3,<br>81,2) <sup>c</sup>    |
|                                                                                                                          | Placebo    | 484 | 9,5 (46)           |                                        |
| Efficacité chez les nourrissons contre l'IVRI VRS PCM avec hospitalisation durant les 150 jours suivant l'administration |            |     |                    |                                        |
| Grands prématurés et<br>prématurés moyens AG ≥29 à<br><35 SA (étude<br>D5290C00003) <sup>b</sup>                         | Nirsévimab | 969 | 0,8 (8)            | 78,4 % (51,9,<br>90,3) <sup>c</sup>    |
|                                                                                                                          | Placebo    | 484 | 4,1 (20)           |                                        |
| Efficacité chez les nourrissons contre l'IVRI VRS PCM très sévère durant les 150 jours suivant l'administration          |            |     |                    |                                        |
| Grands prématurés et<br>prématurés moyens AG ≥29 à<br><35 SA (étude<br>D5290C00003) <sup>b</sup>                         | Nirsévimab | 969 | 0,4 (4)            | 87,5 % (62,9,<br>95,8) <sup>d</sup>    |
|                                                                                                                          | Placebo    | 484 | 3,3 (16)           |                                        |

*Figure 22 : Tableau des résultats de l'étude D5290C00003 concernant l'incidence et/ou l'hospitalisation pour infection des voies respiratoires inférieures causées par le VRS. (46)*

Les résultats de cet essai ont également montré que le profil de sécurité du Nirsévimab était similaire à celui du placebo, sans nouveau risque identifié. Au moins un événement indésirable est apparu au cours du traitement chez 86,2% des enfants du groupe Nirsévimab et chez 86,8% des enfants du groupe placebo.

La cohorte Nirsévimab, avec 12,5%, a présenté une incidence plus faible d'effets indésirables observés dans les 7 jours après la dose, contre 15,2% dans la cohorte placebo. De la même façon, 8% des nourrissons du groupe Nirsévimab ont eu un événement indésirable de grade  $\geq 3$ , contre 12,5% des nourrissons du groupe placebo.

La majorité des événements indésirables étaient de gravité légère à modérée. Des effets indésirables graves sont survenus chez 11,2% des enfants de la cohorte Nirsévimab contre 16,9% des enfants de la cohorte placebo.

Dans les deux groupes, les événements indésirables graves les plus fréquemment observés étaient :

- Bronchiolite (2,1% cohorte Nirsévimab vs 4,4% cohorte placebo)
- Infection des voies respiratoires supérieures (1,4% cohorte Nirsévimab vs 2,7% cohorte placebo)
- Bronchite (1,4% cohorte Nirsévimab vs 2,7% cohorte placebo)
- Pneumonie (1,3% cohorte Nirsévimab vs 2,1% cohorte placebo)

Selon le jugement de l'investigateur, aucun de ces événements indésirables graves n'était lié au produit expérimental.

Cinq décès ont été signalés au cours de l'étude mais aucun n'était lié au traitement expérimental, selon le jugement de l'investigateur. Parmi les cinq participants décédés, 2 enfants faisaient partie du groupe Nirsévimab et 3 du groupe placebo.

L'incidence des effets indésirables liés au traitement était faible et similaire entre les groupes Nirsévimab (2,3 %) et placebo (2,1 %). De même, les événements indésirables d'intérêt particulier (réactions d'hypersensibilité, maladies à complexes immuns, thrombocytopénie) ont été rapportés chez 0,5% des nourrissons recevant le Nirsévimab et 0,6% de ceux sous placebo. Les événements indésirables nouvellement observés étaient également peu fréquents : 0,4% pour le groupe Nirsévimab contre 0,8% pour le groupe placebo.

Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier (AESI), 5 cas ont été recensés dans la cohorte Nirsévimab (4 éruptions cutanées ou maculaires, 1 purpura pétéchial), et 3 cas dans la cohorte placebo (éruptions cutanées ou papuleuses). Tous ces événements étaient de grade 1. Les réactions cutanées étaient fréquentes mais comparables entre les deux groupes : 32,9% dans le groupe Nirsévimab et 30,9% dans le groupe placebo.

Au niveau de la pharmacocinétique, après l'administration d'une dose unique fixe de 50 mg de Nirsévimab par voie intramusculaire, 97,8% des concentrations sériques mesurées au jour 151 étaient supérieures au seuil d'efficacité de 6,8 µg/mL, déterminé lors des études non cliniques. L'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps ( $AUC_{0-\infty}$ ) était en moyenne de 5 176,3 jour·µg/mL. La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) estimée du Nirsévimab était d'environ 59,3 jours.

Enfin, le taux d'anticorps anti-MEDI8897 retrouvé était faible. Parmi les enfants ayant fourni des échantillons sériques pour analyse, 5,6% (52 sur 929) des nourrissons du groupe Nirsévimab ont présenté des anti-MEDI8897 après l'administration, contre 3,8% (18 sur 469) dans le groupe placebo. Chez ces participants, aucun impact notable n'a été observé sur la pharmacocinétique ou la sécurité du traitement.

(81)(82)

*Protocole D5290C00008 ; NCT04484935 : "A Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children ≤ 24 Months of Age"*

Les résultats de cet essai ont démontré qu'aucune infection des voies respiratoires inférieures causée par le VRS n'a été observée durant l'étude.

Au moins un événement indésirable est apparu au cours du traitement chez 72,92% des enfants de la cohorte Nirsévimab 50-100mg, contre 78,85% des enfants de la cohorte Nirsévimab 200mg.

