

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

**Soutenue publiquement le 24 octobre 2025
Par Mme RENE—GOUDON DE LALANDE DE L'HERAUDIERE Joséphine**

**« La bronchiolite à VRS chez le nourrisson et le nouveau-né : les
nouvelles stratégies préventives et leur impact sur notre système de santé »**

Membres du jury :

Président : GOFFARD Anne, Professeur des universités-praticien hospitalier,
Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : GABET Stephan, Maître de conférence en santé publique, Faculté de
Pharmacie de Lille

Membre extérieur : KHAFAT Etienne, Docteur en Pharmacie, ARS Île-de-France

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	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 bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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 Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
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
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
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
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
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
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 Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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 pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

1 Civ.	2 Nom	3 Prénom	4 Service d'enseignement	5 Section 6 CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
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

M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
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	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	

Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude au Professeur Anne Goffard, pour avoir accepté d'encadrer la rédaction de ce travail. Merci pour vos retours toujours constructifs, pour vos conseils éclairés et pour la bienveillance avec laquelle vous avez accompagné cette recherche.

Mes remerciements les plus sincères vont également aux Docteurs Stephan Gabet et Étienne Khafaf, pour l'honneur qu'ils me font de participer à mon jury de soutenance et pour l'attention portée à mon travail.

Je souhaite adresser une reconnaissance toute particulière à Aurélie de Lalande, pour son accompagnement précieux tout au long de la rédaction. Merci pour le temps consacré, pour ton sens de l'organisation et pour ton regard juste et stimulant. Sans tes conseils et tes débriefs, ce travail m'aurait sans doute demandé bien plus d'énergie et de temps.

À mes parents, Chloé et Olivier René de Lalande, merci pour votre patience, votre confiance et votre amour inconditionnel. C'est un bonheur de vous rendre fiers et une fierté d'être votre fille.

À mes frère et sœur, Augustin et Sixtine René de Lalande, merci pour votre humour, vos encouragements et votre indulgence envers mes (trop) longues années d'études – que je sais vous avoir totalement fait détester !

Une pensée douce et reconnaissante pour ma grand-mère, Chantal de Lalande, pour sa bienveillance, sa tendresse et son amour constant.

Je remercie du fond du cœur mes ami.e.s, pour les rires, le soutien, les moments de complicité, les bons comme les mauvais jours. Les souvenirs partagés et ceux à venir. Vous êtes mes plus belles histoires d'amour et j'ai hâte d'entamer un nouveau chapitre de ma vie avec vous.

À Mathilde Stoupy, ma meilleure amie, merci d'être ce pilier qui sait me faire sourire dans toutes les circonstances. Ce travail marque une étape de plus vers nos projets professionnels communs, et je me réjouis de tout ce qu'il nous reste à construire ensemble.

Enfin, je tiens à rendre hommage à toutes les femmes qui m'ont précédée, celles qui ont permis la liberté qui est la mienne aujourd'hui. C'est grâce à elles que j'ai pu mener ce travail et rêver ma vie comme je l'entends.

Liste des abréviations

VRS : Virus respiratoire syncytial

RESCEU : Respiratory syncytial virus consortium in Europe

IVRI : Infection des voies respiratoires inférieures

PRFI : Pays à revenu faible et intermédiaire

SA : Semaine d'aménorrhée

UE : Union européenne

SPF : Santé publique France

CCA : Agent du coryza du chimpanzé

nAbs : Taux d'anticorps neutralisants

AA : Acides aminés

NS : Non substitué

RNP : Ribonucléoprotéique (complexe)

GAG : Glycosaminoglycane

sG : Glycoprotéine G soluble

Ig : Immunoglobuline

NK : Natural killer (cellule)

CD : Cellule dendritique

IFN : Interféron

HAS : Haute Autorité de Santé

IVRS : Infection des voies respiratoires supérieures

hMPV : Métapneumovirus humain

SNP : Polymorphisme nucléotidique spécifique

IL : Interleukine

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène

USI : Unité de soins intensifs

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

QALD : Quality-adjusted life-day

DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire

CT : Commission de la Transparence

FDA : Food and drug administration

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ADA : Anticorps anti-médicament

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

PK : Pharmacocinétique

MPC : Maladie pulmonaire chronique

MCC : Cardiopathie congénitale

DTCa : Vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire

EIG : Effet indésirable grave

EMA : Agence européenne du médicament

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

PRIME : Priority medicines (programme)

SMR : Service médical rendu

ASMR : Amélioration du service médical rendu

CEPS : Comité économique des produits de santé

ISP : Intérêt de Santé Publique

SFN : Société française de néonatalogie

GPIP : Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique

C2S : Complémentaire santé solidaire

AME : Aide médicale d'État

PUMa : Protection universelle maladie

CNPP : Conseil national des professionnels de pédiatrie

DROM : Département et région d'outre-mer

PMI : Protection maternelle et infantile (centre)

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

MARS : Message d'alerte rapide sanitaire

ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

PUI : Pharmacie à usage intérieur

SNDS : Système national des données de santé

HCL : Hospices civils de Lyon

ROI : Retour sur investissement

Liste des figures

Figure 1 : Passages et hospitalisations à la suite des passages aux urgences pour bronchiolite en France hexagonale, enfants de moins de 2 ans, 2017-2020	27
Figure 2 : Passages et hospitalisations à la suite des passages aux urgences pour bronchiolite en France hexagonale, des enfants de moins de 2 ans, 2018-2023.....	28
Figure 3 : Part de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans, en France hexagonale, entre 2020 et 2023	29
Figure 4 : Part de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans, entre 2020 et 2025, en France hexagonale	31
Figure 5 : organisation du virion du VRS	34
Figure 6 : Schéma du cycle de réplication du VRS.....	36
<i>Figure 7 : Anatomie de la lumière bronchiolaire lors d'une bronchiolite à VRS</i>	<i>46</i>
<i>Figure 8 : Arbre de décision pour le diagnostic d'un 2eme épisode de dyspnée sifflante chez le nourrisson</i>	<i>48</i>
Figure 9 : Activités liées à la bronchiolite chez les enfants de moins de 3 mois, de 2015 à 2025, en France hexagonale	82
Figure 10 : Activité liée à la bronchiolite chez les moins de 1 an, de 2015 à 2025, en France hexagonale.....	82

Liste des tableaux

Tableau 1 : Protéines du VRS et leurs fonctions.....	34
Tableau 2 : Résumé des essais cliniques de MEDI8897 et nirsévimab.....	57
Tableau 3 : Résumé des essais cliniques et des données comparatives pour le vaccin RSVpréf	61
Tableau 4 : Comparatif des deux stratégies de prévention du VRS chez le nourrisson.....	73

Table des matières

1	Epidémiologie de la bronchiolite à VRS chez le nouveau-né et le nourrisson.....	24
1.1	Représentation de l'épidémie au niveau mondial.....	24
1.2	Représentation de l'épidémie au niveau européen.....	25
1.3	Représentation de l'épidémie au niveau national.....	26
1.3.1	Dynamique épidémiologique du VRS avant la COVID-19.....	26
1.3.2	Impact du COVID-19 sur les épidémies de bronchiolite.....	27
1.3.3	Saison 2023-2024.....	29
1.3.4	Saison 2024-2025.....	30
1.4	Transmission du VRS.....	31
1.5	Facteurs favorisant la transmission du VRS.....	32
2	Virus respiratoire syncytial.....	33
2.1	Historique et classification.....	33
2.2	Structure du VRS et fonction des protéines.....	34
2.3	Cycle de réplication.....	36
2.4	Pathologie et immunité.....	37
2.4.1	Diffusion du virus dans l'organisme.....	37
2.4.2	Réponse immunitaire anti-VRS.....	37
2.4.3	Rôle des anticorps maternels dans la protection contre le VRS.....	39
2.5	Stratégie d'évasion immunitaire.....	39
3	Bronchiolite aiguë du nourrisson.....	41
3.1	Définition.....	41
3.2	Diagnostic de l'infection à VRS.....	41
3.2.1	Signes cliniques.....	41
3.2.2	Critères de gravité.....	42
3.2.3	Diagnostic biologique.....	42
3.3	Facteurs favorisant la gravité de la bronchiolite.....	43
3.3.1	Facteurs démographiques.....	43
3.3.2	Facteurs pré et post-néonataux.....	43
3.3.3	Facteurs familiaux et environnementaux.....	44
3.3.4	Facteurs de santé et médicaux.....	44
3.4	Physiopathologie.....	44
3.5	Réinfections et complication de l'infection à VRS.....	46
3.5.1	Réinfections par le VRS.....	46
3.5.2	Complications des infections à VRS.....	47
3.6	Traitements de la bronchiolite aiguë.....	48
3.6.1	Traitements antiviraux et immunoprophylaxie.....	48
3.6.2	Soins de soutien.....	49

3.6.3	Oxygénothérapie et support ventilatoire	49
3.6.4	Traitements non recommandés.....	50
3.7	Fardeau de la maladie liée au VRS.....	50
3.7.1	Impact sur les services de santé et l'économie	51
3.7.2	Un fardeau qui s'étend au-delà des hospitalisations	52
3.8	Enjeux de santé publique	52
4	Prévention de la bronchiolite	54
4.1	Prévention non médicamenteuse	54
4.2	Prévention médicamenteuse.....	54
4.2.1	Immunisation par anticorps monoclonal.....	55
4.2.2	Anticorps monoclonal anti-VRS : nirsévimab (Beyfortus®).....	56
4.2.3	Vaccination maternelle contre le VRS.....	59
5	Impact des stratégies préventives (nirsévimab et RSVpréF) sur le système de santé	65
5.1	Contexte réglementaire et processus d'inclusion.....	65
5.1.1	Processus d'évaluation scientifique	65
5.1.2	Décision d'inscription au remboursement et calendrier d'intégration	66
5.1.3	Positionnements respectifs du nirsévimab et du RSVpréF	68
5.2	Modalités de mise en œuvre sur le terrain : comparatif des saisons 2023-2024 et 2024-2025	69
5.2.1	Saison 2023-2024 : première mise en œuvre du nirsévimab	69
5.2.2	Saison 2024-2025 : coexistence du nirsévimab et du RSVpréF.....	71
5.3	Adhésion et perception par les usagers	75
5.3.1	Acceptabilité du nirsévimab chez les parents de nouveau-nés	75
5.3.2	Réception du vaccin RSVpréF chez les femmes enceintes.....	76
5.3.3	Facteurs d'hésitation ou de refus, rôle de l'information médicale.....	77
5.3.4	Evolution de l'adhésion entre les deux saisons	78
5.4	Conséquences pour le système de santé.....	79
5.4.1	Comparaison des dynamiques épidémiques 2023-2024 vs 2024-2025	79
5.4.2	Réduction des formes graves, des hospitalisations et de la fréquentation des urgences	79
5.4.3	Impact différencié selon l'âge (<3 mois, ≥3 mois)	81
5.4.4	Rôle probable de la couverture immunitaire sur la réduction des formes graves.....	82
5.4.5	Evaluation médico-économique : quels gains potentiels à moyen terme ?	83
5.4.6	Perspectives d'organisation durable et d'extension des campagnes.....	84
Annexe 1.....		99

Introduction

La bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS) est une infection virale aiguë des voies respiratoires basses, qui constitue la première cause d'hospitalisation chez le nourrisson de moins d'un an. Ce virus ubiquitaire, hautement contagieux, provoque chaque année des épidémies saisonnières responsables de milliers d'hospitalisations et de consultations en urgence, générant un fardeau considérable pour les systèmes de santé, particulièrement en période hivernale. Si la majorité des nourrissons touchés évoluent favorablement, certains groupes à risque, tels que les prématurés, les nouveau-nés atteints de cardiopathie congénitales ou les enfants immunodéprimés, présentent un risque accru de formes sévères pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation.

Jusqu'à récemment, la prévention de la bronchiolite reposait essentiellement sur des mesures hygiéniques classiques, telles que le lavage des mains, l'éviction des lieux surpeuplés et le maintien de la distance avec les personnes symptomatiques. L'utilisation de l'anticorps monoclonal palivizumab, bien qu'efficace, était limitée à une minorité de nourrissons à très haut risque en raison de son coût élevé et de son mode d'administration contraignant. Toutefois, les progrès récents dans le domaine de l'immunoprophylaxie et de la vaccination ont marqué une avancée majeure, avec le développement de nouveaux anticorps monoclonaux, comme le nirsévimab, et de vaccins prometteurs destinés à être injectés à la femme enceinte, comme Abrysvo®.

Ces innovations ouvrent des perspectives enthousiasmantes, mais soulèvent également des défis importants. Comment intégrer ces nouvelles stratégies dans les recommandations de santé publique ? Quel sera leur impact financier sur un système de santé déjà sous pression ? Et surtout, quelles seront les implications en termes d'équité d'accès pour les populations vulnérables ? Ces questions nécessitent une réflexion approfondie pour évaluer non seulement l'efficacité clinique de ces outils préventifs, mais aussi leur faisabilité et leur impact global sur la gestion des soins.

L'objectif de cette thèse est d'explorer ces nouvelles stratégies préventives contre le VRS, en évaluant leurs bénéfices cliniques, leur coût-efficacité et leurs répercussions sur notre système de santé. En s'appuyant sur une revue des données récentes et sur l'analyse des politiques de mise en œuvre, ce travail ambitionne de contribuer à une meilleure compréhension des enjeux associés à la lutte contre la bronchiolite, afin d'optimiser la prise en charge de cette pathologie et de réduire son impact sociétal.

1 Épidémiologie de la bronchiolite à VRS chez le nouveau-né et le nourrisson

Selon le Ministère de la Santé, « la bronchiolite est définie cliniquement comme un épisode aigu de gêne respiratoire (écoulement nasal suivi de signes respiratoires : toux, bruits pulmonaires sibilants et/ou crépitants, accompagné ou non d'une polypnée et/ou de signes de lutte respiratoire), intervenant à toute période de l'année chez un nourrisson de moins de deux ans. » (1).

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est la principale cause de cette infection, bien que d'autres virus comme les parainfluenza ou les adénovirus peuvent également être responsables. La bronchiolite est généralement bénigne et se résout spontanément, mais elle peut dans de rares cas nécessiter une hospitalisation, voire une admission en soins intensifs. Les décès imputés à cette maladie sont très rares, représentant moins de 1% des cas en France (2).

En France, presque tous les enfants connaissent un premier épisode d'infection par le VRS avant l'âge de 2 ans (3).

1.1 Représentation de l'épidémie au niveau mondial

Le VRS constitue une des principales causes d'infections respiratoires basses aiguës chez les jeunes enfants, avec une charge mondiale particulièrement élevée. En 2019, une revue systématique de la littérature, menée par le projet RESCEU (REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope), estimait à 33 millions le nombre de nouveaux épisodes d'infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) attribuables au VRS dans le monde, dont 3,6 millions ont nécessité une hospitalisation. Parmi ces cas, 26 300 décès ont été recensés en milieu hospitalier, pour un total de 118 200 décès liés au VRS chez les enfants de moins de 5 ans, tous âges confondus (4).

Les nourrissons de moins de 6 mois sont particulièrement vulnérables, avec une incidence estimée à 96,3 IVRI pour 1 000 enfants par an. Cette tranche d'âge représente environ 40% de toutes les hospitalisations liées au VRS et plus de la moitié des décès associés. Parmi les hospitalisations, 61% concernent des nourrissons âgés de moins de 3 mois (4,5).

L'incidence et la mortalité liées au VRS varient fortement selon les régions du monde. Plus de 97% des décès attribuables au VRS chez les enfants de moins de 5 ans ont été enregistrés dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI). Dans ces pays, 70% des décès liés au VRS surviennent en dehors des hôpitaux, reflétant un accès limité aux structures de soins (5,6).

Les nourrissons prématurés (nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA)) constituent également une population à haut risque. En 2019, on estime que 1,6 millions de cas d'IVRI à VRS ont été recensés chez ces nourrissons, entraînant 533 000 hospitalisations et 26 760 décès, dont 89% sont survenus dans les PRFI. Parmi les nourrissons prématurés précoces, le taux d'incidence des IVRI associées au VRS et le taux d'hospitalisation étaient significativement

plus élevés. Leur risque de développer une IVRI à VRS et/ou d'être hospitalisés à cause de cette infection était de 1,69 à 3,87 fois plus élevé que celui des nourrissons nés après 32 SA (7).

Dans les régions tempérées, les infections par le VRS suivent une saisonnalité bien marquée, avec un début à la fin de l'automne ou au début de l'hiver, un pic entre mi-décembre et début février, puis une fin de saison au printemps. On observe dans certaines régions, notamment en Europe du Nord, des alternances annuelles entre une épidémie précoce de grande ampleur et une plus petite épidémie tardive. Cette alternance est difficile à expliquer, et les études menées sur ces alternances ne sont pas concluantes à ce jour. Dans les régions tropicales, les schémas sont moins prévisibles et peuvent inclure deux pics par ans, au printemps et à l'automne, ou des taux d'infection relativement constants tout au long de l'année (8).

1.2 Représentation de l'épidémie au niveau européen

Le VRS représente une cause majeure d'IVRI et d'hospitalisations chez les jeunes enfants en Europe. En moyenne, chaque année, 245 244 hospitalisations pour infections respiratoires liées au VRS sont recensées chez les enfants de moins de 5 ans dans l'Union Européenne (UE). Parmi celles-ci, 75% concernent les nourrissons de moins d'un an, avec un impact particulièrement marqué chez les nouveau-nés âgés de 0 à 2 mois, dont le taux d'hospitalisation atteint 71,6 pour 1 000 enfants. Ce taux diminue de manière progressive avec l'âge : il est de 38,9 pour 1 000 chez les nourrissons de 3 à 5 mois, 17,6 pour 1 000 chez ceux de 6 à 11 mois et chute à 1 pour 1 000 chez les enfants âgés de 3 à 5 ans. En moyenne, 10 enfants sur 1 000 vivants dans l'UE sont hospitalisés chaque année à cause d'une infection liée au VRS (9–11).