Dans les groupes Nirsévimab 50-100mg et 200mg, les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient :

- Infection des voies respiratoires supérieures (37,5% cohorte 50-100mg vs 34,62% cohorte 200mg)
- Fièvre (27,08% cohorte 50-100mg vs 25% cohorte 200mg)
- Diarrhées (16,67% cohorte 50-100mg vs 19,23% cohorte 200mg)
- Vomissements (16,67% cohorte 50-100mg vs 25% cohorte 200mg)
- Rhinorrhée (12,5% cohorte 50-100mg vs 13,46% cohorte 200mg)
- Toux (12,5% cohorte 50-100mg vs 7,69% cohorte 200mg)
- Covid 19 (8,33% cohorte 50-100mg vs 23,08% cohorte 200mg)
- Nasopharyngite (12,5% cohorte 50-100mg vs 11,54% cohorte 200mg)

Des effets indésirables graves ont été observés chez 25% (12/48) des enfants de la cohorte Nirsévimab 50-100mg, contre 38,46% (20/52) des enfants de la cohorte Nirsévimab 200mg.

Selon le jugement de l'investigateur, 3 effets indésirables d'intérêt particulier ont été observés chez 6,3% enfants de la cohorte à 50-100mg et 3,8% enfants de la cohorte à 200mg.

Au total, 2 décès sont survenus chez les 48 enfants de la cohorte à 50-100mg (4,17%) et 1 seul décès a été observé chez les 52 enfants de la cohorte à 200mg (1,92%).

Au niveau de la pharmacocinétique, au 8<sup>e</sup> jour après l'injection de Nirsévimab aux différentes doses, des concentrations de 139,24 µg/mL et de 206,79 µg/mL ont été observées respectivement pour la cohorte à 50-100mg et la cohorte à 200mg, toujours supérieures au seuil d'efficacité. Au fil de l'étude, les concentrations de Nirsévimab diminuaient progressivement.

Enfin, le taux d'anticorps anti-MEDI8897 retrouvé était faible. 3 enfants sur 48 de la cohorte à 50-100mg ont présenté des anti-MEDI8897 au 151<sup>e</sup> (2,1%) et 361<sup>e</sup> (4,2%) jour. 8 enfants sur 52 de la cohorte à 200mg ont présenté des anti-MEDI8897 au 31<sup>e</sup> (1,9%) et 361<sup>e</sup> (13,5%) jour.

(84)

### > Phase III

*Protocole D5290C00004 ; NCT03979313 : « A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants » (MELODY)*

Les résultats de cette étude MELODY ont montré qu'une administration unique de Nirsévimab permet d'atteindre le critère d'efficacité principal, réduisant de 74,5% l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS, par rapport au placebo, chez les nourrissons en bonne santé nés à terme ou peu prématurés (à partir de 35 semaines de gestation) au cours de leur première saison d'exposition au VRS.



Une réduction de 62,1% des hospitalisations pour une infection des voies respiratoires inférieures induites par le VRS a également été observée. Sur les 994 nourrissons ayant reçu le Nirsévimab, seuls 6 ont été hospitalisés pour une infection des voies respiratoires inférieures induites par le VRS (donc 0,6%) ; contre 8 nourrissons hospitalisés sur les 496 (donc 1,6%) ayant reçu le placebo.

| Endpoints and analyses, n (%)                 | Nirsevimab<br>(N = 994) | Placebo<br>(N = 496) | Efficacy<br>(95% CI) |
|-----------------------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| Medically attended RSV LRTI                   |                         |                      | 74.5 (49.6, 87.1)    |
| Observed events                               | 12 (1.2)                | 25 (5.0)             |                      |
| Participants requiring<br>imputation of data* | 15 (1.5)                | 6 (1.2)              |                      |
| Hospitalisation for RSV LRTI                  |                         |                      | 62.1 (-8.6, 86.8)    |
| Observed events                               | 6 (0.6)                 | 8 (1.6)              |                      |
| Participants requiring<br>imputation of data* | 15 (1.5)                | 6 (1.2)              |                      |

*Figure 23 : Tableau des résultats de l'étude MELODY concernant l'incidence et/ou l'hospitalisation pour infection des voies respiratoires inférieures causées par le VRS*

(96)

Au niveau des résultats de sécurité (survenue d'évènements indésirables graves ou non), aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les cohortes Nirsévimab et les cohortes placebo. Dans le groupe Nirsévimab, 83,85% des enfants ont présenté un effet indésirable et contre 85,98% dans le groupe placebo. 8,32% des enfants du groupe Nirsévimab ont présenté un évènement indésirable grave contre 7,46% des enfants du groupe placebo.

Au niveau de la pharmacocinétique, 7 jours après l'administration du traitement, des concentrations de 89,91 µg/mL et 164,03 µg/mL ont été observées respectivement pour la cohorte à 50mg et la cohorte à 100mg, toujours supérieures au seuil d'efficacité. Au fil du temps, les concentrations de Nirsévimab ont progressivement diminué.

Enfin, des anticorps anti-MEDI8897 ont été observés tout au long de l'étude, jusqu'à 1 an après l'injection. Dans la cohorte Nirsévimab, le taux d'anticorps anti-MEDI8897 augmentait au fur et à mesure de l'étude jusqu'à 4,6% (81/1778 enfants).

(88)

*Protocole D5290C00005 ; NCT03959488 : "A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children" (MEDLEY)*

Les résultats cette étude MEDLEY ont démontré que le Nirsévimab avait un profil de sécurité et de tolérance similaire à celui du Palivizumab. (96)

La survenue d'événements indésirables au cours du traitement, était de 72,3% dans la cohorte Nirsévimab, contre 70,7% dans la cohorte Palivizumab. Des effets indésirables graves ont été reportés chez 13% des nourrissons sous Nirsévimab, contre 12,5% sous Palivizumab. Aucun événement d'intérêt particulier ni aucune maladie chronique d'apparition récente n'a été observé chez les enfants sous Palivizumab mais ces deux catégories ont chacune été reportées par 0,5% de la cohorte Nirsévimab. (91)

| Arm/Group Title                                                              | MEDI8897                                   | Palivizumab                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Arm/Group Description                                                        | Subjects who received MEDI8897 in Season 1 | Subjects who received Palivizumab in Season 1 |
| Overall Number of Participants Analyzed                                      | 614                                        | 304                                           |
| TEAE<br>*Measure Type: Count of Participants   Unit of Measure: Participants | 444 72.3%                                  | 215 70.7%                                     |
| TESAE *                                                                      | 80 13.0%                                   | 38 12.5%                                      |
| AESI *                                                                       | 3 0.5%                                     | 0 0.0%                                        |
| NOCN *                                                                       | 3 0.5%                                     | 0 0.0%                                        |

*Figure 24 : Tableau des résultats de l'étude MEDLEY concernant la survenue d'événements indésirables, graves ou non, d'évènement d'intérêt particulier ou de maladie chronique d'apparition récente, au cours du traitement. (91)*

La fréquence des événements indésirables, graves ou non, apparus au cours du traitement était similaire dans le groupe des enfants prématurés et dans celui des enfants atteints de maladie pulmonaire chronique et de cardiopathie congénitale. (96)

| Arm/Group Title                                                              | MEDI8897/MEDI8897                                                                                              | Palivizumab/MEDI8897                                                                                                  | Palivizumab/Palivizumab                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arm/Group Description                                                        | CHD/CLD subjects who were randomized to MEDI8897 group in Season 1 and remained in MEDI8897 group in Season 2. | CHD/CLD subjects who were randomized to Palivizumab group in Season 1 and re-randomized to MEDI8897 group in Season 2 | CHD/CLD subjects who were randomized to Palivizumab group in Season 1 and re-randomized to Palivizumab group in Season 2. |
| Overall Number of Participants Analyzed                                      | 180                                                                                                            | 40                                                                                                                    | 42                                                                                                                        |
| TEAE<br>*Measure Type: Count of Participants   Unit of Measure: Participants | 130 72.2%                                                                                                      | 31 77.5%                                                                                                              | 29 69.0%                                                                                                                  |
| TESAE *                                                                      | 23 12.8%                                                                                                       | 4 10.0%                                                                                                               | 2 4.8%                                                                                                                    |
| AESI *                                                                       | 1 0.6%                                                                                                         | 0 0.0%                                                                                                                | 0 0.0%                                                                                                                    |
| NOCN *                                                                       | 1 0.6%                                                                                                         | 0 0.0%                                                                                                                | 0 0.0%                                                                                                                    |

*Figure 24 : Tableau des résultats de l'étude MEDLEY concernant la survenue d'événements indésirables, graves ou non, d'évènement d'intérêt particulier ou de maladie chronique d'apparition récente, au cours du traitement. (91)*

De même chez les nourrissons touchés par une maladie pulmonaire chronique ou de cardiopathie congénitale, la survenue d'événements indésirables au cours du traitement était située entre 69% et 77,5%, quel que soit le traitement reçu lors des deux saisons d'exposition au VRS.

4,8% des enfants atteints de maladie pulmonaire chronique ou de cardiopathie congénitale et appartenant au groupe Palivizumab/Palivizumab ont présenté un effet indésirable grave, contre 12,8% chez les mêmes enfants ayant reçu le Nirsévimab aux deux saisons. (91)

Les taux sériques de Nirsévimab observés au 151<sup>e</sup> jour après l'administration étaient comparables à ceux observés dans l'essai de phase III (MELODY), ce qui indique qu'il est probable que les nourrissons atteints de maladie pulmonaire chronique et de cardiopathie congénitale bénéficient d'une protection similaire à celle des nourrissons sains nés à terme ou peu prématurés. (96)

En effet, une concentration de 39,86 µg/mL était retrouvée au 151<sup>e</sup> jour pour les enfants touchés par une maladie pulmonaire chronique et de cardiopathie congénitale, contre 27,73 µg/mL chez les enfants nés à terme ou peu prématurés, tous ayant reçu 100mg de Nirsévimab.

L'incidence des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS n'était que de 0,6% (0,3% avec hospitalisation) chez les nourrissons prématurés sous Nirsévimab, contre 1% (0,6% avec hospitalisation) chez ceux sous Palivizumab. Aucune infection des voies respiratoires inférieures n'a été observée chez les enfants atteints de maladie pulmonaire chronique ou de cardiopathie congénitale et traités par Nirsévimab/ Nirsévimab, Palivizumab/Nirsévimab ou Palivizumab/Palivizumab aux deux saisons d'exposition au VRS.

Enfin, 5,8% des enfants prématurés du groupe Nirsévimab ont présenté des anticorps anti-MEDI8897, contre 11,7% chez les enfants atteints de maladie pulmonaire chronique et de cardiopathie congénitale ayant reçu le Nirsévimab aux deux saisons. (91)

*Protocole VAS00006 ; NCT05437510 : “Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life” (HARMONIE)*

Les résultats cette étude HARMONIE ont montré qu’une injection unique de Beyfortus, chez des enfants de moins de 12 mois, a permis de réduire de 83,21% l’incidence d’hospitalisation pour une infection des voies respiratoire inférieures causées par le VRS, par rapport à une absence de traitement préventif.

De la même manière, l’administration du Nirsévimab a entraîné une réduction de 75,71% de la survenue d’hospitalisations pour une infection sévère des voies respiratoires inférieures induites par le VRS ; et une réduction de 58,04% de l’incidence d’hospitalisation, toutes causes confondues, pour une infection des voies respiratoires inférieures.

(97)

Le profil de sécurité du Nirsévimab était similaire à celui des soins standards existants. Les événements indésirables graves liés au traitement étaient rares et comparables entre les deux cohortes.

Dans le groupe Nirsévimab, les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient :

- Infection des voies respiratoires supérieures
- Réaction au point d’injection (douleur, urticaire, rougeur, gonflement..)
- Fièvre

Trois événements indésirables d’intérêt particulier ont été signalés dans le groupe ayant reçu le Nirsévimab (une dermatite allergique, une éruption maculo-papuleuse et une réaction liée à l’immunisation), contre un seul événement (allergie alimentaire) dans la cohorte sans traitement préventif. Aucun décès n’est survenu. (98)

Le Beyfortus a donc montré un profil de sécurité favorable. (97)

L'AMM du Nirsévimab a été accordée selon l'évaluation des trois études cliniques suivantes :

- D5290C00003
- D5290C00004, MELODY
- D5290C00005, MEDLEY

C'est ainsi que le Beyfortus a obtenu une AMM européenne le 31 octobre 2022.