Cependant, les taux d'hospitalisations chez les enfants entre 0 et 5 ans pour VRS varient entre les pays, allant de 8,61 pour 1 000 en Norvège à 10,58 pour 1 000 en Espagne. Ces écarts s'expliquent par des différences entre les systèmes de santé, les pratiques de codage diagnostique, les stratégies de dépistage et la circulation du VRS. Par exemple, les pays nordiques (Danemark, Norvège et Finlande) présentent des taux d'admissions similaires, ce qui pourrait refléter des politiques homogènes en matière de diagnostic et de santé publique. A l'inverse, des pays comme l'Italie et les Pays-Bas rapportent des taux inférieurs, probablement en raison de pratiques différentes en matière de codage et de dépistage. La France présente le plus haut taux d'hospitalisation dans la tranche d'âge des 0-2 mois, avec 98,3 pour 1 000, alors que la moyenne européenne est de 71,6 pour 1 000 nouveau-né (9).

Bien qu'inférieur à la moyenne mondiale, le VRS impose un fardeau significatif aux jeunes enfants, notamment aux nourrissons de moins d'un an, dans toute l'Europe. Les disparités dans les pratiques de codage et de dépistage entre les pays compliquent l'estimation homogène de son impact, comme l'explique l'étude de Reeves et al en 2020 (11).

1.3 Représentation de l'épidémie au niveau national

Santé publique France (SPF) mène une surveillance annuelle des cas de bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans. Cette surveillance repose sur des données de médecine ambulatoire (SOS Médecins), des services d'urgence (OSCOUR®), ainsi que des analyses virologiques hospitalières (réseau RENAL) et ambulatoires (réseau Sentinelles) (12).

En France, le VRS est largement répandu, provoquant chaque hiver des bronchiolites chez près de 30% des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an, selon les années de référence déterminées par SPF, qui sont de 2015 à 2020 (2). Chaque année, 2% à 5% des nourrissons de moins de 1 an sont hospitalisés pour des formes plus graves de bronchiolite, ce qui représente environ 30 000 enfants (13). Les décès imputables à la bronchiolite aiguë restent rares, représentant moins de 1% des cas (2).

1.3.1 Dynamique épidémiologique du VRS avant la COVID-19

Jusqu'à 2020, les épidémies de bronchiolite dues au VRS suivent une saisonnalité bien définie. Elles commençaient généralement à la fin du mois de novembre, entre les semaines 46 et 48, atteignaient leur pic épidémique autour de la semaine 52 au mois de décembre, puis se terminaient entre janvier et février. Leur durée moyenne était de 6 à 8 semaines et les taux d'incidence ainsi que les hospitalisations restaient relativement stables d'une année sur l'autre (2).

Selon les données de Santé Publique France (Figure 1) ; durant les quatre saisons pré-COVID-19 (2016-2017, 2017-2018, 2018-2019 et 2019-2020), les taux d'incidence moyens se situaient entre 41 et 57 cas pour 100 000 enfants de moins de 2 ans. Ces cas se concentraient principalement entre novembre et février, avec un pic en décembre. La majorité des nourrissons touchés avaient moins de 6 mois. Enfin, pour la saison 2019-2020, le taux d'incidence moyen était de 56 cas pour 100 000 enfants de moins de 2 ans (14–18).

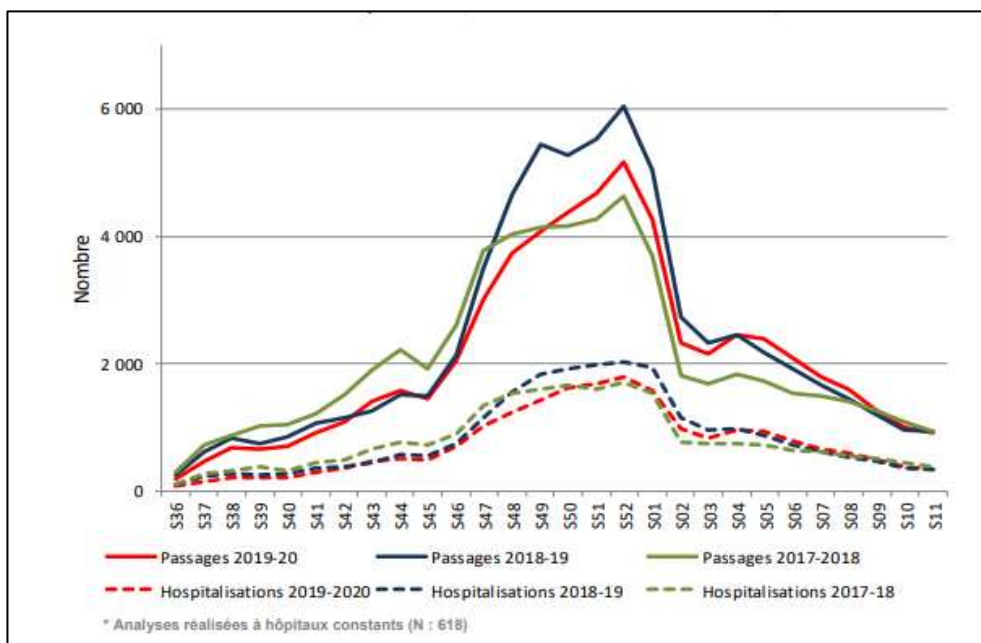


Figure 1 : Passages et hospitalisations à la suite des passages aux urgences pour bronchiolite en France hexagonale, enfants de moins de 2 ans, 2017-2020

1.3.2 Impact du COVID-19 sur les épidémies de bronchiolite

La pandémie de COVID-19 a influencé les dynamiques saisonnières des épidémies de bronchiolite à VRS, en particulier chez les enfants de moins de deux ans.

Dès la première année de la pandémie, au cours de la saison 2020-2021, les mesures de confinement ont entraîné une réduction notable du nombre de cas par rapport aux saisons antérieures. L'épidémie, habituellement attendue à l'automne, s'est déclenchée plus tardivement, avec un pic observé en décembre 2020 et janvier 2021 (19). Sur cette période, le nombre de cas a diminué de manière marquée, enregistrant une baisse de 61,9% par rapport à la saison 2019-2020. Le taux d'incidence moyenne s'établissant alors à 22 cas pour 100 000 enfants de moins de deux ans (19).

La situation a évolué lors de la saison suivante, en 2021-2022. Bien qu'aucun confinement ne soit imposé, certaines mesures préventives, comme le port obligatoire du masque en intérieur, sont maintenues. Dans ce contexte, l'épidémie débute de manière anticipée, avec une forte augmentation du nombre de cas dès les mois d'octobre et novembre 2021 (20). Le taux d'incidence moyen atteint alors 63 cas pour 100 000 enfants de moins de deux ans, ce qui représente une hausse de 186% par rapport à la saison précédente, et une augmentation de 12,5% par rapport à la saison de référence 2019-2020 (21). Cette recrudescence exerce une pression importante sur les services hospitaliers pédiatriques, provoquant une saturation des urgences. Face à cette surcharge, certains établissements sont contraints de transférer des patients vers d'autres structures, parfois éloignées de leur domicile, afin d'assurer leur prise en charge (22,23).

La saison 2022-2023 a, quant à elle, confirmé cette tendance à la recrudescence. Cette première saison post-COVID-19 sans mesures de restriction a été caractérisée par une épidémie particulièrement sévère. On y observe un quasi-doublement des passages aux urgences et des hospitalisations pour bronchiolite chez les enfants de moins de deux ans. Ces cas représentaient 20% de l'ensemble des passages aux urgences codés dans cette tranche d'âge, soit une hausse par rapport à la moyenne de 16% observée entre 2015 et 2020. De plus, 43% des hospitalisations après un passage aux urgences concernaient une bronchiolite, contre 36% en moyenne sur les saisons de référence. L'épidémie de 2022-2023 s'est donc distinguée non seulement par son intensité, mais aussi par sa précocité et sa durée prolongée par rapport aux périodes précédant la pandémie (24).

Il est à noter toutefois que, malgré cette hausse des consultations et des hospitalisations, le taux d'hospitalisation post-urgence n'était pas supérieur à celui des saisons antérieures (Figure 2) (24).

L'ensemble de ces observations suggère que, depuis l'émergence du SARS-CoV-2, les épidémies de bronchiolite ont subi des perturbations importantes. L'hiver 2020-2021 a été marqué par un report et une faible circulation du VRS en lien avec les mesures sanitaires (gestes barrières, confinement, distanciation sociale...), tandis que l'hiver suivant a vu une reprise précoce et virulente, comme illustré par la Figure 2. La saison 2022-2023 s'inscrit dans cette continuité avec une épidémie particulièrement intense. Ces changements appellent à approfondir l'étude des déterminants ayant favorisé l'intensification des épidémies observées au cours des deux dernières années.

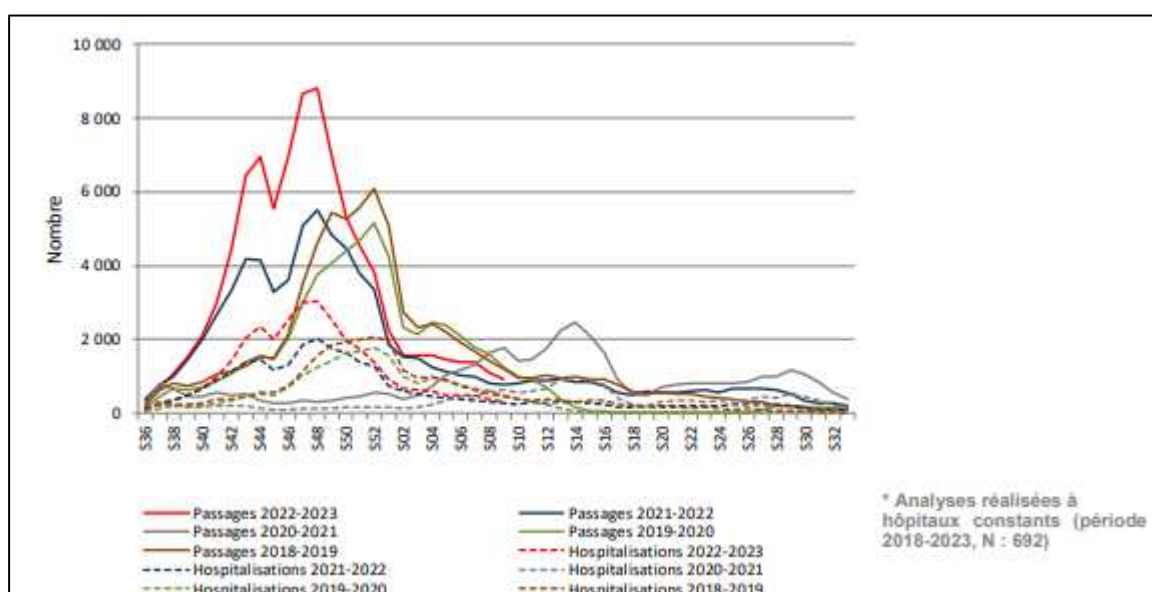


Figure 2 : Passages et hospitalisations à la suite des passages aux urgences pour bronchiolite en France hexagonale, des enfants de moins de 2 ans, 2018-2023

1.3.3 Saison 2023-2024

L'épidémie de bronchiolite en France hexagonale durant la saison 2023-2024 a présenté une intensité comparable à celle des années de référence, c'est-à-dire entre 2015 et 2020 (période pré-COVID-19). Elle a été moins sévère que celle de la saison précédente (2022-2023), qui avait été particulièrement intense.

Le taux d'hospitalisation pour bronchiolite chez les enfants de moins de deux ans, après passage aux urgences, est resté stable par rapport aux saisons précédentes, comme illustré sur la Figure 3 (25).

Chez les nourrissons de moins de 3 mois, les données de SPF montrent que les passages aux urgences et hospitalisations sont similaires à ceux observés avant la pandémie. Ils sont également inférieurs à ceux enregistrés lors de la saison 2022-2023. En revanche, chez les enfants de 3 mois et plus, l'impact de la bronchiolite a été plus important que durant les années pré-COVID-19, mais tout de même moins marqué qu'en 2022-2023 (25).

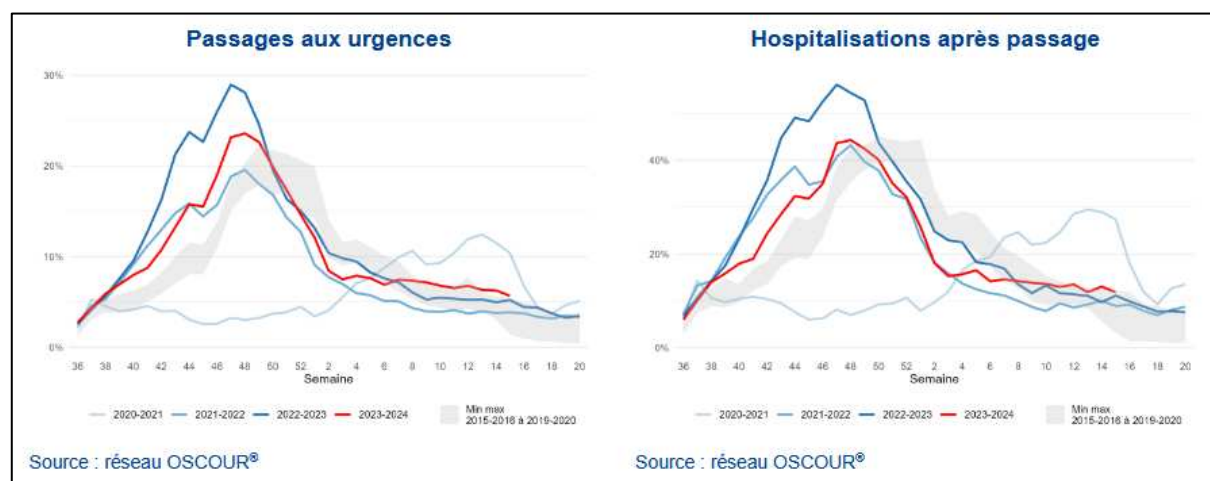


Figure 3 : Part de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans, en France hexagonale, entre 2020 et 2023

En France hexagonale pour la saison 2023-2024, l'épidémie a débuté mi-octobre (semaine 42), soit 4 semaines plus tôt que les années de référence. Le pic a été atteint fin novembre, en semaine 48, et l'épidémie s'est terminée la première semaine de janvier. En conséquence, l'épidémie aura duré 12 semaines, ce qui est conforme à la durée moyenne des épidémies de bronchiolite précédentes. Le VRS a été retrouvé dans 69% des cas admis en réanimation, qu'il soit seul ou en co-infection. La majorité des patients étaient alors âgés de moins de 6 mois pour 76% des cas, et 31% avaient au moins une comorbidité ou étaient nés prématurément. Parmi les 668 cas de bronchiolite signalés en réanimation, 23% avaient reçu un traitement préventif par anticorps monoclonal (palivizumab ou nirsévimab) (25).

En outre, la proportion de passage aux urgences pour bronchiolite chez les moins de 2 ans était de 10,1% en semaine 42, de 23,6% au pic de l'épidémie et est redescendu à 12,1% début janvier (semaine 1). La proportion d'hospitalisations après passage aux urgences pour bronchiolite était de 24,3% mi-octobre et de 44,3% fin novembre. Ces taux sont comparables aux saisons de référence (2015-2020) et inférieurs à ceux de la saison précédente (12).

1.3.4 Saison 2024-2025

En France hexagonale, l'épidémie de bronchiolite de la saison 2024-2025 s'est déroulée sur une période de huit semaines, de la mi-novembre 2024 (semaine 47) à la mi-janvier 2025 (semaine 2). Elle a été marquée par une intensité modérée et une durée plus courte que les saisons précédentes, comme illustré sur la Figure 4. Sa dynamique ressemblait à celle des épidémies observées avant la COVID-19, mais avec un impact globalement plus faible, en particulier chez les nourrissons de moins de 3 mois, comme illustré sur la Figure 9 (26).

Les indicateurs hospitaliers montrent une activité inférieure aux saisons de référence (2015-2020), aussi bien pour les moins de 3 mois que pour les enfants plus âgés. Cette faible intensité pourrait s'expliquer, au moins en partie, par la mise en place de nouvelles stratégies de prévention contre le VRS (27).

Le pic de bronchiolite a été atteint à la mi-décembre (semaine 50), avec un recul progressif jusqu'à la fin de l'épidémie, en semaine 2 (26). En médecine de ville, l'activité liée aux infections respiratoires aiguës a augmenté dès novembre, culminant fin janvier. La bronchiolite a été la principale cause de recours aux soins chez les enfants de moins de 2 ans en novembre et décembre, avant d'être progressivement remplacée par la grippe à partir de mi-décembre (26).

Dans les services d'urgences, la bronchiolite représentait 13,7% des passages pour les moins de 2 ans au début de l'épidémie, 15,7% au pic, et 8,5% en fin de saison. Pour les hospitalisations après passage aux urgences, les proportions étaient respectivement de 27,0%, 31,8% et 19,3%, ce qui confirme une intensité modérée (26).

Malgré cette atténuation globale, des formes graves de bronchiolite ont continué à apparaître. Entre septembre 2024 et mi-avril 2025, 572 cas graves ont été recensés, la majorité chez des enfants de moins de six mois. Environ un tiers présentait des facteurs de vulnérabilité (comorbidités, prématurité). Parmi eux, 36% avaient reçu le nirsévimab et au moins 9% étaient nés de mères vaccinées pendant la grossesse (26).

En résumé, la saison 2024-2025 s'est distinguée par une épidémie de bronchiolite de faible intensité, probablement atténuée par les nouvelles mesures de prévention. Le VRS reste néanmoins le principal agent responsable des formes sévères.

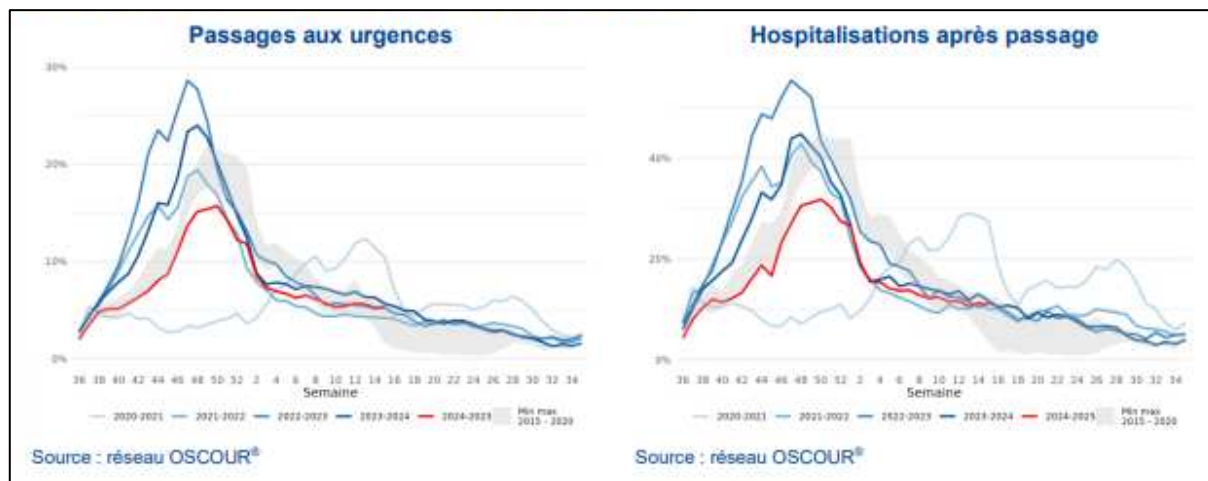


Figure 4 : Part de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans, entre 2020 et 2025, en France hexagonale

1.4 Transmission du VRS

La bronchiolite est une maladie très contagieuse, avec un taux de reproduction de base (estimation sur 7 jours du nombre moyen de personnes qu'un porteur de virus contamine) estimé entre 6 et 8 (28).

L'être humain constitue le principal réservoir du VRS. Lors des épidémies, la transmission du virus aux nourrissons provient principalement de leur entourage, souvent asymptomatique, qui ignore être porteur du virus et peut ainsi contaminer les personnes plus vulnérables, notamment les nouveau-nés et les personnes âgées (29).

Deux voies principales de contamination ont été identifiées. La première est la voie aérienne directe : le virus, contenu dans les gouttelettes expulsées lors de l'expiration (gouttelettes de Pflüge), atteint les muqueuses nasales et oculaires. Les nourrissons infectés éliminent le virus par les sécrétions nasales pendant une durée moyenne de 6 à 7 jours, pouvant aller jusqu'à 21 jours, ce qui n'est pas observé avec d'autres virus respiratoires. Les enfants de moins d'un an excrètent les quantités les plus importantes de virus. La durée de portage varie selon la localisation de l'infection : elle est en moyenne de 8,4 jours pour les infections des voies respiratoires inférieures et de 1,5 jours pour les infections rhinopharyngées (29). Par ailleurs, les adultes infectés par le VRS sont contagieux pendant 3 à 7 jours, jusqu'à plusieurs mois chez l'immunodéprimé (30).

La seconde voie de transmission est la contamination indirecte par manuportage. Le VRS peut persister jusqu'à 30 minutes sur la peau et entre 6 et 7 heures sur des surfaces ou textiles. L'introduction du virus dans les foyers s'effectue souvent *via* un écolier. En milieu hospitalier, les infections nosocomiales (infections contractées dans un établissement de santé) représentent une part significative, atteignant 32% des cas. Cette proportion augmente à 45% chez les enfants hospitalisés pour une autre pathologie pendant plus de 7 jours, et 42% du personnel soignant peut également être contaminé. La propagation du virus s'effectue par contact avec des objets contaminés (blouses, papiers, mains), mais surtout par voie aérienne.

Ainsi, des mesures de prévention rigoureuses sont indispensables pour limiter la transmission nosocomiale (29).

Le VRS est excrété à titre élevé chez les nourrissons hospitalisés pour une maladie des voies respiratoires inférieures pendant une période pouvant aller jusqu'à 21 jours (31).

1.5 Facteurs favorisant la transmission du VRS

Les paramètres environnementaux, comme l'humidité relative et le point de rosée, affectent également la dispersion et la persistance du virus. À une humidité relative avoisinant 30%, souvent présente en milieu hospitalier pendant les saisons hivernales, le VRS conserve une viabilité accrue. Toutefois, une faible humidité favorise l'évaporation des grosses gouttelettes, lesquelles peuvent se transformer en noyaux de gouttelettes capable de se disperser à distance dans l'air. À l'inverse, les petites particules peuvent se réhydrater lors de l'inhalation, augmentant ainsi leur taille et favorisant leur dépôt dans les voies respiratoires supérieures (29).

La présence de frères et sœurs ou la fréquentation de milieux collectifs, comme les crèches ou les garderies augmentent également les probabilités de transmission du VRS (32).

2 Virus respiratoire syncytial

2.1 Historique et classification

Le VRS est un agent pathogène majeur responsable d'infections respiratoires chez les personnes âgées de 60 ans et plus, et les enfants de moins de 2 ans (33). Il appartient à la famille des *Paramyxoviridae*, genre *Pneumovirus*, et se divise en deux sous-groupe antigéniques principaux : A et B. Cette famille comprend également d'autres virus notables, classés en quatre genres (34) :

- *Paramyxovirus*, qui comprend les virus parainfluenza 1 et 3 ;
- *Rubulavirus*, regroupant le virus des oreillons ainsi que les virus parainfluenza 2 et 4 ;
- *Morbillivirus*, représenté par le virus de la rougeole ;
- *Pneumovirus*, auquel appartiennent le VRS humain ainsi que ses homologues bovin, ovin et caprin.

Isolé pour la première fois en 1956 dans les sécrétions d'un chimpanzé atteint d'une infection respiratoire, cela lui a valu la désignation de l'agent du coryza du chimpanzé (CCA). Un an plus tard, en 1957, ce même virus est identifié chez des nourrissons souffrants de maladies sévères des voies respiratoires inférieures. Il a été renommé « virus respiratoire syncytial » en référence aux grands syncytia, observés en culture cellulaire, caractéristique de ce virus (35,36).

L'humain est le seul hôte connu du VRS, mais les mécanismes expliquant sa disparition entre deux saisons épidémiques restent mal compris. Des études menées au Danemark ont montré une diminution progressive des taux d'anticorps neutralisants (nAbs) transmis par la mère aux nourrissons hospitalisés de moins de six mois après chaque épidémie. Ces taux atteignent un minimum juste avant le pic épidémique suivant, suggérant un lien avec la réémergence saisonnière du virus (8).

Deux modèles principaux de circulation du VRS ont été identifiés (8) :

1. Des saisons continues où le VRS A prédomine
2. Une alternance saisonnière entre la prédominante des sous-types A et B.

Ces schémas sont observés dans toutes les régions du monde, bien que la dominance d'un sous-type ne coïncide que rarement à l'échelle mondiale au cours d'une même saison. Le génotype NA1 (incluant le virus IN1) est le plus fréquent pour le VRS A, représentant 76,3% des cas, tandis que le génotype BA domine pour le VRS B avec 70,65% des cas (4).

Si plusieurs génotypes ont co-circulés tout au long de l'histoire du VRS, une réduction significative de la diversité génétique a été observée après l'an 2000 (4).

2.2 Structure du VRS et fonction des protéines

Le VRS humain est un virus à ARN enveloppé d'une bicouche lipidique. Son génome est constitué d'un ARN simple brin, de polarité négative et non segmenté, d'environ 15 222 nucléotides. Il code 11 protéines (Tableau 1) à partir de 10 gènes (33).

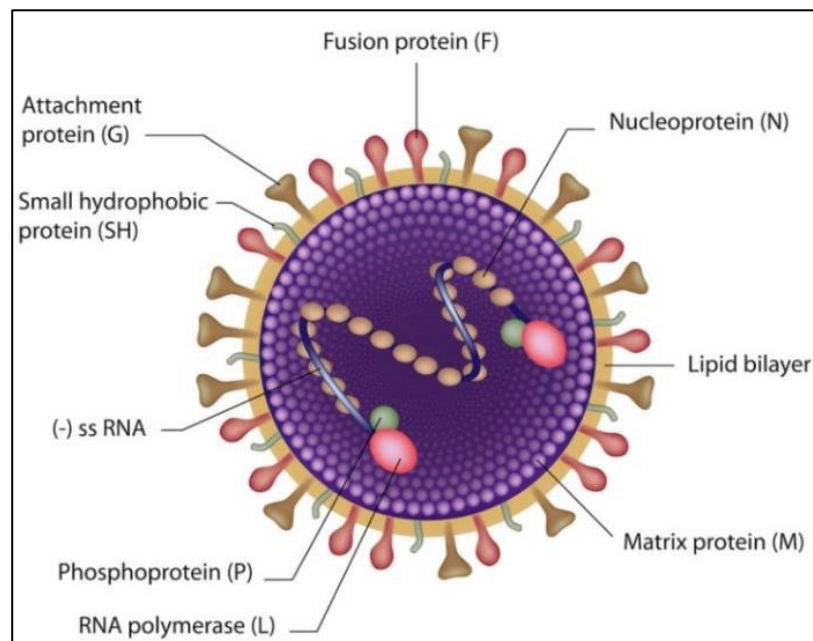


Figure 5 : organisation du virion du VRS

Tableau 1 : Protéines du VRS et leurs fonctions

Protéine	Taille (AA)	Fonction
NS1	139 acides aminés (AA)	Inhibe la production d'interféron de type 1 pour bloquer la réponse de l'hôte afin de contrôler l'infection.
NS2	124 AA	Inhibe la production d'interféron de type 1 pour bloquer la réponse de l'hôte afin de contrôler l'infection.
Nucléoprotéine (N)	391 AA	Formation de la nucléocapside et épitopes des lymphocytes T.
Phosphoprotéine (P)	241 AA	Formation et réplication de la nucléocapside.
Protéine matricielle (M)	256 AA	Enveloppe, ensemble de virion.
Petit hydrophobe (SH)	64 AA	Canal ionique.
Protéine G	292-319 AA	Attachement et modulation immunitaire.
Protéine F	574 AA	Fixation, entrée, fusion.
Protéine M2-1	194 AA	Facteur anti-terminaison lors de la transcription.
Protéine M2-2	90 AA	Facteur permettant le passage de la transcription à la réplication de l'ARN viral.
Protéine L	2 165 AA	Polymérase virale.

L'enveloppe du VRS est constituée d'une bicouche lipidique dérivée de la membrane de la cellule hôte, intégrant trois glycoprotéines transmembranaires essentielles à son cycle infectieux (31) :

- Glycoprotéine d'attachement (G) : permet la fixation du virus aux cellules cibles via un récepteur spécifique, facilitant ainsi l'infection. Elle existe également sous une forme soluble qui aide le virus à échapper à la reconnaissance immunitaire de l'hôte (8,33).
- Glycoprotéine de fusion (F) : responsable de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte, permettant l'entrée du complexe nucléocapside dans le cytoplasme (8,33).
- Petite protéine hydrophobe (SH) : bien que son rôle exact soit encore mal compris, elle semble jouer un rôle dans la modulation de l'apoptose cellulaire (33).

A l'intérieur de l'enveloppe virale, le VRS possède une nucléocapside contenant son ARN génomique, entouré de protéines qui assurent la réplication et l'assemblage du virion (37) :

- Nucléoprotéine (N) : protège l'ARN viral et joue un rôle clé dans la transcription et la réplication.
- Phosphoprotéine (P) : cofacteur de la polymérase virale et régule l'assemblage des particules virales. Elle interagit avec la membrane virale et se lie à la protéine F.
- Protéine matricielle (M) : stabilise l'enveloppe virale et régule l'assemblage des particules virales. Elle interagit avec la membrane virale et se lie à la protéine F.
- Protéines M2-1 et M2-2 : codées par le gène M2, elles jouent un rôle dans la transcription et la réplication. M2-1 facilite l'interaction entre la matrice et les complexes ribonucléoprotéiques (RNP), tandis que M2-2 régule la transition entre transcription et réplication (33,37).
- Grande protéine (L) : polymérase virale, elle transcrit l'ARN.

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN, composée des protéines L, N et P, est étroitement associée à la nucléocapside et intervient dans la transcription et la réplication virale (37). Le génome du VRS code également deux protéines non structurales (NS), NS1 et NS2, produites en grande quantité après l'infection. Leur principal rôle est d'inhiber la réponse immunitaire de l'hôte, notamment en bloquant la production d'interférons, ce qui permet au virus d'échapper aux défenses antivirales (38).

Le VRS est classé en deux sous-groupes, A et B, en fonction de différences antigéniques et génomiques, principalement au niveau de la glycoprotéine G. L'homologie des séquences de nucléotides et d'acides aminés du gène G entre les deux groupes est respectivement de 67% et 53% tandis que celles de la glycoprotéine F sont fortement conservées avec une similarité de 79% au niveau des nucléotides et 89% au niveau des acides aminés (31). La conservation des séquences de la glycoprotéine F explique en partie la réactivité croisée de la réponse immunitaire lors de la primo-infection par le VRS (31).

2.3 Cycle de réplication

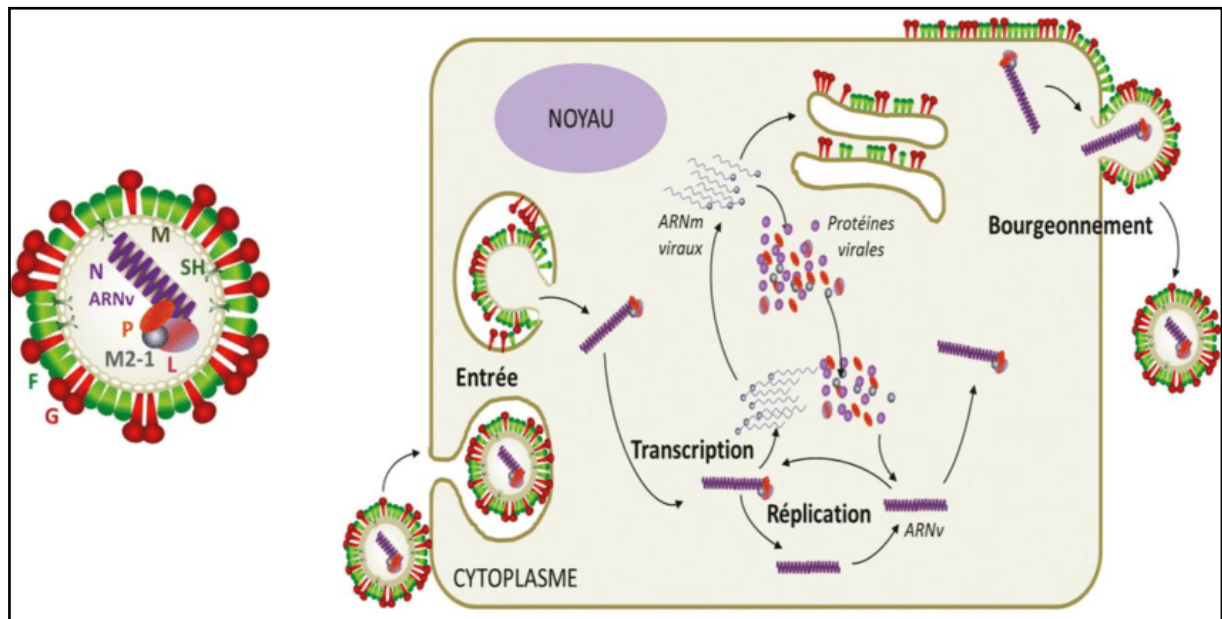


Figure 6 : Schéma du cycle de réplication du VRS

Le cycle de réplication du VRS débute par l'attachement du virus aux cellules hôtes, principalement les cellules épithéliales des voies respiratoires. Cette étape est médiée par la glycoprotéine G, qui interagit avec plusieurs récepteurs cellulaires, notamment CX3CR1, les glycosaminoglycanes (GAGs) et les héparanes sulfates, facilitant ainsi l'adhésion du virus à la cellule cible (33).

Après l'attachement, l'internalisation du virus s'effectue principalement par fusion membranaire, un processus orchestré par la glycoprotéine F. Bien que le mécanisme exact de cette fusion ne soit pas entièrement élucidé, deux voies principales ont été proposées (33,39) :

- Une fusion directe avec la membrane plasmique dans des microdomaines lipidiques riches en cholestérol.
- Une fusion après l'endocytose des virions par macropinocytose.

Il est probable que ces deux voies coexistent pour optimiser l'efficacité de l'infection (33,39). La transconformation de la protéine F permet la fusion des membranes virale et cellulaire, libérant ainsi les ribonucléoprotéines virales dans le cytoplasme de la cellule hôte (33,39).

Une fois dans le cytoplasme, la transcription des gènes viraux et la réplication de l'ARN viral ont lieu au sein de corps d'inclusion viraux. L'ARN polymérase transcrit l'ARN génomique en ARN messager pour la synthèse des protéines virales, tout en assurant la réplication du génome pour la production de nouveaux virions (33,36).

La réplication du VRS implique l'utilisation de son génome pour la synthèse de protéines virales, parmi lesquelles les protéines non structurales NS1 et NS2 (38), ainsi que sur des polymérases de faible fidélité. Ces dernières entraînent un taux élevé de mutations. Cette variabilité génétique favorise l'émergence de nouvelles souches capables d'échapper à l'immunité préexistante, notamment en réponse à la pression exercée par les anticorps neutralisants (33).

Enfin, la maturation des glycoprotéines de surface du VRS se produit dans l'appareil de Golgi, avant qu'elles soient intégrées à la membrane plasmique de la cellule infectée. L'assemblage des nouveaux virions a lieu dans le cytoplasme, puis ceux-ci bourgeonnent à travers la membrane cellulaire, capturant au passage les glycoprotéines de surface. La glycoprotéine G soluble (sG) est également libérée, contribuant à l'évasion du système immunitaire. Par ailleurs, le VRS perturbe diverses voies de signalisation cellulaire, ce qui ralentit la clairance antivirale et modifie la réponse immunitaire globale de l'hôte (33).

2.4 Pathologie et immunité

Les nourrissons ne développent pas toujours une réponse immunitaire durable après une première infection. La gravité des épidémies de VRS, variable d'une année à l'autre, ainsi que le niveau d'exposition individuelle, jouent un rôle déterminant dans les taux d'infection (40).

2.4.1 Diffusion du virus dans l'organisme

L'infection par le VRS commence lorsque le virus pénètre dans l'organisme par les muqueuses nasales ou oculaires, principalement par contact direct avec des sécrétions infectées ou par l'inhalation de gouttelettes contaminées (29). Une fois le virus introduit, il se multiplie dans le nasopharynx au cours d'une période d'incubation qui dure environ 4 à 5 jours (39) avant de progresser vers les voies respiratoires inférieures. L'infection cible principalement les cellules ciliées des bronchioles et les pneumocytes de type 1 dans les alvéoles. D'autres cellules, comme celles de l'épithélium non cilié et les cellules dendritiques intra-épithéliales, peuvent également être infectées, bien que les cellules basales semblent relativement épargnées (39). La réplication entraîne une destruction des cellules épithéliales, altérant la barrière muqueuse et favorisant l'inflammation (41). La réponse immunitaire innée est alors déclenchée, marquant le début du combat de l'organisme contre l'infection (42).