L'étude HARMONIE (protocole VAS00006), quant à elle, n'a pas été examinée dans le cadre de l'obtention de l'AMM au niveau européen mais fut par la suite évaluée par la HAS dans le but de déterminer le SMR et l'ASMR du traitement préventif.

(98)

#### > Phase IV

Protocole *EPINIR-BRON ; NCT06185647: "Evaluation in Practice of the Impact of Nirsevimab on Emergency Use for BRONCHIOLITIS"*

À ce jour, les résultats détaillés de cette étude n'ont pas encore été publiés.

## **2) Progrès thérapeutique du Nirsévimab**

Suite à son AMM obtenue en 2022, des analyses ont été conjointement réalisées par Santé Publique France et l'Institut Pasteur afin d'évaluer l'impact du Beyfortus en termes d'efficacité. Ces études reposent sur une étude de terrain ainsi que sur une modélisation épidémiologique.

L'étude de terrain a été menée auprès de 288 nourrissons dans le but d'estimer de l'efficacité en vie réelle du traitement. La modélisation épidémiologique reposait sur un modèle mathématique combinant des données épidémiologiques (transmission du VRS selon l'âge, livraison de doses de traitement...)

Le 15 septembre 2023, le gouvernement a mis en place une campagne de prévention reposant sur l'immunisation des nourrissons par l'administration du Nirsévimab, dans le but de les protéger efficacement et de limiter la propagation du virus.

L'étude de terrain a mis en évidence une réduction significative des hospitalisations chez les nourrissons. En conditions réelles, l'efficacité du traitement est estimée entre 75,9% et 80,6% chez les nourrissons ayant nécessité une admission en réanimation.

De plus, la modélisation épidémiologique menée a montré qu'en France métropolitaine, entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024, l'utilisation du Beyfortus aurait permis d'éviter environ 5800 hospitalisations pour bronchiolite après un passage aux urgences. Parmi ces hospitalisations évitées, environ 4200 concernaient des nourrissons âgés jusqu'à 2 mois. Cela représente une réduction globale de 23% des hospitalisations post-urgence pour une bronchiolite à VRS et une baisse de 35 % pour la tranche d'âge des 0-2 mois, par rapport à une situation sans immunisation par Beyfortus. En se basant sur un total de 215 000 doses administrées au 31 janvier 2024, l'efficacité du Nirsevimab contre les hospitalisations pour bronchiolite à VRS est estimée à 73%, soit environ une hospitalisation évitée pour 39 doses administrées.

(99)

### **3) Perspectives d'avenir**

D'autres molécules ont fait l'objet d'expérimentations cliniques dont certaines sont encore en cours actuellement.

> Anticorps monoclonal : MK-1654

Le Clesrovimab (MK-1654) a fait l'objet de 4 études cliniques sponsorisées par le laboratoire Merck/MSD. 3 d'entre elles sont terminées et la dernière est encore en cours. Les essais ont débuté chez le nourrisson en septembre 2018.

Le MK-1654 est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 Kappa. Comme le Nirsévimab, il se lie à la glycoprotéine F du VRS et empêche la fusion membranaire du virus aux cellules bronchiques. (100)

De même, la molécule a été modifiée par la substitution de 3 acides aminés dans la région Fc, afin d'allonger sa demi-vie sérique, lui conférant ainsi une protection durant environ 5 mois. (101)

Il est indiqué dans la prévention des infections des voies respiratoires causées par le VRS chez des nourrissons nés à terme ou prématurés. Dans les différents essais cliniques réalisés et en cours, le Clesrovimab est administré par voie IM à des doses allant de 100 à 900mg. (102)

#### > Vaccination maternelle

L'Abrysvo est un vaccin contenant deux antigènes de la glycoprotéine F, en conformation pré-fusion, du VRS. Ainsi, le système immunitaire va produire des anticorps dirigés spécifiquement contre cette protéine F. En vaccinant la femme enceinte, les anticorps maternels produits traversent le placenta et sont transmis au fœtus qui bénéficie d'une protection passive à la naissance, et pendant les premiers mois de vie. (103)

Développé par le laboratoire Pfizer, ce vaccin a obtenu son AMM en août 2023 pour deux groupes de population :

- Chez les nourrissons : il offre une immunité passive contre les infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS, grâce à la vaccination de la mère pendant la grossesse. Cette protection s'étend de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois.
- Chez les adultes de 60 ans ou plus : il offre une immunité active contre les maladies des voies respiratoires inférieures causées par le VRS.

(104)

L'Abrysvo doit être administré par voie IM à une dose unique de 0,5mL. Chez la femme enceinte, l'injection doit avoir lieu au 8<sup>e</sup> mois de grossesse, entre la 32<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. (103)



## **CONCLUSION**

La bronchiolite reste aujourd'hui l'une des infections respiratoires les plus fréquentes et les plus redoutées chez le nourrisson. Liée dans la majorité des cas à une infection par le virus respiratoire syncytial (VRS), elle représente un enjeu de santé publique majeur par sa morbidité importante et son impact socio-économique. Jusqu'à récemment, les stratégies de prévention étaient limitées, et la prise en charge demeurait essentiellement symptomatique. L'arrivée du Beyfortus marque une étape importante dans la lutte contre cette pathologie.

Le Nirsévimab est un anticorps monoclonal doté d'une demi-vie prolongée, capable d'assurer une protection efficace contre le VRS avec une administration unique, adaptée à tous les nourrissons. Son mécanisme d'action ciblé sur le site antigénique F du VRS confère une neutralisation puissante et durable du virus.