2.4.2 Réponse immunitaire anti-VRS

La réponse immunitaire se met rapidement en place, impliquant à la fois l'immunité innée et adaptative.

La réponse humorale joue un rôle clé dans la protection contre le VRS, bien que son efficacité soit limitée lors d'une primo-infection. Les immunoglobulines M (IgM) apparaissent entre le cinquième et le huitième jour après l'infection et persistent environ un à trois mois. Ensuite, les immunoglobulines G (IgG) émergent après 10 à 15 jours, atteignant un pic en trois

semaines. Dans les poumons, les IgG deviennent détectables vers le 15^e jour, tandis que les immunoglobulines A (IgA) apparaissent aux alentours du 21^e jour (43).

Les anticorps neutralisants sont principalement dirigés contre les glycoprotéines F et G du virus. Les anticorps ciblant la glycoprotéine F offrent une protection indépendante du sous-groupe viral, tandis que ceux dirigés contre la glycoprotéine G sont spécifiques des sous-groupes A et B. Lors des réinfections, la réponse en anticorps est plus robuste et durable. Les IgA sécrétoires, en particulier, jouent un rôle essentiel dans la protection des voies respiratoires supérieures, car les IgG sériques y pénètrent peu efficacement. La réponse IgA est de courte durée après une primo-infection mais peut s'étendre lors des réinfections (44).

La plupart des enfants atteints de bronchiolite produisent des IgA spécifiques du VRS. Plus de 75% développent également une réponse IgM détectable dans les sécrétions nasales et le sérum. En revanche, la réponse IgG reste plus faible, notamment chez les nourrissons de moins de six mois, probablement en raison de la présence d'anticorps maternels qui inhibe leur production. Les IgG spécifiques sont principalement de sous-types IgG1 et IgG2, dirigés contre la glycoprotéine F. Parmi les immunoglobulines produites, les IgG3 jouent un rôle clé en se fixant aux macrophages alvéolaires, renforçant ainsi leur effet protecteur (44).

Chez le nouveau-né, la réponse immunitaire cellulaire est souvent déséquilibrée, ce qui peut aggraver l'infection. Lorsqu'il infecte les voies respiratoires, le VRS déclenche la production de signaux inflammatoires qui activent différentes cellules immunitaires : cellules Natural Killer (NK), macrophages, cellules dendritiques (CD) et lymphocytes T (41).

Les cellules NK apparaissent dès le deuxième jour de l'infection puis apparaissent des lymphocytes T CD8+ vers le sixième jour. Ces derniers jouent un rôle essentiel en éliminant les cellules infectées. Chez les nourrissons dont le système immunitaire est immature, le virus persiste plus longtemps, mais une activation excessive des lymphocytes T cytotoxiques peut aussi entraîner des lésions pulmonaires (41).

Pour lutter efficacement contre le VRS, l'organisme doit produire des lymphocytes T CD8+ et de l'interféron- ν (IFN- ν), ce qui correspond à une réponse dite Th1. Or, le VRS perturbe cet équilibre en favorisant une réponse Th2, moins efficace contre l'infection. Il active certaines molécules qui favorisent la production de mucus et l'inflammation, ce qui aggrave les symptômes (38). Plusieurs facteurs expliquent ce déséquilibre Th1/Th2 :

- L'immaturité du système immunitaire qui oriente naturellement la réponse vers Th2.
- Le détournement de la réponse immunitaire avec la production de glycoprotéine G soluble.
- Une possible sensibilisation anténatale au VRS, qui pourrait augmenter le risque de formes sévères (42).

Les conséquences de cette inflammation varient selon les patients. Chez les nourrissons, l'obstruction des voies respiratoires entraîne une bronchiolite sévère, caractérisée par une détresse respiratoire. Chez les personnes âgées ou atteintes de maladies chroniques,

l'infection peut provoquer une pneumopathie sévère, aggravée par l'inflammation et l'hyperproduction de mucus (37).

2.4.3 Rôle des anticorps maternels dans la protection contre le VRS

La présence d'anticorps maternels et le pic d'incidence des formes graves de bronchiolite chez le nourrisson suggèrent que ces anticorps peuvent médier une réaction immunopathologique. Il y a cependant plus d'arguments pour suggérer que ces anticorps jouent un rôle plus favorable (42) :

- Les formes graves sont relativement absentes les 5 à 6 premières semaines de vie ;
- Il y a une association entre un taux bas d'anticorps anti-VRS dans le cordon ombilical et les formes graves ;
- L'injection parentérale d'anticorps neutralisants anti-VRS aux nourrissons à risque assure une protection plutôt qu'une accentuation de la maladie à VRS.

Au cours des premiers mois de vie, les nourrissons dépendent des anticorps maternels pour leur défense immunitaire. Les IgG spécifiques du VRS sont en concentrations élevées après la naissance, puis diminuent lentement entre 6 et 8 mois. L'inverse a été observé avec les IgM et les IgA, qui sont indétectables les premiers jours après la naissance, car ils ne sont pas transférés par voie transplacentaire mais émergent progressivement de la réponse immunitaire du nourrisson lors de l'exposition au VRS, au cours des premiers mois de vie (43).

Des anticorps neutralisants spécifiques du VRS sont systématiquement détectés dans le sérum des nouveau-nés à terme, reflétant la transmission materno-fœtale passive d'immunoglobulines. Les titres d'anticorps mesurables chez le nouveau-né sont similaires au niveau maternel et diminuent lentement au cours des premiers mois de vie. Après 7 mois, les anticorps neutralisants détectables sont généralement le résultat d'une infection naturelle. Les nourrissons nourris au sein bénéficient d'anticorps maternels sous forme de colostrum (premier lait d'une personne qui vient d'accoucher). Les anticorps sériques et sécrétoires sont produits en réponse à l'infection par le VRS. L'infection primaire par un sous-groupe induit des anticorps à réaction croisée contre le virus de l'autre sous-groupe. Les nourrissons plus jeunes ont des réponses d'anticorps sécrétoires IgG et IgA au VRS plus faibles que les nourrissons plus âgés. Une association a été notée entre les anticorps IgE spécifiques du virus et la gravité de la maladie. Les anticorps IgE sécrétoires viraux ont été corrélés à l'apparition de bronchiolite (44).

2.5 Stratégie d'évasion immunitaire

L'infection à VRS entraîne la mise en place de plusieurs mécanismes permettant d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Ces stratégies permettent la persistance du virus dans la population avec des réinfections fréquentes tout au long de la vie.

La glycoprotéine G permet l'entrée du virus dans les cellules. Elle possède un motif de chimiokine CX3C qui lui permet d'interagir avec le récepteur CX3CR1 des cellules immunitaires. Cette interaction peut perturber la signalisation immunitaire et aider le virus à éviter la détection (41). Après une infection, la glycosylation de la protéine G varie en fonction du type de cellule infectée. Ce changement peut modifier son profil antigénique et compliquer la reconnaissance du virus par le système immunitaire, rendant plus difficile l'action des anticorps (41).

En parallèle, la protéine SH a été identifiée comme un élément facilitant l'évasion immunitaire. Elle peut former des canaux ioniques et interagir avec la glycoprotéine G pour moduler la réponse inflammatoire. De plus, elle inhibe la signalisation du TNF α , une cytokine qui joue un rôle dans l'élimination des virus, ce qui affaiblit la réponse immunitaire (41).

Le VRS a également une stratégie d'évasion liée à sa localisation anatomique. En effet, contrairement à d'autres virus, il infecte principalement les cellules de l'épithélium respiratoire superficiel, sans atteindre les couches basales des voies respiratoires. Cela lui permet d'échapper aux défenses immunitaires plus profondes et de limiter la présentation des antigènes aux cellules du système immunitaire adaptatif (41).

Une autre particularité du virus est sa capacité à modifier la structure de la glycoprotéine F. Cette protéine peut adopter une forme dite pré-fusion (pré-F) ou post-fusion (post-F). La forme pré-F est la plus efficace pour permettre l'infection des cellules, mais elle est aussi la plus ciblée par les anticorps neutralisants. Après la sortie du virus des cellules infectées, la glycoprotéine F passe progressivement à sa forme post-F, qui est moins immunogène, rendant ainsi plus difficile la reconnaissance par les anticorps (45).

L'infection à VRS entraîne en parallèle une modulation de certaines voies immunitaires en jouant sur la production des cytokines inflammatoires et des récepteurs du TNF. Cette action contribue à réduire l'efficacité de la réponse immunitaire tout en limitant l'inflammation excessive qui pourrait rapidement éliminer le virus (41).

Grâce à ces multiples stratégies d'évasion, le VRS peut réinfecter les individus tout au long de leur vie, malgré le développement d'une réponse immunitaire après une première infection. Ces mécanismes compliquent également la mise au point d'un vaccin efficace, car le virus parvient à éviter la reconnaissance par le système immunitaire tout en maintenant une certaine stabilité génétique par rapport à d'autres virus à ARN (41,45).

3 Bronchiolite aiguë du nourrisson

3.1 Définition

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la bronchiolite aiguë du nourrisson est un premier épisode aigu de gêne respiratoire chez un enfant de moins de 2 ans, se manifestant par une rhinite initiale, suivie de signes respiratoires tels que toux, sibilants et/ou crépitants, avec ou sans polypnée et/ou signes de lutte respiratoire. Cette affection peut survenir à toute période de l'année (46).

3.2 Diagnostic de l'infection à VRS

La première infection par le VRS est presque toujours symptomatique. Les manifestations cliniques varient d'une infection légère des voies respiratoires supérieures (IVRS) ou d'une otite moyenne à une infection plus grave des voies respiratoires inférieures (IVRI), potentiellement mortelle. Chez les nourrissons, la forme la plus courante d'IVRI est la bronchiolite, mais des cas de pneumonie et de croup (infection virale qui cause un gonflement dans la gorge et sur les cordes vocales) peuvent également survenir. Environ 15 à 50% des nourrissons et jeunes enfants atteints d'une première infection par le VRS développent une atteinte des voies respiratoires inférieures, nécessitant une hospitalisation chez 1 à 3% de la cohorte annuelle des naissances. Les nourrissons âgés de 0 à 6 mois étant les plus à risque (47,48).

3.2.1 Signes cliniques

Les symptômes du VRS varient d'une personne à l'autre. Chez l'enfant, l'infection débute souvent par un nez bouché, une toux légère et peu ou pas de fièvre, évoquant un simple rhume (2).

Le diagnostic de la bronchiolite repose sur l'examen clinique, qui permet de repérer les signes typiques d'une IVRI (49). Les premiers symptômes incluent un écoulement nasal et une toux, qui peuvent s'aggraver après 4 à 6 jours pour inclure : tirage intercostale, tachypnée, sifflement respiratoire (wheezing), hypoxémie (faible taux d'oxygène dans le sang), troubles de l'alimentation et, chez les plus jeunes, des épisodes d'apnée (49).

A l'auscultation des poumons, les crépitants et les sifflements sont fréquents. L'état clinique peut évoluer rapidement selon l'encombrement et l'évacuation du mucus, rendant l'évaluation parfois difficile. Une congestion nasale peut masquer certains signes, et l'aspiration nasale est utile pour différencier les symptômes d'origine haute ou basse (49,50).

Une fièvre modérée (inférieure à 39°C) est observée chez environ un tiers des nourrissons, généralement au début de l'infection. En moyenne, les symptômes durent deux semaines, mais 10 à 20% des nourrissons présentent encore des signes après trois semaines (49). Dans la majorité des cas, la guérison intervient en 5 à 10 jours, bien que la toux puisse persister jusqu'à 4 semaines (2).

3.2.2 Critères de gravité

Une surveillance attentive de la respiration est essentielle. En cas de signes d'aggravation, une consultation médicale ou une hospitalisation peut être nécessaire (2).

Une bronchiolite aiguë est considérée comme grave en présence d'au moins un des critères suivants (5,46) :

- Altération significative de l'état général.
- Fréquence respiratoire $\geq 70/\text{min}$, ou $< 30/\text{min}$, respiration superficielle (petite amplitude des mouvements respiratoires, l'inspiration et l'expiration sont peu profondes et n'impliquent qu'une partie limitée des poumons) ou épisodes d'apnée.
- Fréquence cardiaque $> 180/\text{min}$ ou $< 80/\text{min}$.
- Utilisation intense des muscles accessoires.
- Saturation en oxygène $\leq 90\%$ à l'éveil en air ambiant, cyanose (coloration bleue ou noirâtre de la peau, en raison d'un manque d'oxygène dans le sang).
- Réduction majeure, voire refus de la prise alimentaire.

La gravité de la bronchiolite aiguë atteint un pic au quatrième jour et les critères de gravité présentent une durée médiane de cinq jours (51).

3.2.3 Diagnostic biologique

Les tests moléculaires permettent un diagnostic rapide et fiable, avec une sensibilité et une spécificité comparable au test PCR. Cependant, ils ne sont pas systématiquement recommandés dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë, car ils n'aident pas à prédire l'évolution clinique. En France, leur usage est surtout réservé à la surveillance épidémiologique et au regroupement des patients en milieu hospitalier. Toutefois, une charge virale élevée du VRS, mesurée par PCR quantitative, pourrait être associée à une hospitalisation prolongée et à un risque accru de respiration sifflante récurrente (5,49). L'identification du virus permet également de rejeter une cause bactérienne de l'infection respiratoire aiguë, et ainsi écarter la prescription inutile d'antibiotiques.

Les tests de détection d'antigènes, comme l'immunofluorescence ou les tests immuno-enzymatiques, restent utilisés pour identifier le VRS, mais leur fiabilité diminue avec l'âge en raison d'une charge virale plus faible. Leur sensibilité varie de 72% à 94% chez les jeunes enfants, mais chute entre 0% et 25% chez les plus âgés. En comparaison, le RT-PCR et la PCR en temps réel offrent une meilleure sensibilité et permettent de détecter d'autres virus respiratoires comme le métapneumovirus humain (hMPV), les bocavirus, les rhinovirus, les virus parainfluenza et les adénovirus. Cependant, l'interprétation des résultats RT-PCR reste délicate, car des échantillons positifs peuvent être retrouvés chez des patients asymptomatiques (8,52).

Aucun examen biologique de routine n'est recommandé pour le diagnostic de la bronchiolite aiguë, même en cas de fièvre. La radiographie thoracique n'est pas indiquée de manière systématique, sauf en cas de forme sévère ou de doute diagnostique. Une gazométrie veineuse ou capillaire peut être envisagée dans les cas graves (46).

3.3 Facteurs favorisant la gravité de la bronchiolite

La survenue et la gravité des bronchiolites sont déterminées par une combinaison complexe de facteurs démographiques, pré et post-néonataux, familiaux et environnementaux, ainsi que de santé et médicaux. Ces différents éléments interagissent et augmentent ou réduisent la susceptibilité des nourrissons à des formes sévères de la maladie.

3.3.1 Facteurs démographiques

Les caractéristiques démographiques de l'enfant influencent significativement le risque de bronchiolite sévère. Le sexe masculin est associé à une susceptibilité accrue, tout comme l'appartenance à certaines ethnies, telles que les Maoris ou les populations des îles du Pacifique, par rapport aux ethnies européennes (53). Par ailleurs, le rang de l'enfant dans la fratrie joue un rôle : les cadets et benjamins sont plus exposés au VRS que leurs aînés, probablement en raison d'une exposition accrue à des sources de contamination (32,46).

3.3.2 Facteurs pré et post-néonataux

Les conditions entourant la naissance et les premiers mois de vie ont un impact important sur la gravité des infections à VRS. La prématurité est un facteur de risque majeur, particulièrement pour les nourrissons nés avant 32 semaines de gestation, qui présentent un risque accru de bronchiolite sévère et de complications telles que l'apnée. Un faible poids de naissance, un retard de croissance intra-utérin, ou encore le tabagisme maternel pendant la grossesse ou l'allaitement augmentent la vulnérabilité de l'enfant (49,54).

La méthode d'accouchement joue également un rôle : les naissances par césarienne, en raison de l'absence d'exposition aux microbiotes maternels, semblent être associées à un risque accru de bronchiolite. Enfin, l'âge maternel inférieur à 30 ans et la multiparité sont également des facteurs contributifs (32).

Il existe également un facteur de risque selon le mois de naissance. En effet, le risque plus élevé d'hospitalisation due au VRS chez les enfants nés entre septembre et novembre, car exposés précocement à leur première saison de VRS, et le risque est plus faible pour une naissance entre décembre et mars, probablement due au transfert d'anticorps maternels pendant la grossesse, conférant une protection post-natale temporaire (23).

3.3.3 Facteurs familiaux et environnementaux

Les caractéristiques du milieu de vie et des conditions familiales influencent de manière significative le risque d'infection et la gravité des bronchiolites. Les nourrissons vivant dans des milieux socio-économiques défavorisés présentent un risque d'hospitalisation jusqu'à trois fois supérieur à celui des enfants issus de milieux plus favorisés (46).

La présence de frères et sœurs ou la fréquentation de milieux collectifs, comme les crèches ou les garderies augmentent également les probabilités de transmission du VRS (32). Par ailleurs, des facteurs environnementaux tels que la pollution de l'air intérieur et le tabagisme passif aggravent la sévérité des symptômes respiratoires (32,55).

A l'inverse, l'allaitement maternel offre une protection significative, réduisant le risque de bronchiolite au cours de la première année de vie (56).

3.3.4 Facteurs de santé et médicaux

Certaines conditions de santé préexistantes ou médicales rendent les nourrissons plus vulnérables aux formes graves de bronchiolite. Les pathologies chroniques, telles que la dysplasie broncho-pulmonaire, les cardiopathies congénitales ou les déficits immunitaires, sont particulièrement associées à un risque accru. De même, les maladies neurologiques, le syndrome de Down, et des troubles neuromusculaires figurent parmi les principaux facteurs de risque (32,46).

Les nourrissons présentant des comorbidités complexes, tels que ceux atteints de fibrose kystique ou d'asthme maternel, sont également davantage exposés à des complications respiratoires sévères. Des recherches ont mis en évidence une prédisposition génétique à travers des polymorphismes nucléotidiques spécifiques (SNP), comme ceux du gène TLR4, qui augmentent le risque de formes graves dues au VRS (54,57).

3.4 Physiopathologie

La bronchiolite aiguë du nourrisson est caractérisée par une inflammation diffuse des petites voies respiratoires, entraînant un œdème, une augmentation de la production de mucus et une obstruction des bronchioles (49).