Les données issues des essais cliniques de phase II et III ont démontré que le traitement réduisait de façon significative les hospitalisations et les recours aux soins liés aux infections par le VRS, tout en restant bien toléré.

L'introduction du Beyfortus dans le calendrier de prévention représente un véritable progrès thérapeutique. En effet, Il permet désormais de proposer une protection passive à l'ensemble des nourrissons, y compris ceux qui n'étaient auparavant pas éligibles au Palivizumab.

D'autres solutions thérapeutiques préventives ont vu le jour suite au Beyfortus, notamment la vaccination des femmes enceintes et le développement d'autres anticorps monoclonaux. Dans les années à venir, une utilisation large et équitable de ce traitement préventif devrait fortement diminuer l'impact de la bronchiolite et mieux protéger la santé des nourrissons.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Ministère de la Santé et de l'accès aux soins. Maladies de l'hiver, la bronchiolite [Internet]. Disponible sur: [sante.gouv.fr](http://sante.gouv.fr)
2. Santé publique France. Maladies et infections respiratoires : bronchiolite [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/la-maladie/#tabs>
3. Sanofi. Le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) et la bronchiolite chez le bébé [Internet]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/votre-sante/domaines-therapeutiques/bronchiolite-a-vrs>
4. Centre de collaboration national des maladies infectieuses. Virus respiratoire syncytial (VRS) [Internet]. Disponible sur: <https://ccnmi.ca/debrief/virus-respiratoire-syncytial-vrs/>
5. Acthera. virus respiratoire syncytial (VRS) [Internet]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/VRS\\_1.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/VRS_1.html)
6. Réalités pédiatriques. Le fardeau du virus respiratoire syncytial dans le paysage des infections respiratoires et impact de la pandémie COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.realites-pediatriques.com/le-fardeau-du-virus-respiratoire-syncytial-dans-le-paysage-des-infections-respiratoires-et-impact-de-la-pandemie-covid-19/>
7. Anna GARDIE. Le taux d'anticorps anti-VRS mesuré à la naissance est-il prédictif du risque d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS sur la première année de vie? Etude cas-témoins réalisée à l'HFME à Lyon [Internet]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/346058900\\_Le\\_taux\\_d'anticorps\\_anti-VRS\\_mesure\\_a\\_la\\_naissance\\_est-il\\_predictif\\_du\\_risque\\_d'hospitalisation\\_pour\\_bronchiolite\\_a\\_VRS\\_sur\\_la\\_premiere\\_annee\\_de\\_vie\\_Etude\\_cas-temoins\\_realisee\\_a\\_l'HFME\\_a\\_Lyon](https://www.researchgate.net/publication/346058900_Le_taux_d'anticorps_anti-VRS_mesure_a_la_naissance_est-il_predictif_du_risque_d'hospitalisation_pour_bronchiolite_a_VRS_sur_la_premiere_annee_de_vie_Etude_cas-temoins_realisee_a_l'HFME_a_Lyon)
8. Science Direct. Epidemiology and diagnosis of respiratory syncytial virus infections [Internet]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370024002696>
9. Pubmed. Vaccine development for respiratory syncytial virus [Internet]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5653266/>
10. Science Direct. Neutralizing epitopes on the respiratory syncytial virus fusion glycoprotein [Internet]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879625715000334?via%3Dihub>
11. Société Française de Microbiologie. Apport des données structurales récentes pour le développement des vaccins et de l'immunoprophylaxie des infections par le virus respiratoire syncytial [Internet]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/02/07/apport-des-donnees-structurales-recentes-pour-le-developpement-des-vaccins-et-de-limmunoprophylaxie-des-infections-par-le-virus-respiratoire-syncytial/>

12. Medecine Sciences. Repair and regeneration of the airway epithelium [Internet]. Disponible sur: [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2005/10/medsci20052112p1063/medsci20052112p1063.html#:~:text=Cet%20%C3%A9pith%C3%A9lium%20est%20principalement%20constitu%C3%A9,cellules%20s%C3%A9cr%C3%A9trices%20muqueuses%20et%20s%C3%A9reuses.](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2005/10/medsci20052112p1063/medsci20052112p1063.html#:~:text=Cet%20%C3%A9pith%C3%A9lium%20est%20principalement%20constitu%C3%A9,cellules%20s%C3%A9cr%C3%A9trices%20muqueuses%20et%20s%C3%A9reuses.)
13. H. Cody Meissner, M.D. Viral Bronchiolitis in Children. The new England, Journal of Medicine.
14. Société canadienne de pédiatrie. La bronchiolite : recommandations pour le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des enfants de un à 24 mois [Internet]. Disponible sur: <https://cps.ca/fr/documents/position/bronchiolitis1>
15. Ameli. Reconnaître la bronchiolite [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bronchiolite/reconnaitre-bronchiolite>
16. ANSM. Le virus respiratoire syncytial (VRS) [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/le-virus-respiratoire-syncytial-vrs>
17. GERES : Groupe d'Etude Sur le Risque d'Exposition des Soignants aux agents infectieux. VRS / Infections respiratoires [Internet]. Disponible sur: <https://www.geres.org/autres-pathogenes/infections-a-vrs/>
18. MSD. Troubles respiratoires de l'enfant en bas âge : bronchiolite [Internet]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-respiratoires-de-l-enfant-en-bas-%C3%A2ge/bronchiolite>
19. Ameli. Bronchiolite : que faire ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bronchiolite/bons-reflexes>
20. Pubmed. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615710/>
21. APHP. Comparaison de 2 modes d'assistance ventilatoire non invasive dans la bronchiolite : la pression positive continue et la ventilation à deux niveaux de pression (BRONCHIO-VNI) [Internet]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/registre-des-essais-cliniques/comparaison-de-2-modes-d-assistance-ventilatoire-non-invasive-dans-la#:~:text=Cette%20PPC%20a%20d%C3%A9montr%C3%A9%20son,%20l'inspiration%20de%20l'enfant.>
22. Vidal. Bronchiolite aiguë du nourrisson [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/bronchiolite-aigue-du-nourrisson-4058.html#prise-en-charge>
23. Ameli. Consultation, traitement et évolution de la bronchiolite [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bronchiolite/traitement>