La réplication du VRS provoque une nécrose épithéliale et une destruction des cellules ciliées, altérant ainsi le mécanisme de défense des voies respiratoires. En réponse, une infiltration inflammatoire composée de cellules polymorphonucléaires et de lymphocytes se met en place (49).

L'œdème des tissus sous-muqueux et adventitiels, associé à une production excessive de mucus, entraîne la formation de bouchons obstruant les bronchioles. Cette obstruction cause une rétention de l'air et peut conduire à des degrés variables d'effondrement lobaire (49,58).

L'obstruction des bronchioles peut se manifester sous quatre formes principales (58) :

- Mécanisme de soupape de dérivation : l'air entre et sort des alvéoles mais de manière limitée, réduisant la ventilation sans provoquer de collapsus ou d'emphysème.
- Mécanisme de soupape anti-retour : l'air entre mais ne peut pas ressortir, générant un emprisonnement de l'air et une dilatation excessive avec destruction des alvéoles pulmonaires.
- Mécanisme de soupape d'arrêt : l'obstruction est complète, provoquant un effondrement lobulaire en aval de la bronchiole obstruée.
- Mécanisme de soupape à bille : permet uniquement la sortie de l'air, favorisant un collapsus lobulaire plus rapide qu'avec la soupape d'arrêt.

Chez le nourrisson, ces mécanismes sont amplifiés en raison du petit diamètre des bronchioles et d'une ventilation collatérale insuffisante entre les alvéoles. Cette particularité anatomique limite l'élimination des bouchons muqueux par l'augmentation de la pression intrathoracique (58).

La principale lésion observée dans la bronchiolite est la nécrose épithéliale, qui survient généralement 18 à 24 heures après le début de la maladie. L'inflammation entraîne une infiltration lymphocytaire péri-bronchiolaire et une altération progressive de l'épithélium, pouvant aboutir soit à une nécrose, soit à une prolifération compensatoire. La destruction des cellules ciliées compromet le nettoyage muco-ciliaire, rendant plus difficile l'élimination des sécrétions bronchiques (58).

L'infiltrat inflammatoire, composé principalement de lymphocytes, plasmocytes et macrophages, s'accumule autour des bronchioles et dans l'épithélium muqueux. Cependant, malgré un œdème et une congestion des tissus sous-muqueux, les structures élastiques et musculaires ne sont généralement pas altérées (58).

Le VRS retarde l'apoptose pour faciliter sa réplication, ce qui contribue à l'obstruction bronchique. Il entraîne également un passage anormal de liquide (sang, plasma, liquide inflammatoire...) dans les structures pulmonaires normalement remplies d'air et une réduction de l'évacuation du liquide alvéolaire, aggravant ainsi les troubles ventilatoires (41).

Pendant la convalescence, l'épithélium bronchiolaire se régénère à partir de la couche basale en trois à quatre jours. Cependant, la repousse des cellules ciliées ne commence généralement qu'après environ quinze jours. Les bouchons muqueux sont progressivement éliminés par les muciphages, permettant ainsi une restauration complète de l'intégrité de l'artère bronchique, étant donné que les fibres musculaires et élastiques ne subissent pas de dommages permanents (58).

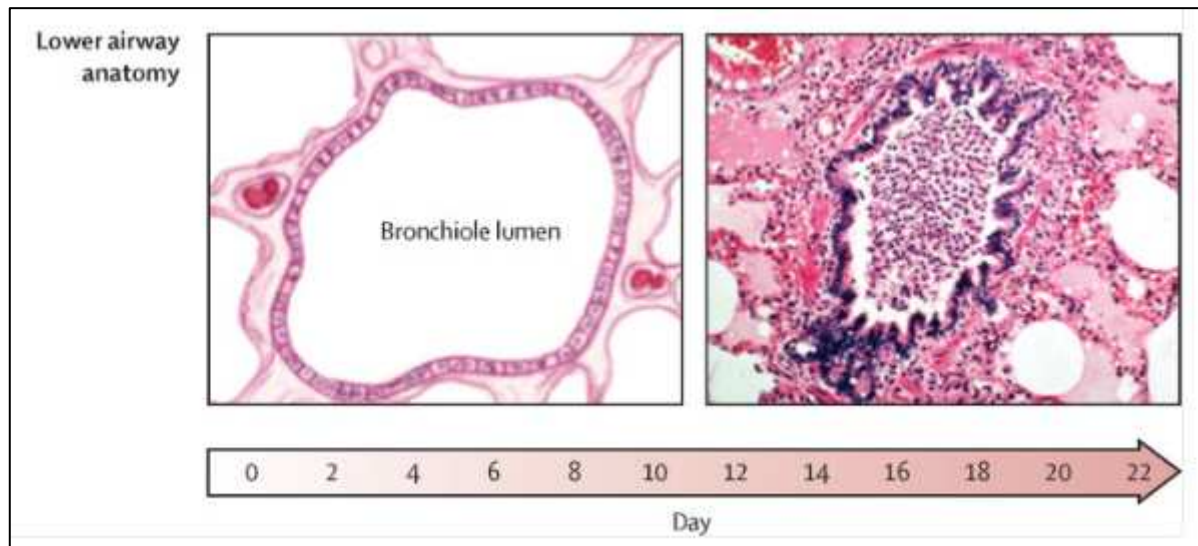


Figure 7 : Anatomie de la lumière bronchiolaire lors d'une bronchiolite à VRS

3.5 Réinfections et complication de l'infection à VRS

Le VRS est capable d'infecter les nourrissons malgré la présence d'anticorps maternels et à provoquer des réinfections récurrentes tout au long de la vie (42). Son haut niveau de transmissibilité favorise une large diffusion au sein des populations en contact étroit avec un porteur du virus.

3.5.1 Réinfections par le VRS

Les réinfections par le VRS sont fréquentes car la réponse immunitaire acquise est incomplète. Plusieurs facteurs expliquent cette vulnérabilité (42) :

- Le VRS se réplique rapidement dans l'épithélium respiratoire, limitant l'action de la réponse immunitaire secondaire.
- La protection immunitaire muqueuse repose en grande partie sur les IgA sécrétoires, dont la durée d'action est courte, et les IgG sériques sont peu efficaces contre le virus.
- La diversité antigénique des sous-groupes de VRS (VRS-A et VRS-B), notamment au niveau de la glycoprotéine G, limite la reconnaissance immunitaire et favorise les réinfections.
- Le virus interfère avec la réponse immunitaire en bloquant certaines fonctions des monocytes et macrophages, et en modulant la production de cytokines comme l'interleukine (IL)-1 et l'IL-10, réduisant ainsi la réponse immune.

3.5.2 Complications des infections à VRS

Les IVRI causées par le VRS sont une cause majeure d'hospitalisation chez les nourrissons. En effet, lorsqu'ils sont atteints d'une infection sévère à VRS, ils présentent un risque élevé de pneumonie et d'infections respiratoires virales récurrente. Plusieurs études menées en Gambie, en Afrique du Sud et aux États-Unis montrent une corrélation entre les IVRI à VRS et un risque accru de pneumonie toutes causes confondues (59).

La pandémie de COVID-19 a permis d'observer une réduction marquée des hospitalisations pour pneumonie et infections à pneumocoque, probablement en raison de la diminution de la circulation du VRS entre autres, suggérant son rôle clé dans ces infections secondaires. Des études en France et en Israël ont confirmé une forte association entre la co-infection à VRS et les pneumonies alvéolaires ou invasives (59).

L'infection à VRS, entraînant une bronchiolite en début de vie, est associée à un risque de développer une respiration sifflante récurrente et de l'asthme dans l'enfance (60).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce lien :

- Une atteinte directe de l'épithélium respiratoire, provoquant des lésions durables des voies respiratoires (59).
- Une altération des réponses immunitaires, avec une réduction des interférons de type I, II et III et une augmentation des cytokines de type 2 et de type 17, associée à l'asthme (59,61).
- Des modifications épigénétiques, telles que des changements dans la méthylation de l'ADN des cellules immunitaires et épithéliales, influençant durablement le développement pulmonaire (59).

Une méta-analyse a estimé que les enfants ayant eu une infection sévère à VRS avaient un risque d'asthme multiplié par 3,84 (59). Ce risque est particulièrement élevé pour les nourrissons nés juste avant la saison hivernale au VRS (62,63).

Toutefois, la relation entre bronchiolite à VRS et asthme demeure complexe : certains enfants pourraient présenter des prédispositions génétiques et immunitaires qui les rendent à la fois plus susceptibles aux infections à VRS et au développement de l'asthme (49,59).

Le VRS peut altérer la fonction pulmonaire à long terme, indépendamment d'une éventuelle prédisposition préexistante. Des cohortes montrent que les enfants ayant eu une infection sévère à VRS en bas âge présentent souvent une fonction pulmonaire diminuée à l'âge adulte (59). Il reste incertain de savoir si une fonction pulmonaire basse prédispose aux infections ou si c'est l'infection qui altère la fonction pulmonaire, mais certaines études suggèrent une relation bidirectionnelle (59).

Les proportions d'infections bactériennes graves, en particulier de bactériémie et de méningite, sont plus faibles chez les nourrissons atteints de bronchiolite à VRS comparé aux nourrissons fébriles non-infectés par le VRS, d'après une étude menée aux États-Unis (64).

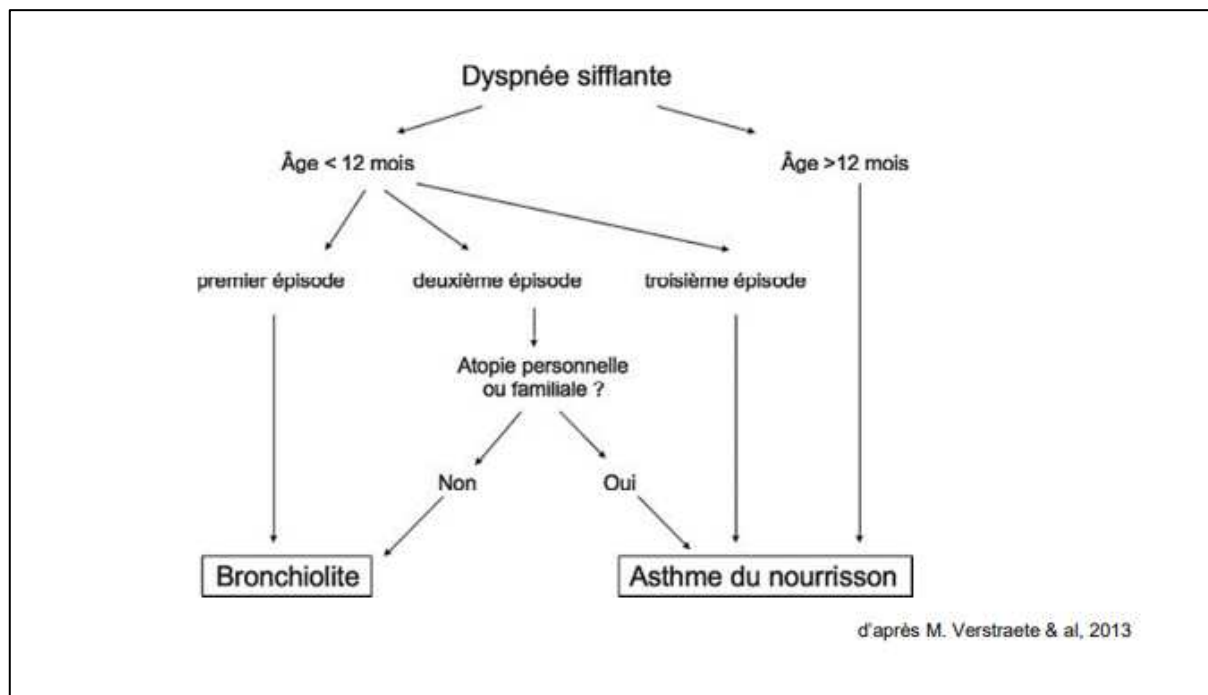


Figure 8 : Arbre de décision pour le diagnostic d'un 2ème épisode de dyspnée sifflante chez le nourrisson

3.6 Traitements de la bronchiolite aiguë

Un nourrisson présentant les symptômes d'une bronchiolite aiguë doit être couché sur le dos à plat afin de réduire le risque de mort inattendu du nourrisson (46).

La prise en charge de la bronchiolite repose principalement sur des soins de soutien, incluant l'hydratation et l'assistance respiratoire en milieu hospitalier. A ce jour, aucun traitement spécifique n'a démontré une efficacité probante contre l'infection à VRS (5).

Pour favoriser la guérison, il est important de bien hydrater le nourrisson afin de fluidifier les sécrétions. Cela inclut (2):

- Le lavage nasal pour dégager les voies respiratoires ;
- Le fractionnement des repas pour s'assurer que l'enfant reste bien hydraté ;
- Des médicaments contre la fièvre, si nécessaire.

3.6.1 Traitements antiviraux et immunoprophylaxie

Les antiviraux n'ont pas démontré d'efficacité significative contre le VRS, principalement en raison du délai d'action trop long pour empêcher la réplication virale et la réponse immunitaire associée (5).

Depuis 1998, le palivizumab est le seul agent prophylactique approuvé pour réduire le risque d'hospitalisation liée au VRS. Son usage est cependant limité aux nourrissons les plus

vulnérables en raison de son coût élevé et de la nécessité d'injections mensuelles durant la saison du VRS (5). C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG, dirigé contre la protéine F du VRS. Cet anticorps est composé à 95% d'anticorps humains et à 5% d'anticorps murins (65).

Le palivizumab est indiqué uniquement chez les nourrissons à risque élevé de bronchiolite sévère, notamment (46):

- Les prématurés de 28 semaines d'aménorrhées ou moins, âgés de moins d'un an au début de la saison du VRS.
- Les nourrissons nés avant 32 SA, oxygénodépendants pendant plus de 28 jours et âgés de moins de 6 mois à l'entrée dans la saison du VRS.
- Les enfants de moins de 2 ans nécessitant un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire dans les six derniers mois.
- Les nourrissons de moins de 2 ans atteints de cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

3.6.2 Soins de soutien

L'hydratation est une priorité et peut nécessiter l'administration de liquides par sonde nasogastrique ou voie intraveineuse si nécessaire. L'aspiration nasale peut être envisagée, mais il est préférable d'éviter en raison des effets indésirables qu'elle provoque (46).

La kinésithérapie respiratoire par drainage postural, vibration ou clapping est contre-indiquée. La technique d'augmentation du flux respiratoire n'est pas recommandée en hospitalisation, sauf en présence de comorbidités comme une pathologie respiratoire chronique ou neuromusculaire. En ambulatoire, la kinésithérapie de désencombrement bronchique n'est pas recommandée (46,66).

3.6.3 Oxygénothérapie et support ventilatoire

L'administration d'oxygène est indiquée dans les formes sévères, avec un objectif de saturation supérieure à 94%. En cas de bronchiolite modérée, l'oxygénothérapie est recommandée si la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) ≤ 92% à l'éveil et < 90% durant le sommeil. Chez les nourrissons atteints de cardiopathies, la saturation cible est ajustée en fonction de la valeur habituelle du patient ou, par défaut, maintenue à 92% (46).

Si l'état du nourrisson ne s'améliore pas sous oxygénothérapie conventionnelle, un support ventilatoire peut être envisagé. L'initiation et la surveillance des 24 premières heures nécessitent un environnement médical adapté avec un personnel qualifié (46).

3.6.4 Traitements non recommandés

Certains traitements ne sont pas indiqués dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë (46) :

- Bêta-2 mimétiques (salbutamol, terbutaline) : non recommandés en raison de l'absence de preuve d'efficacité et d'une tolérance limitée chez les nourrissons de moins de deux mois.
- Adrénaline en nébulisation et corticoïdes systémiques ou inhalés : inefficaces contre la bronchiolite et inutiles en prévention de l'asthme ou d'épisodes récurrents de dyspnée sifflante.
- Anti-leucotriène et azithromycine (à visée anti-inflammatoire ou curative) : aucune indication dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë.
- Antibiotiques : prescrits uniquement en cas d'infection bactérienne avérée. L'administration systématique d'antibiotiques est déconseillée, car la bronchiolite est d'origine virale et les infections bactériennes secondaires sont rares, avec une incidence de bactériémie ou de méningite inférieure à 1%. La prescription d'antibiotiques ne se justifie que s'il existe une suspicion ou une preuve d'infection bactérienne concomitante (49).
- Caféine : non recommandée pour traiter des apnées associées à la bronchiolite.
- Antitussifs et fluidifiants : contre-indiqués.
- Traitements anti-reflux : inutiles dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë.

3.7 Fardeau de la maladie liée au VRS

Près de 100% des enfants contractent une infection au VRS au cours de leurs deux premières années de vie (67). Parmi eux, 10% consulteront un médecin et, parmi ces derniers, un enfant sur dix nécessitera une hospitalisation (68).

Actuellement, un grand nombre de nourrissons souffrent de pathologies respiratoires graves causées par ce virus. Il est important de souligner que la majorité des hospitalisations concernent des nourrissons nés à terme et en bonne santé (68).

Le VRS représente également un lourd fardeau pour les soins ambulatoires, en raison des nombreuses consultations qu'il engendre, et peut entraîner des conséquences à long terme, telles que des épisodes de respiration sifflante récurrente ou l'apparition d'un asthme. A l'échelle mondiale, il demeure la principale cause de décès liés aux infections aiguës des voies respiratoires basses chez les nourrissons au cours de leur première année de vie (68).

3.7.1 Impact sur les services de santé et l'économie

L'épidémie de bronchiolite de 2022-2023 illustre particulièrement l'ampleur de l'impact sur le système de santé. Cette saison a été marquée par une intensité nettement supérieure à la moyenne des années précédentes. Concrètement, 73 262 passages aux urgences ont été recensés cet hiver-là, contre une moyenne de 38 087 entre 2015 et 2020. Et 20 104 hospitalisations ont été enregistrées après un passage aux urgences, contre une moyenne de 13 958 sur la même période (24). Cette tendance se confirme sur le long terme. Une étude européenne menée entre 2000 et 2019 dans six pays a mis en évidence une augmentation continue du nombre de cas, du taux d'infection et des admissions en soins intensifs pédiatriques pour bronchiolite chez les enfants de moins de deux ans (69).

Les grandes épidémies saisonnières de bronchiolite exercent une pression importante sur le système de santé et en particulier sur les unités de soins intensifs (USI). L'admission en USI est nécessaire pour fournir une aide respiratoire aux cas les plus graves (10% des nourrissons admis en USI), mais leurs ressources sont souvent insuffisantes et il existe peu de données probantes pour guider la prise en charge clinique dans ces services (28). De plus, en Europe, les lits de soins intensifs se sont avérés insuffisants, ce qui entraîne des transferts inter-hospitaliers pour que les nouveau-nés reçoivent des soins appropriés (28).

Chaque année, l'épidémie de VRS exerce une pression considérable sur les services de consultation en médecine de ville et en milieu hospitalier, impactant particulièrement les services de pédiatrie générale et de soins intensifs pédiatriques (13). Entre 2010-2011 et 2017-2018, le coût des hospitalisations associées au VRS a bondi de 93,2 millions à 124,1 millions d'euros en France, les enfants de moins d'un an représentant 80% de cette charge. Sur cette période, les hospitalisations pour VRS ont représenté 22 à 28% des hospitalisations toutes causes confondues chez les enfants de moins d'un an pendant les saisons du VRS, avec une augmentation des hospitalisations liées au VRS de 15% entre 2010 et 2014, puis de 8% entre 2014 et 2018 (23).

Selon cette même étude, la durée médiane d'une hospitalisation est de trois nuits, atteignant cinq nuits pour les prématurés de moins de trois mois. Environ 3% des hospitalisations nécessitent un passage en USI, dont 95% concernent des enfants de moins d'un an, plus de la moitié étant nés à terme. En outre, l'incidence chez les moins de 1 an a augmenté de 6,23 à 8,85 pour 1000 par mois, entre 2010 et 2018. Le nombre de décès hospitaliers liés au VRS reste inférieur à 13 par saison, 68% des enfants concernés présentant plusieurs facteurs de risque (23). Par ailleurs, 21% des enfants hospitalisés pour VRS sont réadmis dans les trois mois suivant leur première hospitalisation, dont 12% pour un nouvel épisode de VRS, avec un taux de réadmission deux fois plus élevé chez les prématurés (23).

Sur le plan économique, bien que deux études médico-économiques aient abouti à des estimations différentes, elles s'accordent sur l'ampleur des coûts engendrés par les épidémies de bronchiolite en France, ainsi que sur la pression qu'elles exercent sur les unités d'hospitalisation pédiatrique. Selon l'étude de Demont et al. publiée en 2021, dont les données sont issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) français entre 2010 et 2018, le coût moyen d'une hospitalisation pour VRS est estimé à 2 289€ pour les enfants de moins de cinq ans, à 2 607€ pour les nourrissons de moins d'un an et à

2 911€ pour les moins de 3 mois. Ce montant atteint 2 947€ chez les enfants présentant au moins un facteur de risque, contre 2 208€ pour ceux sans facteur de risque (23). En moyenne, les hospitalisations pour VRS représenteraient ainsi 116 millions d'euros par an entre 2010 et 2018, dont 80% liés aux nourrissons de moins d'un an et 50% aux moins de trois mois (23).

L'étude menée par Butel et al. publiée en 2021 (70), à partir des données de l'essai clinique GUERANDE, mené entre 2012 et 2014, souligne également l'impact économique de la maladie, estimant le coût moyen par patient à 1 919€, principalement en raison des frais d'hospitalisation. Elle met aussi en évidence une charge hospitalières importante, avec une durée moyenne de séjour de 4,2 jours et un délai moyen de 13 jours pour un soulagement complet des symptômes. Au niveau national, cette étude estime le coût annuel de la bronchiolite chez les nourrissons entre 160 et 273 millions d'euros (13,70).

Ces résultats, bien que variables selon la méthodologie utilisée, convergent vers la même conclusion : les épidémies de VRS ont un impact économique majeur et représentent un fardeau significatif pour les services de santé, en particulier pour les unités pédiatriques où la durée des hospitalisations reste conséquente.

3.7.2 Un fardeau qui s'étend au-delà des hospitalisations

Au-delà des hospitalisations et des consultations médicales, l'infection à VRS représente un fardeau considérable pour les familles et la société. Une étude européenne menée dans cinq pays a montré que, même en l'absence de consultation médicale, 50,5% des nourrissons présentent des symptômes pendant au moins 15 jours. De plus, 59,8% des parents signalent une altération des activités quotidiennes et 75,3% expriment une inquiétude liée à la maladie. Enfin, 34% des parents déclarent ressentir de l'anxiété et 10,8% sont contraints de s'absenter de leur travail (51).

Lorsqu'au moins un parent reste à la maison pour s'occuper de l'enfant, 41,7% doivent s'abstenir de travailler, avec une médiane d'un jour d'absence par ménage (51).

Sur le plan économique, une analyse des coûts a estimé le coût sociétal moyen d'un épisode de VRS non traité par médicament à 44,20€, avec une perte moyenne de 1,3 jour de vie ajustée à la qualité (QALD Quality-adjusted life-day en anglais) (51).

Une autre étude européenne évalue le coût moyen par épisode de VRS à 399,5€, et à 494,3€ en incluant la perspective sociétale, avec une perte moyenne de 1,9 jour de vie ajustée à la qualité (71).

3.8 Enjeux de santé publique

La bronchiolite à VRS chez les nouveau-nés soulève donc plusieurs enjeux de santé publique en France. D'abord, la surcharge des services hospitaliers, notamment en pédiatrie et en soins intensifs, entraînant une pression accrue sur les ressources médicales, avec des hospitalisations pour bronchiolite fréquentes et prolongées. Ensuite, le coût économique élevé de la prise en charge pèse sur le système de santé, en grande partie à cause des

hospitalisations et des soins intensifs nécessaires aux cas les plus sévères. Par ailleurs, le risque de complications respiratoires à long terme, tels que l'asthme et les épisodes de respiration sifflante récurrents, constituent un défi pour le suivi médical des enfants atteints.

Le principal facteur influençant le coût des hospitalisations reste la nécessité d'une admission en soins intensifs. Toute intervention permettant de réduire la durée de l'assistance respiratoire pourrait optimiser l'utilisation des ressources en USI, libérer des lits et limiter les transferts inter-hospitaliers (28).

Jusqu'en 2023, le palivizumab était le seul prophylactique approuvé contre le VRS, mais son coût élevé et son administration mensuelle limitent son usage aux nourrissons les plus à risque (5). Les stratégies de prévention restent essentielles pour atténuer la charge de la bronchiolite, d'autant plus qu'elle est impliquée dans des pathologies respiratoires à long terme comme l'asthme. Une étude menée au Mali estime que 13,4% des cas de respiration sifflante récurrente et 11,8% des cas d'asthme à six ans pourraient être attribués à une bronchiolite et évités par des mesures préventives (59). Bien que les vaccins et anticorps monoclonaux actuels ne confèrent pas encore une immunité collective contre le VRS, leur optimisation reste cruciale pour mieux maîtriser cette infection et réduire son impact sur les jeunes enfants (5,59).

Les infections des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de deux ans constituent donc un enjeu de santé publique majeur. Face à cette menace, les laboratoires pharmaceutiques intensifient leurs efforts pour développer des anticorps monoclonaux et des vaccins anti-VRS, ce virus étant le principal agent de la bronchiolite. La combinaison d'une stratégie vaccinale et de mesures préventives est essentielle pour réduire l'impact de la bronchiolite et améliorer la prise en charge des jeunes enfants. Toutefois, l'accessibilité à ces mesures est un défi, particulièrement pour les populations vulnérables, où leur mise en place peut être retardée ou limitée.

4 Prévention de la bronchiolite

La gestion des infections dues au VRS repose principalement sur un traitement symptomatique, les options thérapeutiques spécifiques étant limitées. Ainsi, la stratégie de lutte contre le VRS s'appuie avant tout sur la prévention, qui peut prendre plusieurs formes : la prévention non-médicamenteuse ou la prévention médicamenteuse, par l'immunisation des nourrissons (72).

4.1 Prévention non médicamenteuse

La prévention de la bronchiolite repose sur l'adoption de plusieurs mesures d'hygiène (2) :

- Se laver les mains pendant 30 secondes avant de s'occuper d'un nourrisson, en utilisant soit de l'eau et du savon, soit une solution hydroalcoolique ;
- Limiter l'exposition des bébés aux environnements clos et très fréquentés, comme les transports en commun ou les centres commerciaux, particulièrement durant les périodes d'épidémie ;
- Éviter de partager les biberons, sucettes et couverts avec l'enfant sans les avoir préalablement nettoyés ;
- Aérer quotidiennement les pièces en ouvrant les fenêtres pendant au moins 10 minutes ;
- Ne jamais fumer en présence d'un nourrisson ;
- Nettoyer régulièrement les objets et surfaces en contact avec l'enfant.

L'application de ces mesures préventives simples pourrait contribuer à réduire la transmission du VRS et d'autres agents infectieux chez les nourrissons les plus vulnérables. Il a été démontré que la désinfection bihebdomadaire des jouets, surfaces et objets contaminés permettait de réduire significativement la présence de particules virales infectieuses du VRS et d'autres virus respiratoires dans l'environnement (5).

Chaque année, Santé Publique France organise une campagne nationale de prévention pour sensibiliser la population à ces gestes barrières. Cette communication débute généralement en septembre, en amont de l'épidémie de bronchiolite, et se poursuit tout au long de la période à risque, comme l'illustre l'affiche en Annexe 1.

4.2 Prévention médicamenteuse

La protéine F est une cible-clé pour la conception de vaccins et de traitements antiviraux. Avec la protéine G, elles sont reconnues par les anticorps neutralisants produits lors de l'infection (33).

4.2.1 Immunisation par anticorps monoclonal

L'immunisation passive repose sur l'administration d'anticorps ciblant un agent pathogène spécifique et s'avère particulièrement utile lorsqu'une protection immédiate est nécessaire, notamment chez les nouveau-nés et les jeunes enfants. Dans le cas du VRS, cette approche préventive consiste à administrer des anticorps monoclonaux ou polyclonaux neutralisants (72).

Pendant longtemps, le palivizumab (Synagis® - AstraZeneca) a été le seul anticorps monoclonal homologué pour prévenir les IVRI liées au VRS. Dirigé contre le site II de la protéine F du virus, il a démontré une réduction du risque d'hospitalisation de 78% chez les enfants prématurés sans dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et de 39% chez ceux atteints de DBP (72).

Selon le rapport de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS publié en 2007, environ 5 000 enfants de moins de 2 ans seraient éligibles chaque année au palivizumab (73). A compter du 2 janvier 2024, le prix d'une dose de palivizumab (Synagis®) est fixé à 272,32€ pour la présentation en 0,5 mL et à 452,20€ pour celle en 1 mL (74). La posologie recommandée est de 15 mg/kg, administrée une fois par mois pendant la période à risque d'infection à VRS, généralement sur une durée de 5 mois (73).

D'autres anticorps monoclonaux ont été développés, mais certains ont échoué à obtenir une homologation. Le motavizumab, bien qu'associé à une réduction du risque relatif de 26% pour l'hospitalisation et de 50% pour l'infection aiguë nécessitant une assistance médicale, n'a pas été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, en raison d'un taux accru de réactions d'hypersensibilité cutanée. De même, le suptavumab, conçu pour cibler le site IV de la protéine F en phase de préfusion, a été abandonné après l'essai de phase III ayant révélé une absence de protection significative contre l'hospitalisation ou la maladie ambulatoire due au VRS, probablement en raison de mutations affectant l'épitope cible (72).

En parallèle, d'autres anticorps prometteurs font actuellement l'objet d'évaluations cliniques avancées. Le clesrovimab (Merck Sharp & Dohme), un anticorps monoclonal à action prolongée ciblant également le site IV de la protéine F, a montré une efficacité de 74% pour prévenir les consultations médicales pour IVRI dues au VRS chez les nourrissons au cours des six premiers mois de vie. Un essai clinique de phase III est en cours, avec des résultats attendus en avril 2026, incluant une comparaison de son efficacité et de son innocuité par rapport au palivizumab chez les enfants à risque élevé de bronchiolite (72).

Enfin, début 2023, nirsévimab (Beyfortus®), a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et aux États-Unis. Contrairement aux autres anticorps monoclonaux, son administration est recommandée pour tous les nourrissons lors de leur première saison d'exposition au VRS, marquant une avancée majeure dans la prévention des formes graves d'infection respiratoire chez les plus jeunes (5).

L'efficacité durable des stratégies d'immunisation passive dépend de la conservation des épitopes neutralisants reconnus par les anticorps monoclonaux existants et émergents. Bien que la conservation du site de liaison du nirsévimab ait été démontré depuis les années 1950, de nouveaux variants du VRS peuvent émerger à chaque cycle de réplication, ce qui nécessite

une surveillance mondiale continue des mutants potentiellement résistants à la neutralisation (75).

4.2.2 Anticorps monoclonal anti-VRS : nirsévimab (Beyfortus®)

4.2.2.1 Caractéristiques du médicament

Le nirsévimab (Beyfortus® - AstraZeneca/Sanofi) est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 κ , produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaires de hamster chinois. Il est conçu pour cibler spécifiquement le site \emptyset hautement conservé de la protéine F du VRS en conformation préfusion, empêchant ainsi la fusion du virus avec l'épithélium respiratoire et bloquant son entrée dans les cellules hôtes. Cette neutralisation est efficace contre les souches A et B du VRS (72,76).

Indiqué pour la prévention des IVRI dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons lors de leur première saison de circulation du virus, le nirsévimab est administré en dose unique par voie intramusculaire. La posologie recommandée est de 50 mg pour les nourrissons pesant moins de 5kg et 100 mg pour ceux pesant 5kg ou plus. L'injection est préférentiellement réalisée dans la partie antérolatérale de la cuisse, le muscle fessier étant à éviter en raison du risque de lésion du nerf sciatique. Il doit être administré avant le début de la saison épidémique, ou immédiatement après la naissance si celle-ci survient pendant cette période (76).

Le nirsévimab, en tant qu'agent d'immunisation passive, n'interfère pas avec la réponse immunitaire active induite par les vaccins administrés simultanément. Il peut être co-administré avec les vaccins infantiles, à condition d'être injecté séparément, avec une seringue et un site d'injection distincts. Cependant, il ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin dans une même seringue ou un même flacon (76).

Sa conception intègre une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région constante Fc de l'anticorps, ce qui prolonge sa demi-vie sérique, permettant ainsi une protection durable avec une seule injection. Cette caractéristique en fait un progrès notable par rapport aux anticorps monoclonaux précédents (76).

Les principaux effets secondaires rapportés incluent des réactions d'hypersensibilité, et son administration est contre-indiquée chez les enfants ayant des antécédents de réactions allergiques graves aux composants du médicament (72).

4.2.2.2 Résumé des essais cliniques et des données comparatives

Le nirsévimab est issu de la molécule MEDI8897. Plusieurs études cliniques ont été menées pour évaluer son innocuité, sa pharmacocinétique et son efficacité. Le tableau ci-dessous présente une synthèse des principales données issues de ces essais.

Tableau 2 : Résumé des essais cliniques de MEDI8897 et nirsévimab

Étude / Phase	Année de l'étude	Population	Design	Posologie / Voie	Principaux résultats
Phase I D5290C00001 (NCT02114268) (77)	2014-2015 Suivi 360j	136 adultes sains	Randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo	300, 1000, 3000 mg en intraveineux (IV) ; 100, 300 mg en intramusculaire (IM)	Demi-vie 85-117j ; biodisponibilité IM 77% ; réponse anticorps anti-médicament (ADA) : 13,7% vs 15,2% (placebo) ; bien toléré
Phase I D5290C00007 (NCT04840849) (78)	2021 Suivi 150j	24 adultes sains	Randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo	Dose unique de nirsévimab 300 mg IM	Pharmacocinétique (PK) attendue, bonne tolérance, effets indésirables légers
Phase Ib/IIa D5290C00002 (NCT02290340) (79,80)	2015 – 2016 Suivi 360j	89 nourrissons prématurés (32-34 SA)	Randomisée, contrôlé par placebo	IM : 10, 25, 50 mg	Bonne tolérance, protection jusqu'à 151j avec 50 mg ; ADA tardifs sans impact majeur ; Défini l'injection par une dose unique de nirsévimab par saison épidémique du VRS
Phase IIb D52290C00003 (NCT02878330) (81,82)	2016 – 2018 Suivi 360j	1 500 nouveaux prématurés (< 37 SA)	Randomisée, contrôlée par placebo	Dose unique de MEDI8897 : 50 mg IM	Réduction IVRI : 70,1% ; réduction hospitalisations : 78,4% ; protection > 180j
Phase II/III MEDLEY D5290C00005 (NCT03959488) (79,83,84)	2019 – 2023 Suivi 360j	600 prématurés pendant 1 ^e saison, et 300 enfants atteints de maladie pulmonaire chronique (MPC) ou de cardiopathie congénitale	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par palivizumab	Une injection par saison : 50 mg si < 5kg ; 100 mg si ≥ 5 kg ; 200 mg sujets entrants dans leur 2 ^e saison de VRS	Effet comparable à palivizumab ; titres nAbs 10x > à palivizumab ; protection jusqu'à J361 ; immunité naturelle conservée

		(MCC), pendant 1 ^e et 2 ^e saison épidémique à VRS			
Phase II MUSIC D5290C00008 (NCT04484935) (79,85)	2020 – 2023 Suivi 360j	100 nourrissons de ≤ 24 mois, immunodéprimés dans 8 pays	Ouverte, non contrôlée	Dose unique de nirsévimab : 50 mg si < 5kg ; 100 mg si ≥ 5 kg ; 200 mg sujets entrants dans leur 2 ^e saison de VRS	Toléré jusqu'à 361j ; ADA : 11%, effets mineurs ; taux d'anticorps neutralisants (nAbs) > 1000 UI/mL à J151 vs 705 UI/mL avec palivizumab.
Phase III MELODY D5290C00004 (NCT03979313) (81,86–88)	2019 – 2023 Suivi 510j	3 000 nourrissons prématurés et à terme Suivi des nourrissons prématurés de l'étude de phase IIb D52290C00003, lors de leur 2 ^e saison épidémique à VRS	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo	Une dose avant la saison VRS : 50 mg si < 5kg ; 100 mg si ≥ 5 kg ; 200 mg sujets entrants dans leur 2 ^e saison de VRS	Réduction IVRI : 74,5% jusqu'à 150j ; demi-vie 68,7j ; efficacité similaire chez immunodéprimés ; Lors de la 2 ^e saison : réduction consultations pour IVRI : 43%
Phase IIIb HARMONIE VAS00006 (NCT05437510) (89,90)	2022 – 2025 Suivi 730j	8 058 nourrissons < 12 mois, non éligibles au palivizumab	Randomisée, contrôlée par soins standards	Une dose de nirsévimab : 50 mg si < 5kg ; 100 mg si ≥ 5 kg	Réduction hospitalisations : 83,2% ; efficacité : France 89,6%, Allemagne 74,2%, UK 83,4% ; effets indésirables : 2,1%

Ce tableau regroupe les principaux essais cliniques sur MEDI8897 puis sur nirsévimab, depuis les premières phases chez l'adulte jusqu'aux études de phase IIIb en conditions réelles. Les données pharmacocinétiques montrent une demi-vie prolongée, rendant possible une administration unique par saison. L'immunogénicité reste faible, avec peu d'impact sur la pharmacocinétique ou l'efficacité, même en cas d'ADA détectés. La tolérance a été jugée favorable dans toutes les études, y compris chez les enfants immunodéprimés. Enfin, les données d'efficacité sont constantes, avec une réduction importante des infections respiratoires sévères liées au VRS, confirmée dans plusieurs populations.