24. Viginews. Bulletin commun des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Angers et de Nantes [Internet]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/06/VIGINEWS17.pdf>
25. Commission européenne. SYNAGIS RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006072512648/anx\\_12648\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006072512648/anx_12648_fr.pdf)
26. Acthera. Palivizumab (SYNAGIS®) [Internet]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Palivizumab\\_\\_\\_SYNAGISJ\\_\\_\\_1.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Palivizumab___SYNAGISJ___1.html)
27. HAS. Avis de la commission de la transparence : Synagis [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5014\\_synagis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5014_synagis.pdf)
28. Vidal. SYNAGIS 100 mg/ml sol inj [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/synagis-100-mg-ml-sol-inj-146801.html>
29. Larousse. Système immunitaire [Internet]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/syst%C3%A8me\\_immunitaire/60053](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/syst%C3%A8me_immunitaire/60053)
30. MSD. Présentation du système immunitaire [Internet]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-immunitaire>
31. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. Cellular and Molecular Immunology (10th Edition) [Internet]. Disponible sur: [https://diglib.mazums.ac.ir/UserFiles/Files/Accounts/diglib/files/Cellular%20and%20Molecular%20Immunology%20\(10th%20Edition\)%20Abul%20K\\_%20Abbas%2C%202021.pdf](https://diglib.mazums.ac.ir/UserFiles/Files/Accounts/diglib/files/Cellular%20and%20Molecular%20Immunology%20(10th%20Edition)%20Abul%20K_%20Abbas%2C%202021.pdf)
32. Acthera. Généralités sur les anticorps [Internet]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/00\\_Definition.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/00_Definition.html)
33. Synlab. Les sous-classes des IgG [Internet]. Disponible sur: [https://synlab.be/images/cwattachments/18\\_c10b032de85ec69d8eba7b7b25731d8c.pdf](https://synlab.be/images/cwattachments/18_c10b032de85ec69d8eba7b7b25731d8c.pdf)
34. Kenneth Murphy; Casey Weaver. Janeway's immunobiology 9th edition [Internet]. Disponible sur: [https://immunologos.wordpress.com/wp-content/uploads/2020/08/janeways-immunobiology-9th-ed\\_booksmedicos.org\\_.pdf](https://immunologos.wordpress.com/wp-content/uploads/2020/08/janeways-immunobiology-9th-ed_booksmedicos.org_.pdf)
35. MSD. Immunité innée [Internet]. Disponible sur: [https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/immunit%C3%A9-inn%C3%A9e#Cytokines\\_v778725\\_fr](https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/immunit%C3%A9-inn%C3%A9e#Cytokines_v778725_fr)

36. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Immunologie de la vaccination Fonctionnement du système immunitaire [Internet]. Disponible sur: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/#immunte-innee>
37. Boiron. Qu'est-ce que l'immunité adaptative ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-conseils-sante/quest-ce-que-limmunte-adaptative>
38. MSD. Immunité acquise [Internet]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/immunit%C3%A9-acquise>
39. Inserm. C'est quoi les anticorps monoclonaux ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/series-illimitees-c-est-quoi-anticorps-monoclonaux-%F0%9F%8F%AD%F0%9F%87%BE%F0%9F%87%BE%F0%9F%87%BE%F0%9F%87%BE/>
40. Pubmed. Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects [Internet]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8521504/>
41. Acthera. Type d'anticorps monoclonaux [Internet]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/04\\_type.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html)
42. Vidal. Les anticorps monoclonaux [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>
43. Acthera. Nirsevimab (BEYFORTUS®) [Internet]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Nirsevimab\\_\\_BEYFORTUSJ\\_\\_1.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Nirsevimab__BEYFORTUSJ__1.html)
44. Pubmed. A potent broad-spectrum neutralizing antibody targeting a conserved region of the prefusion RSV F protein [Internet]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11582626/>
45. Science Direct. Nirsevimab (Beyfortus®), to prevent bronchiolitis [Internet]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370023004317>
46. Commission européenne. BEYFORTUS RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231201161202/anx\\_161202\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231201161202/anx_161202_fr.pdf)
47. ANSM. RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE Beyfortus [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/09/30/2024-06-25-rapport-1-enquete-pv-nirsevimab-beyfortus-vfa.pdf>
48. Fédération des pharmaciens d'officine. Commande et facturation de Beyfortus® : mode d'emploi [Internet]. Disponible sur: <https://www.fspf.fr/commande-et-facturation-de-beyfortus-mode-demploi/>

49. Ordre National des Pharmaciens. DGS-Urgent : prévention médicamenteuse des bronchiolites à VRS à partir de septembre [Internet]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/dgs-urgent-prevention-medicamenteuse-des-bronchiolites-a-vrs-a-partir-de-septembre>
50. Ameli. Épidémie de bronchiolite : le point sur les 2 traitements préventifs pour protéger les tout-petits [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/epidemie-de-bronchiolite-le-point-sur-les-2-traitements-preventifs-pour-protger-les-tout-petits#:~:text=Il%20peut%20%C3%AAtre%20prescrit%20par,maladie%20%C3%A0%20hauteur%20de%2030%20%25.>
51. Pharmacovigilance d'île de France. Campagne d'immunisation contre le VRS – Beyfortus® (nirsévimab) [Internet]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dune-br%C3%A8ve/campagne-dimmunisation-contre-le-vrs-beyfortus-nirs%C3%A9vimab>
52. HAS, CNP Pédiatrie, Collège de la médecine générale. Nirsévimab (Beyfortus ®) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/reponse\\_rapide\\_\\_nirsevimab\\_beyfortus.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/reponse_rapide__nirsevimab_beyfortus.pdf)
53. ANSM. Beyfortus (nirsévimab), solution injectable en seringue pré-remplie: informations essentielles sur ce traitement préventif des bronchiolites à VRS [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/23/beyfortus-lettre-aux-professionnels-230823.pdf>
54. Ministère du travail, de la santé, des solidarités et des familles. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
55. HAS. Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf)
56. HAS. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr)
57. Vidal. Le prix et le remboursement des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/prix-remboursement-medicament.html>
58. HAS. AVIS SUR LES MEDICAMENTS : BEYFORTUS 50 et 100 mg, Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023 [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20356\\_BEYFORTUS\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20356.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20356_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20356.pdf)