Les données cliniques accumulées soutiennent fortement l'usage du nirsévimab comme alternative au palivizumab pour la prévention saisonnière des infections à VRS chez les nourrissons, y compris les prématurés, les enfants à risque et les nourrissons en bonne santé.

Son administration unique, son profil pharmacocinétique favorable, sa tolérance et son efficacité robuste dans différents contextes en font une solution prometteuse de prophylaxie universelle contre le VRS.

4.2.3 Vaccination maternelle contre le VRS

Les anticorps neutralisants acquis après une infection naturelle par le VRS sont temporaires. Ceux transmis par la mère via le placenta ou le lait maternel offrent une protection passagère mais réduisent le risque d'infection pendant la petite enfance. De plus, le transfert transplacentaire d'anticorps est moins efficace en début de grossesse, ce qui explique en partie la vulnérabilité des bébés prématurés face aux formes sévères de l'infection (72).

La vaccination maternelle est une stratégie efficace pour protéger les nourrissons. Le vaccin RSVpréf (Abrysvo®), développé par Pfizer, est un vaccin bivalent basé sur la protéine de préfusion du VRS, administré durant la grossesse. Après son approbation par la Food and Drug Administration (FDA) en août 2023, il a obtenu une AMM dans plusieurs pays la même année (5,72). Ce vaccin permet le transfert fœtoplacentaire des anticorps maternels, réduisant ainsi le risque d'infections respiratoires sévères chez les nourrissons (72).

Plusieurs types de vaccins contre le VRS sont en développement pour les nourrissons, les femmes enceintes et les personnes âgées.

Pour les adultes et les femmes enceintes, le développement de vaccins à sous-unités, qui utilisent des fragments du virus, comme une protéine ou une partie de son enveloppe, sont principalement destinés aux adultes et aux femmes enceintes. Ils ciblent principalement la protéine F, parfois associée à la protéine G. La majorité des anticorps neutralisants du VRS reconnaissent spécifiquement la conformation de préfusion de la protéine F, ce qui en fait une cible clé pour la conception vaccinale (37).

Pour les nourrissons, les vaccins vivants atténués et chimériques sont privilégiés, car ils sont considérés comme plus sûrs pour les enfants n'ayant jamais été exposés au VRS. Les vaccins vivants atténués contiennent une version affaiblie du virus, dont la virulence a été réduite par divers procédés afin de le rendre inoffensif tout en déclenchant une réponse immunitaire. Les vaccins chimériques, quant à eux, sont conçus en insérant des gènes d'un microorganisme dans le génome d'une souche vaccinale déjà utilisée en routine, afin de stimuler une protection efficace contre le virus. Les vaccins à vecteurs viraux, ADN ou ARN sont également prometteurs, car ils stimulent une réponse équilibrée des lymphocytes T et la production d'anticorps (37).

La vaccination contre le VRS constitue une avancée médicale, car elle permet de limiter le risque d'échappement immunitaire, observé avec certains anticorps monoclonaux. Chez les nourrissons, la vaccination maternelle offre une protection dès la naissance, avant que leur propre immunité ne se développe (87).

4.2.3.1 Caractéristiques du vaccin RSVpréF (Abrysvo®)

RSVpréF est un vaccin recombinant bivalent contre le VRS, contenant deux antigènes F stabilisés en conformation préfusion, issus des sous-groupes VRS-A et VRS-B. Cette forme préfusion de la protéine F constitue la principale cible des anticorps neutralisants, bloquant ainsi l'infection par le virus (91,92).

RSVpréF est indiqué pour (91) :

- La protection passive des nourrissons contre les infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) causées par le VRS, de la naissance jusqu'à six mois, grâce à l'immunisation maternelle pendant la grossesse.
- L'immunisation active des adultes de 60 ans et plus, afin de prévenir les IVRI liées au VRS.

Le vaccin est administré par injection intramusculaire dans la région deltoïdienne du bras. Il peut être co-administré avec le vaccin contre la grippe saisonnière, mais un délai de deux semaines est recommandé entre RSVpréF et le vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa) (91).

L'administration de RSVpréF induit la production d'anticorps neutralisants contre la protéine F de préfusion. Chez les nourrissons, la protection repose sur le transfert fœtoplacentaire d'anticorps maternels, renforcé potentiellement par l'allaitement (91,92). Chez les adultes de 60 ans et plus, le vaccin stimule une immunisation active, les protégeant contre les infections respiratoires graves liées au VRS (91).

Les effets secondaires les plus fréquents chez les femmes enceintes incluent des douleurs au site d'injection (41%), des maux de tête (31%) et des douleurs musculaires (27%). Ces réactions, généralement légères à modérées, disparaissent en 2 à 3 jours (91).

RSVpréF (Abrysvo®) a été développé par Pfizer en tant que vaccin sous-unitaire bivalent, basé sur une formulation stable de la protéine F de préfusion administrée en dose unique. Il repose sur une technologie développée à partir de la structure cristalline de la protéine F. Il contient 60µg de protéine préF des souches VRS-A et VRS-B (93).

RSVpréF (Abrysvo®) est, à ce jour, le seul vaccin approuvé pour la prévention du VRS ciblant spécifiquement les nourrissons via la vaccination maternelle (93).

4.2.3.2 Résumé des essais cliniques et des données comparatives

Le développement du vaccin RSVpréF (Abrysvo®) de Pfizer, destiné à prévenir les infections à VRS, a nécessité de nombreux essais cliniques. Ces essais ont permis d'évaluer son innocuité, son immunogénicité, son efficacité et son impact sur différentes populations cibles : adultes jeunes, femmes enceintes et personnes âgées. Mais aussi l'impact de ce vaccin sur les nouveau-nés dont la mère a été vaccinée pendant sa grossesse. Le tableau ci-dessous synthétise les données issues des principales études, de la phase I à la phase III.

Tableau 3 : Résumé des essais cliniques et des données comparatives pour le vaccin RSVpréF

Étude / Phase	Année de l'étude	Population	Design	Posologie / Voie	Principaux résultats
Phase I/II C3671001 (NCT03529773) (94-96)	2018 – 2020 Suivi 378j	1235 adultes sains hommes et femmes (18-49 ans et 50-85 ans)	Randomisée, contrôlée par placebo	Six formulations de vaccin : administré seul (3 doses différentes) ou en coadministration avec vaccin antigrippal	Forte réponse en nAbs, 10x > au palivizumab ; réponse nAbs équilibrée entre 2 sous-groupes (VRS-A/B) ; nAbs 4-5x > après 12 mois ; meilleure réponse chez les femmes ; forte induction IgG1 (transfert fœtoplacentaire possible) ; formulation 120 µg sans adjuvant retenue ; aucun effet indésirable grave (EIG)
Phase IIb C3671004 (NCT04071158) (93,97)	2019 Suivi 30j	710 femmes non enceintes en bonne santé (18-49 ans)	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo	Administration simple : RSVpréF (2 types doses : plus faible, plus élevée), ou DTCa ; Coadministration RSVpréF (2 types doses : plus faible, plus élevée) + DTCa	Bonne tolérance RSVpréF avec ou sans DTCa ; forte réponse en IgG anti-préF contre les VRS-A et VRS-B avec nAbs > palivizumab ; diminution réponse coqueluche ; aucun EIG
Phase IIb C3671003 (NCT04032093) (87,93,98)	2019 – 2021 Suivi 360j	1 153 femmes enceintes entre 18 et 49 ans (24-36 SA)	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo	Administration simple (2 doses : plus faible, plus élevée) formulation	Bonne tolérance pour mères et nourrissons ; Pas augmentation du risque prématurité ; transfert efficace

				avec ou sans hydroxyde d'aluminium	assurant une protection passive des nourrissons ; efficacité post-hoc : 84,7% contre IVRI, 91,5% contre formes sévères sans intervention médicale ; hydroxyde d'aluminium non bénéfique.
Phase IIa HVO-CS-005 (NCT04785612) (93,99)	2020 – 2021 Suivi 180j	62 adultes sains hommes et femmes (18-50 ans)	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo Injection nasale du VRS 1 mois plus tard.	Administration 1 dose RSVpréf : 120 µg IM	Réduction des symptômes (6% vaccinés vs 48% placebo) ; charge virale plus faible et durée d'excrétion du virus réduite ; titres de nAb x20 ; bonne tolérance ; hausse des IgG spécifiques ; aucun EIG
Phase III MATISSE C3671008 (NCT04424316) (72,87,92,93,100,101)	2020 – 2023 Suivi 730j	14 727 femmes enceintes ≤ 49 ans (24-36 SA)	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo	1 dose RSVpréf	Efficacité : 81,8% (90 j) et 69,4% (6 mois) contre IVRI nécessitant intervention médicale ; augmentation naissances prématurées : 5,7% (RSVpréf) vs 4,7% (placebo), en Afrique du Sud : 8,3% (RSVpréf) vs 4,0% (placebo) mais pas causalité établie entre vaccin et prématurité ; transferts d'anticorps 110 à 120% + élevés si vaccination > 30j avant naissance

Phase III C3671014 (NCT05096208) (93,102)	2021 – 2022 30j	1 028 adultes sains femmes et hommes (18-49 ans)	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo	1 dose 120 µg RSVpréF, 3 lots	Équivalence démonstrée ; bonne tolérance
Phase III MONET C3671023 (NCT05842967) (93,103,104)	2023 – 2024 182j	678 adultes à risque (18- 59 ans) et 200 adultes immunodép rimés ≥ 18 ans	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo	Groupe à risque : 1 dose 120 µg RSVpréF ; Groupe immunodépri més : 2 doses 120 µg RSVpréF à 1 mois d'intervalle	nAbs contre VRS-A et VRS-B non inférieur à ceux observés chez ≥ 60 ans ; effets indésirables comparables au placebo ; tolérance confirmée
Phase III RENOIR C3671013 (NCT05035212) (87,93)	2021 - 2026 913j	45 000 adultes femmes et hommes ≥ 60 ans	Randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo	1 dose 120 µg RSVpréF année n + 1 dose 120 µg RSVpréF année n+1 (pour ceux qui sont éligibles)	Efficacité : 66,7% (IVRI avec ≥2 symptômes), 85,7% (IVRI avec ≥3 symptômes), 62,1% (infections respiratoires aiguës) ; EIG : quelques cas de Guillain-Barré (2 cas) et fibrillation auriculaire (10 cas vaccinés vs 4 cas placebo)

Le tableau présente les principales études ayant évalué le vaccin RSVpréF à travers différentes phases cliniques. Les essais ont progressivement élargi leur cible, passant des adultes sains aux femmes enceintes, puis aux personnes âgées ou à risque. L'ensemble montre une excellente réponse immunitaire et une bonne tolérance globale, bien que certains signaux de sécurité nécessitent un suivi.

Le vaccin maternel RSVpréF de Pfizer, commercialisé sous le nom d'Abrysvo®, constitue une avancée majeure dans la réduction des hospitalisations infantiles et des infections des voies respiratoires nécessitant une prise en charge médicale. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer ses effets indésirables potentiels. Des recherches indépendantes, portant sur des échantillons larges et représentatifs, sont essentielles pour approfondir les connaissances sur les risques éventuels, notamment les naissances prématurées, la prééclampsie et le syndrome de détresse fœtale. De telles analyses permettraient d'affiner le profil d'innocuité du vaccin et de réduire l'hésitation à la vaccination.

Par ailleurs, il est primordial d'informer les cliniciens sur les bénéfices de RSVpréF et de favoriser des échanges éclairés avec les femmes enceintes afin d'optimiser l'impact du vaccin. Cette approche proactive pourrait significativement améliorer la santé respiratoire des nourrissons et contribuer à alléger le fardeau mondial du VRS (92).

5 Impact des stratégies préventives (nirsévimab et RSVpréF) sur le système de santé

Le vaccin maternel RSVpréF ainsi que le nirsévimab sont des interventions efficaces, chacune ayant le potentiel de réduire de manière significative le fardeau de la maladie respiratoire aiguë et de la mortalité liée au VRS chez les jeunes nourrissons. Au-delà de leur effet direct, ces produits pourraient aussi offrir des bénéfices secondaires importants pour les enfants, la communauté et le système de santé : prévention des pneumonies bactériennes secondaires, diminution de la mortalité infantile toutes causes confondues, amélioration de la santé respiratoire, réduction de l'usage inapproprié des antibiotiques et allègement de la pression exercée sur les structures de soins (100).

5.1 Contexte réglementaire et processus d'inclusion

5.1.1 Processus d'évaluation scientifique

Ces deux stratégies préventives contre le VRS ont récemment été évaluées par les autorités sanitaires européennes et françaises, selon des procédures strictes encadrées par l'Agence européenne du médicament (EMA).

L'obtention d'une AMM européenne repose sur une procédure centralisée obligatoire pour les médicaments innovants. Celle-ci débute par la soumission d'un dossier complet par le laboratoire, intégrant les données du développement préclinique (tests *in vitro* et sur l'animal), les résultats des essais cliniques de phase I à III, ainsi que des données pharmaceutiques (qualité, stabilité, fabrication) (105). Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA désigne alors deux rapporteurs issus des États membres pour conduire l'évaluation dans un délai type de 210 jours. En cas d'avis favorable, la Commission européenne accorde l'AMM, généralement dans les 67 jours suivant cet avis. Le médicament bénéficie alors d'une autorisation valable dans l'ensemble de l'UE, ainsi qu'en Islande, en Norvège et au Liechtenstein. Une fois sur le marché, il reste soumis à une pharmacovigilance renforcée et peut faire l'objet d'études post-AMM ou d'ajustements si des signaux de sécurité apparaissent (106).

Dans le cas du nirsévimab, développé par les laboratoires Sanofi et AstraZeneca, le dossier déposé contenait l'ensemble des données issues des études précliniques et cliniques, en particulier les résultats des essais MELODY, mené chez des nourrissons en bonne santé nés à terme ou prématurés tardifs, et MEDLEY, comparant la tolérance du nirsévimab à celle du palivizumab chez des nourrissons à risque (79,81,107). Les résultats ont démontré une réduction significative des infections sévères dues au VRS, avec un profil de tolérance jugé favorable. L'évaluation a été conduite selon une procédure accélérée, compte tenu de l'intérêt majeur de cette prévention pour la santé publique. Le nirsévimab a aussi bénéficié du programme PRiority MEDicines (PRIME) de l'EMA, qui soutient les traitements répondants à des besoins médicaux non satisfaits (107). Le CHMP a rendu un avis positif en septembre 2022, suivi de l'octroi de l'AMM le 31 octobre 2022. Le nirsévimab est ainsi indiqué pour « la

prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison d'infection par le VRS » (76,108).

En juin 2024, le CHMP a recommandé une extension d'indication pour inclure « les enfants jusqu'à 24 mois qui restent vulnérables à une infection grave par le VRS pendant leur deuxième saison d'infection par le VRS. » (76,109).

De son côté, le vaccin RSVpréF développé par le laboratoire Pfizer a également été évalué dans le cadre d'une procédure centralisée par le CHMP, sur la base des résultats précliniques et des essais cliniques de phase I à III menés dans deux populations cibles : les femmes enceintes et les adultes de 60 ans et plus (110). L'essai MATISSE a porté sur l'immunisation des femmes enceintes au troisième trimestre, afin de protéger les nourrissons contre les infections à VRS (87), tandis que l'essai RENOIR a évalué l'efficacité et la sécurité du vaccin chez les personnes âgées (93). Les données ont confirmé une efficacité significative contre les formes graves de la maladie, avec une bonne tolérance globale (110).

Le CHMP a émis un avis favorable en juin 2023, et l'AMM a été officiellement délivrée par la Commission européenne le 23 août 2023, pour deux indications: « la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse ; l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causées par le VRS » (91,111). Cette évaluation a également été conduite selon la procédure accélérée en raison de l'importance de cette vaccination pour la santé publique (110). Plus récemment, le 28 mars 2025, l'EMA a élargi l'indication du RSVpréF à l'ensemble des adultes âgés de 18 à 59 ans, renforçant ainsi la stratégie de prévention des infections respiratoires dues au VRS (112).

5.1.2 Décision d'inscription au remboursement et calendrier d'intégration

Après l'obtention de l'AMM européenne, le laboratoire titulaire dépose une demande auprès de la HAS afin d'inscrire le médicament au remboursement en France. Ce processus se déroule en deux grandes étapes :

1. Évaluation par la Commission de la Transparence (CT) : la HAS évalue les données cliniques afin d'estimer
 - Le service médical rendu (SMR), qui reflète l'intérêt global du médicament pour la santé publique ;
 - L'amélioration du service médical rendu (AMSR), qui mesure la valeur ajoutée du médicament par rapport aux alternatives existantes.
2. Négociation du prix : après l'avis de la CT, le Comité économique des produits de santé (CEPS) engage une négociation tarifaire avec le laboratoire. Ce prix conditionne le niveau de prise en charge par l'Assurance Maladie.

5.1.2.1 Cas du nirsévimab

Dans le cadre de la prévention des infections à VRS chez les nourrissons, la Société française de néonatalogie (SFN) et le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) ont recommandé, dans un avis du 5 juin 2023, l'administration systématique d'une dose unique de nirsévimab à tous les nourrissons de moins de dix mois au début de la saison épidémique. Cette recommandation s'étend également aux enfants vulnérables de moins de douze mois, en particulier ceux nés avant 32 SA, ainsi que ceux atteints de maladies pulmonaires chroniques ou de cardiopathie congénitale. Le nirsévimab est préféré au palivizumab en raison de son efficacité démontrée, de son bon profil de tolérance et de son schéma d'administration simplifiée (13).