59. Base de données publique des médicaments. BEYFORTUS 100 mg, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65150617>
60. HAS. AVIS SUR LES MEDICAMENTS : BEYFORTUS 50 et 100 mg, Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024 [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21050\\_BEYFORTUS\\_PIC\\_MCI\\_EI\\_AvisDef\\_CT20935&21050.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21050_BEYFORTUS_PIC_MCI_EI_AvisDef_CT20935&21050.pdf)
61. Vidal. BEYFORTUS 50 mg sol inj ser préremplie [Internet]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/medicaments/beyfortus-50-mg-sol-inj-ser-preremplie-242583.html#:~:text=Ser%2BAig\).-,Prix%20%3A,Agr%C3%A9%C3%A9%20aux%20collectivit%C3%A9s](https://www.vidal.fr/medicaments/beyfortus-50-mg-sol-inj-ser-preremplie-242583.html#:~:text=Ser%2BAig).-,Prix%20%3A,Agr%C3%A9%C3%A9%20aux%20collectivit%C3%A9s).
62. Ministère du travail, de la santé, des solidarités et des familles. La bronchiolite : questions/réponses à destination des professionnels de santé [Internet]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-de-l-hiver/article/la-bronchiolite-questions-reponses-a-destination-des-professionnels-de-sante#:~:text=Dans%20ce%20cas%2C%20Beyfortus%20est,garanties%20sous,critères%20par%20les%20assur%C3%A9s>.
63. Ministère du travail, de la santé, des solidarités et des familles. Le développement du médicament [Internet]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>
64. FDA. The Drug Development Process : step 2 Preclinical Research [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-2-preclinical-research>
65. Inserm. Développement du médicament De l'éprouvette à la pharmacie [Internet]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
66. LEEM. Recherche et développement [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
67. World Health Organization. Clinical trials [Internet]. Disponible sur: [https://www.who.int/health-topics/clinical-trials/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/clinical-trials/#tab=tab_1)
68. National Cancer Institute. Clinical Trials Information [Internet]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials/how-trials-work>
69. Ministère du travail, de la santé, des solidarités et des familles. La pharmacovigilance [Internet]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance?utm>
70. Sanofi. La Commission européenne accorde la première autorisation au monde à Beyfortus® (nirsevimab) pour la prévention des infections par le VRS chez le nourrisson [Internet]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2022/2022-11-04-07-00-00-2548492>

71. ClinicalTrials.gov. About ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/about-site/about-ctg>
72. Astra Zeneca. A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897 in Healthy Adults [Internet]. Disponible sur: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D5290C00001/>
73. ClinicalTrials.gov. A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897 in Healthy Adults [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02114268?rank=1>
74. Astra Zeneca. Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults - PK/ADA [Internet]. Disponible sur: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D5290C00007/>
75. ClinicalTrials.gov. Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults (PK/ADA) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04840849?intr=Nirsevimab&aggFilters=status:com&rank=2&tab=results>
76. Astra Zeneca. A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults [Internet]. Disponible sur: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/49/NCT04840849/Prot\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/49/NCT04840849/Prot_000.pdf)
77. ClinicalTrials.gov. A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Nirsevimab in Healthy Chinese Adults [Internet]. Disponible sur: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/49/NCT04840849/Prot\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/49/NCT04840849/Prot_000.pdf)
78. Astra Zeneca. A Phase 1b/2a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, a Monoclonal Antibody with an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants - MEDI8897 1b [Internet]. Disponible sur: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D5290C00002/>
79. ClinicalTrials.gov. A Phase 1b/2a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants (MEDI8897 1b) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290340?rank=1>
80. Pubmed. 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 [Internet]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6133204/>
81. Astra Zeneca. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended RSV LRTI in Healthy Preterm Infants. - MEDI8897 Ph2b [Internet]. Disponible sur: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D5290C00003/>



82. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended RSV LRTI in Healthy Preterm Infants. (MEDI8897 Ph2b) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02878330?rank=1>
83. MedImmune. A Phase 2b Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Preterm Infants [Internet]. Disponible sur: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/30/NCT02878330/Prot\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/30/NCT02878330/Prot_000.pdf)
84. ClinicalTrials.gov. Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children (MUSIC) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484935?intr=Nirsevimab&aggFilters=status:com&rank=1>
85. Astra Zeneca. Evaluate the Safety and Tolerability, for Nirsevimab in Immunocompromised Children - MUSIC [Internet]. Disponible sur: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D5290C00008/>
86. Astra Zeneca. A Phase 2, Open-label, Uncontrolled, Single-dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Occurrence of Antidrug Antibody for Nirsevimab in Immunocompromised Children ≤ 24 Months of Age [Internet]. Disponible sur: [https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D5290C00008/f452db79-fd73-45bd-9478-ced954a3eb54/917fc3a6-244a-4d31-b9eb-f6a56a81be0b/D5290C00008\\_\(MUSIC\)\\_CSP\\_V3\\_Redacted\\_PDFA-v1.pdf](https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D5290C00008/f452db79-fd73-45bd-9478-ced954a3eb54/917fc3a6-244a-4d31-b9eb-f6a56a81be0b/D5290C00008_(MUSIC)_CSP_V3_Redacted_PDFA-v1.pdf)
87. Astra Zeneca. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Lower Respiratory Tract infection due to Respiratory Syncytial Virus in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) [Internet]. Disponible sur: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D5290C00004/>
88. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Lower Respiratory Tract Infection Due to Respiratory Syncytial Virus in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979313?rank=1>
89. MedImmune. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY) [Internet]. Disponible sur: [https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D5290C00004/2d401e07-a37e-411e-8084-97fddbc8a78e/3ae644d9-d2bd-4c5e-9e0e-8489ee5b1ecc/D5290C00004\\_-\\_Protocol\\_Redacted\\_9aug2023\\_a-v2.pdf](https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D5290C00004/2d401e07-a37e-411e-8084-97fddbc8a78e/3ae644d9-d2bd-4c5e-9e0e-8489ee5b1ecc/D5290C00004_-_Protocol_Redacted_9aug2023_a-v2.pdf)
90. Astra Zeneca. A study to evaluate the safety of MEDI8897 for the prevention of medically attended Respiratory Syncytial Virus(RSV) lower respiratory track infection (LRTI) in high-risk children [Internet]. Disponible sur: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D5290C00005/>

91. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus(RSV) Lower Respiratory Track Infection (LRTI) in High-risk Children [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488?rank=1>
92. MedImmune. A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) [Internet]. Disponible sur: <https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D5290C00005/ba02bb70-712d-4844-908a-a17816e1e918/d9eb9e3c-4d07-410f-83d5-c572890050ec/D5290C00005-Protocol-v2.pdf>
93. ClinicalTrials.gov. Study of a Single Intramuscular Dose of Nirsevimab in the Prevention of Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Healthy Term and Preterm Infants During the First Year of Life [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437510>
94. Sanofi. Beyfortus® (nirsevimab) Phase 3b HARMONIE study [Internet]. Disponible sur: [https://www.campus.sanofi/dam/jcr:4b996dd5-19ff-4afd-95b7-14f0d86deb34/BEYFORTUS\\_HARMONY%20STUDY%20PHASE%203b%20v04.pdf](https://www.campus.sanofi/dam/jcr:4b996dd5-19ff-4afd-95b7-14f0d86deb34/BEYFORTUS_HARMONY%20STUDY%20PHASE%203b%20v04.pdf)
95. ClinicalTrials.gov. Evaluation in Practice of the Impact of Nirsevimab on Emergency Use for BRONCHIOLITIS (EPINIR-BRONC) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06185647?intr=Nirsevimab&aggFilters=status:com&rank=3>
96. Astra Zeneca. Nirsevimab significantly protected infants against RSV disease in Phase III MELODY trial [Internet]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/nirsevimab-significantly-protected-infants-against-rsv-disease-in-phase-iii-melody-trial.html#>
97. Sanofi. Le nirsevimab permet de réduire de 83 % les hospitalisations de nourrissons dues au VRS dans le cadre d'un essai clinique en situation réelle [Internet]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2023/2023-05-12-08-50-00-2667568>
98. Vidal. BEYFORTUS : les données des essais d'efficacité et de tolérance chez l'enfant [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30386-beyfortus-les-donnees-des-essais-d-efficacite-et-de-tolerance-chez-l-enfant.html>
99. Santé publique France. Bronchiolite : deux études françaises démontrent l'efficacité du Beyfortus® dans la prévention des cas graves et la réduction des hospitalisations chez les nourrissons [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2024/bronchiolite-deux-etudes-francaises-demonstrent-l-efficacite-du-beyfortus-R-dans-la-prevention-des-cas-graves-et-la-reduction-des-hospitalisations?utm>
100. Merck. Clesrovimab (MK-1654): Pediatric Clinical Program [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/02-rsv-mat-peds-sinha-508.pdf?utm>

101. Merck. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-1654 in Pre-Term and Full-Term Infants [Internet]. Disponible sur: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/18/NCT03524118/Prot\\_SAP\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/18/NCT03524118/Prot_SAP_000.pdf)
102. ClinicalTrials.gov. Clesrovimab [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/search?intr=Clesrovimab>
103. HAS. Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS)(bivalent, recombinant) ABRYSSVO, poudre et suspension pour suspension injectable [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20936\\_ABRYSSVO\\_sujet\\_%C3%A2g%C3%A9\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20936.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20936_ABRYSSVO_sujet_%C3%A2g%C3%A9_PIC_INS_AvisDef_CT20936.pdf)
104. Vidal. Protection des nourrissons contre les infections à VRS : ABRYSSVO disponible en pharmacie [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30937-protection-des-nourrissons-contre-les-infections-a-vrs-abryssvo-disponible-en-pharmacie.html>

Université de Lille  
UFR3S - PHARMACIE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2024 / 2025

**Nom :** GUILBERT

**Prénom :** Marie

**Titre de la thèse :** L'injection Beyfortus dans la prise en charge de la bronchiolite : un progrès thérapeutique majeur.

**Mots-clé :** Bronchiolite, VRS, injection, Beyfortus, essais cliniques, progrès

---

**Résumé :** La bronchiolite, infection respiratoire fréquente chez le nourrisson, est majoritairement causée par le virus respiratoire syncytial et constitue un enjeu de santé publique. Longtemps limitée à une prise en charge symptomatique, la prévention progresse avec l'arrivée du Beyfortus, un anticorps monoclonal à longue durée d'action. Administré en une seule dose, il assure une protection efficace et durable. Les essais cliniques ont démontré une réduction significative des hospitalisations et recours aux soins liés aux infections par le VRS, tout en restant bien toléré. Le Beyfortus permet désormais de protéger tous les nourrissons, y compris ceux non éligibles au Palivizumab.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Emmanuel HERMANN, Maître de conférences en Immunologie à la faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur :** Monsieur Pascal DAO PHAN, Professeur Associé à la Faculté de Pharmacie de Lille et Directeur des Opérations Cliniques chez Bayer Pharmaceuticals à Lille

**Assesseurs :** Madame Aline GALAME, Docteur en Pharmacie, Pharmacie d'Officine de Grande Synthe

Monsieur Alexandre CATTEAU, Docteur en Pharmacie, Pharmacien chez Ventil'home