Sur la base de ce consensus, des essais cliniques et de l'AMM européenne, la HAS a rendu un avis favorable au remboursement le 19 juillet 2023 pour l'indication suivante : « la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du virus » (113). Deux populations cibles ont été évaluées (113) :

- Enfants éligibles au palivizumab : le nirsévimab a reçu un SMR faible, un intérêt de santé publique (ISP) reconnu, mais aucune amélioration du service médical rendu (ASMR V), ce qui le place au même niveau d'intérêt que le palivizumab pour la prévention des infections graves nécessitant une hospitalisation.
- Enfants non éligibles au palivizumab : le nirsévimab a obtenu un SMR modéré, un ISP et une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) pour la prévention des infections dues au VRS.

La population cible annuelle a été estimée à environ 6 000 nourrissons éligibles au palivizumab et jusqu'à 725 000 nourrissons non éligibles (113). Le 23 octobre 2023, la HAS a élargi les indications du nirsévimab aux enfants vulnérables jusqu'à 24 mois, exposés à une deuxième saison de circulation du VRS (114). L'arrêté du 26 avril 2024 a officialisé son inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables (115).

En termes de prise en charge, le nirsévimab est remboursé à 100% s'il est administré à la maternité. En ambulatoire, en raison de son SMR modéré, il est remboursé à 30% par l'Assurance Maladie, le reste pouvant être couvert par les complémentaires santé. Pour les bénéficiaires de la Complémentaire santé solidaire (C2S), de l'Aide médicale d'État (AME) ou de la protection universelle maladie (PUMa), la prise en charge est intégrale (116). Le prix négocié d'une seringue pré-remplie est de 402,82€ (117).

5.1.2.2 Cas du vaccin RSVpréF

En parallèle, la HAS a été saisie par le ministère de la Santé pour se prononcer sur l'intégration du vaccin RSVpréF dans la stratégie de prévention du VRS chez le nourrisson. Le 13 juin 2024, la HAS a reconnu l'intérêt de vacciner les femmes enceintes au cours du 8^e mois de grossesse,

permettant ainsi aux parents de choisir entre deux stratégies de prévention : vaccination maternelle ou administration d'anticorps monoclonaux au nouveau-né (118).

Dans un avis du 10 juillet 2024, la CT a attribué au RSVpréF un SMR modéré, un ISP et une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV). Il est recommandé chez les femmes enceintes entre 32 et 36 SA, afin d'assurer un transfert optimal d'anticorps au fœtus, protégeant le nourrisson jusqu'à six mois contre les infections respiratoires à VRS (119).

La population cible est estimée à environ 280 000 femmes par an, durant la période de circulation du VRS, de septembre à janvier (119). Une dose unique de 0,5 mL est préconisée entre la 32^e et la 36^e semaine de grossesse selon la HAS (120) (contrairement à la recommandation de l'EMA qui est entre la 24^e et la 36^e semaine de grossesse (91)).

L'arrêté du 13 août 2024 a inscrit le vaccin RSVpréF sur la liste des spécialités remboursables, ouvrant droit à une prise en charge par l'Assurance Maladie pour la protection passive contre les infections respiratoires dues au VRS chez les nourrissons de la naissance jusqu'à 6 mois, à la suite de l'immunisation de la mère entre 32 et 36 SA (121). Depuis le 19 août 2024, le vaccin est remboursé à 100%, avec une prise en charge intégrale dans le cadre de l'assurance maternité (116). Le prix de la dose est fixé à 196,10€ à l'issue des négociations entre le CEPS et le laboratoire (122).

5.1.3 Positionnements respectifs du nirsévimab et du RSVpréF

La HAS considère le nirsévimab comme une option thérapeutique de première intention dans la prévention des IVRI à VRS chez les nourrissons (113). Deux indications prioritaires sont reconnues (113) :

- En alternative au palivizumab, pour les nourrissons à haut risque d'infection grave à VRS, tels que les enfants nés à ≤ 35 SA, ceux âgés de moins de six mois, ou encore ceux de moins de deux ans présentant une dysplasie bronchopulmonaire ou une cardiopathie congénitale à retentissement hémodynamique ;
- Pour la prévention des infections à VRS chez tous les nouveau-nés et nourrissons, avec ou sans facteur de risque, non éligibles au palivizumab.

Conformément à l'avis de la CT du 27 mars 2024, la stratégie de prévention médicamenteuse de la bronchiolite inclut désormais également le vaccin RSVpréF, destiné aux femmes enceintes. La HAS propose ainsi de laisser le choix aux futurs parents entre deux options : la vaccination maternelle pendant la grossesse ou l'immunisation du nourrisson après la naissance par anticorps monoclonal (120).

Compte tenu de la saisonnalité du VRS, et de la protection offerte par les vaccins pendant environ six mois, la HAS recommande une campagne concomitante de vaccination maternelle et d'immunisation néonatale. Cette double campagne devrait être mise en place entre septembre et janvier, période correspondant à la saison épidémique en France hexagonale. Afin de faciliter la mobilisation des professionnels de santé et d'optimiser l'adhésion des

familles, la HAS préconise la disponibilité simultanée des deux médicaments en maternité (118).

Par ailleurs, le vaccin RSVpréf peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe ou la COVID-19, mais un intervalle minimum de deux semaines est recommandé avec la vaccination DTCa, conformément à son AMM (118).

5.2 Modalités de mise en œuvre sur le terrain : comparatif des saisons 2023-2024 et 2024-2025

5.2.1 Saison 2023-2024 : première mise en œuvre du nirsévimab

La saison 2023-2024 a marqué un tournant en France avec l'introduction du nirsévimab dans le cadre d'une stratégie nationale de prévention des infections à VRS chez les nourrissons. Pour la première fois, une intervention de santé publique à large échelle visait à immuniser les nouveau-nés, en particulier dans les maternités.

5.2.1.1 Organisation logistique

Le 2 août 2023, le ministère de la Santé annonçait que le nirsévimab serait disponible dès le mois de septembre (123). Afin d'assurer la mise en œuvre, Santé Publique France a sécurisé un stock de 200 000 doses, dont 75% en dosage 50 mg et 25% en 100 mg, permettant de couvrir environ 45% des naissances durant la saison épidémique 2023-2024 (123,124).

Le 21 août 2023, les sociétés savantes de pédiatrie actualisaient leurs recommandations en préconisant une injection systématique à tous les nourrissons exposés au VRS, entre septembre et mars. L'administration devait idéalement se faire (124,125) :

- En maternité pour les enfants nés après le 15 septembre 2023 ou hospitalisés en néonatalogie.
- En ambulatoire pour les autres.

Les nourrissons nés après le 6 février 2023 (fin de l'épidémie précédente) devaient recevoir le traitement, avec priorité donnée aux moins de six mois. Deux circuits d'injection étaient définis (125) :

- Les enfants nés avant le 15 septembre 2023 devaient être immunisés en ville, par leur pédiatre, médecin traitant ou en centre de protection maternelle et infantile (PMI), avec une dispensation via les pharmacies d'officine ;
- Les bébés nés après le 15 septembre devaient être traités directement en maternité, avec un rattrapage possible en ville.

Le DGS-Urgent n°2023_14 du 24 août 2023 officialisait ce double circuit d'immunisation, autorisant les premières injections en maternité dès le 15 septembre, et la dispensation en ville pour les nourrissons nés avant cette date (126). Grâce au stock d'État, le médicament

pouvait être délivré sans avance de frais pour les familles, aussi bien en établissement de santé qu'en officine (123,127).

Le consensus émit par le Conseil National des Professionnels de Pédiatrie (CNPP) et la SFN recommande de prioriser les enfants les plus à risque, tout en soutenant une administration généralisée à tous les nouveau-nés (125). A l'inverse, les recommandations gouvernementales préfèrent maintenir l'utilisation du palivizumab pour les enfants éligibles à ce médicament (128).

Le décret n°2023-878 du 14 septembre 2023 a autorisé les sage-femmes à prescrire et injecter le nirsévimab à compter du 15 septembre, comblant ainsi un vide juridique (129).

En pratique, l'administration se faisait après les 24 premières heures de vie à la maternité. Les parents recevaient une information orale et écrite sur la bronchiolite et le traitement. En cas d'accord, une dose intramusculaire unique était administrée, et la traçabilité assurée par la mention du numéro de lot dans le carnet de santé, et dans le logiciel du service (130).

En ambulatoire, la délivrance et l'administration du nirsévimab ont été encadrées par un dispositif spécifique mis en place dès septembre 2023. Après obtention d'une ordonnance nominative par un médecin ou une sage-femme, les parents se rendaient en pharmacie d'officine pour retirer le médicament, avant de retourner chez le professionnel de santé pour son injection (126).

Les commandes en pharmacie étaient limitées à cinq doses par présentation (50 ou 100 mg) et ne pouvaient être effectuées qu'à la demande, sans constitution de stock (131). Une fois la commande transmise au laboratoire via un formulaire dédié, la livraison intervenait sous trois à six jours ouvrés (132).

Ce circuit était réservé aux nourrissons relevant de l'Assurance Maladie française, y compris ceux en attente d'ouverture de droits. Il ne s'appliquait pas aux patients transfrontaliers. Dans les départements et régions d'outre-mer (DROM), la distribution du nirsévimab passait uniquement par les établissements de santé et pas par les pharmacies d'officine (133).

Avant administration, les familles recevaient un document d'information conçu par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), remis sous format papier ou électronique, expliquant le fonctionnement et les bénéfices du traitement (133). En contrepartie de leur implication, les pharmaciens percevaient une rémunération forfaitaire de 6,55€ HT, couvrant le traitement de la commande et l'accompagnement des parents (133).

Le médicament doit être conservé au froid (entre 2°C et 8°C), mais peut être maintenu à température ambiante (20 à 25°C) pendant une durée maximale de 8 heures, à l'abri de la lumière. Passé ce délai, la seringue doit être éliminée conformément aux recommandations (76,133).

5.2.1.2 Difficultés de démarrage

A peine deux semaines après le lancement de la campagne, l'adhésion des parents au nirsévimab dépassait les prévisions, entraînant une tension immédiate sur l'approvisionnement. Les nouveau-nés immunisés en priorité étaient ceux traités avant leur sortie de maternité, les nourrissons hospitalisés en néonatalogie ou soins intensifs, et les enfants présentant des critères de vulnérabilité définis par la HAS en 2019 (46,134).

Malgré la mise à disposition de 200 000 doses dès septembre, la forte demande, couplée à un rythme de 56 500 naissances mensuelles (135), a conduit à des ruptures d'approvisionnement dans de nombreuses maternités. En l'absence de vaccination maternelle contre le VRS à cette période, le nirsévimab représentait la seule mesure de prévention à grande échelle disponible.

Face à cette situation, des ajustements logistiques ont été nécessaires :

- Le DGS-Urgent n°2023_19 (26 septembre 2023) a annoncé la suspension temporaire des commandes de doses de 50 mg en ville, réservées en priorité aux maternités, tandis que le 100 mg restait disponible pour les nourrissons \geq 5kg, dans la limite des stocks disponibles (136) ;
- Le DGS-Urgent n°2023_20 (29 septembre 2023) a suspendu les nouvelles commandes de 100 mg en ville, afin d'assurer les livraisons déjà engagées avant le 25 septembre inclus, en attendant un nouvel approvisionnement prévu début novembre (137).

Le 3 octobre 2023, les sociétés savantes de pédiatrie rappelaient l'importance de prioriser les nourrissons les plus vulnérables, et soulignaient l'importance du maintien des mesures d'hygiène (134).

Le message d'alerte rapide sanitaire (MARS) n°2023_21, diffusé le 1^e décembre 2023 aux établissements de santé, informe de la mise à disposition de doses supplémentaires de nirsévimab dans les deux dosages, dans la limite de 50 000 doses (138).

Au total, environ 245 000 doses ont été administrées en France (139).

5.2.2 Saison 2024-2025 : coexistence du nirsévimab et du RSVpréF

Lors de cette saison épidémique, s'ajoute le vaccin maternel RSVpréF aux anticorps monoclonaux déjà disponibles (palivizumab et nirsévimab). Ce vaccin permet le transfert des anticorps de la mère à l'enfant, qui naît ainsi déjà immunisé contre le VRS (140).

Pour cette saison, le laboratoire qui produit le nirsévimab s'est engagé à approvisionner le marché français à hauteur de 85% de la cohorte de naissances annuelle afin de garantir la bonne implémentation d'un programme d'immunisation de tous les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS, et se prépare à approvisionner jusqu'à 595 000 doses pour la saison 2024-2025 (139). Sa distribution est réalisée par les grossistes-répartiteurs via le circuit classique du médicament et sa prise en charge s'effectuera dans les conditions de droit commun. Le palivizumab et le nirsévimab seront mis à disposition dans les établissements de santé via les circuits classiques d'approvisionnement ou via les centrales

d'achat ResaH et UniHA qui proposeront des marchés publics pour ces deux spécialités pharmaceutiques (141).

5.2.2.1 Introduction du RSVpréF

Le 6 juin 2024, la HAS a publié de nouvelles recommandations, incluant l'usage du vaccin RSVpréF chez les femmes enceintes, dans le but de réduire le fardeau épidémiologique du VRS chez les nourrissons de moins de six mois (120).

Le déploiement de cette stratégie a été précisé dans plusieurs communications officielles. Le DGS-Urgent n°2024_10, publié le 3 juillet 2024, a annoncé que le vaccin serait disponible à partir de septembre 2024, aussi bien en ville qu'à l'hôpital, conformément aux recommandations de la HAS (141).

La campagne nationale de vaccination a été encadrée par le DGS-Urgent n°2024_13 du 27 août 2024, indiquant son démarrage le 15 septembre (142), puis par le DGS-Urgent n°2025_03 du 28 janvier 2025, clôturant cette campagne au 31 janvier 2025 dans tous les territoires français, à l'exception de Mayotte (143).

Enfin, le DGS-Urgent n°2024_18 du 3 octobre 2024 a informé les professionnels de santé de l'inscription du RSVpréF au calendrier vaccinal. Cette inscription autorise sa prescription et son administration par les médecins, sage-femmes, pharmaciens et infirmiers, consolidant ainsi son intégration dans la stratégie nationale de prévention du VRS (144).

5.2.2.2 Coordination entre vaccination maternelle en ville et immunisation à la naissance

L'introduction concomitant du vaccin maternel RSVpréF et de l'anticorps monoclonal nirsévimab lors de la campagne 2024-2025 nécessite une coordination rigoureuse entre les acteurs de santé, tant en ville qu'à l'hôpital. Le DGS-Urgent n°2024_18 précise l'articulation entre ces deux produits, en rappelant les modalités de prescription, d'administration et de prise en charge (144).

Pour cette campagne, le nirsévimab et le RSVpréF sont mis à disposition en officine de ville selon un calendrier adapté aux zones géographiques (141) :

- A partir de la semaine 35 pour la France hexagonale, la Réunion, la Guadeloupe, la Martinique, Saint-Martin et Saint-Barthélemy ;
- Dès la semaine 33 en Guyane ;
- Et à compter de la semaine 45 pour Mayotte.

Comme pour le vaccin RSVpréF, la distribution de nirsévimab repose sur le circuit classique du médicament via les grossistes-répartiteurs. Les modalités de prise en charge suivent les conditions de droit commun définies par les arrêtés du 26 avril et du 13 août 2024 (115,141,145).

Dans ce contexte de double approche, la HAS insiste sur le caractère alternatif et non cumulatif des deux interventions. La présentation systématique des deux options aux parents est recommandée, afin qu'ils puissent faire un choix éclairé en fonction de leur situation. Cette démarche suppose une communication anticipée avec les femmes enceintes et une communication interprofessionnelle entre les soignants pour organiser au mieux la prévention, que celle-ci soit mise en place avant la naissance, à la maternité, ou en rattrapage (146).

Pour accompagner cette information, la HAS a publié en août 2024 un guide à destination des familles intitulé « Bronchiolite – Comment protéger votre futur bébé d'une forme grave ? » (146). Ce document compare les bénéfices, limites, effets indésirables potentiels et modalités de prise en charge de chaque option, tel que résumé dans le tableau ci-dessous (146).

Tableau 4 : Comparatif des deux stratégies de prévention du VRS chez le nourrisson

	Vaccination maternelle - RSVpréF (Abrysvo®)	Anticorps monoclonal - nirsévimab (Beyfortus®)
Avantages (118)	<ul style="list-style-type: none"> • Ne nécessite pas d'injection au nouveau-né. • Protection du nourrisson dès la naissance via les anticorps maternels. • Potentiellement plus résistant aux mutations du virus au niveau de la protéine F. 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité et sécurité démontrées en vie réelle en 2023-2024. • Protection démontrée chez les nouveau-nés prématurés. • Peut être administré jusqu'à l'âge de deux ans pour les enfants vulnérables.
Inconvénients (118)	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité réduite si la mère est immunodéprimée ou si l'accouchement survient < 14 jours après la vaccination. • Efficacité décroissante dans le temps (jusqu'à 6 mois). • Augmentation des naissances prématurées mise en évidence avec un vaccin maternel autre que RSVpréF. Ce risque n'est pas confirmé pour RSVpréF mais il fait l'objet d'une surveillance renforcée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Injection nécessaire chez le nouveau-né, idéalement avant la sortie de maternité. • Risque d'émergence de mutations virales résistantes.

La HAS recommande de privilégier l'usage du nirsévimab dans trois cas spécifiques où la vaccination maternelle pourrait s'avérer inefficace ou non pertinente (118) :

- En cas de naissance prématurée ou d'intervalle inférieur à 14 jours entre la vaccination maternelle et l'accouchement ;

- Chez les nourrissons dont la mère a déjà reçu le vaccin RSVpréF lors d'une grossesse précédente, en l'absence de données sur l'intérêt d'une nouvelle dose ;
- Si la mère est immunodéprimée, en raison d'une réponse vaccinale potentiellement insuffisante et d'un transfert d'anticorps limité.

A ce jour, aucune étude comparative directe entre les deux stratégies n'est disponible. Les recommandations nationales se limitent donc à un choix éclairé entre deux approches complémentaires, sans privilégier l'une par rapport à l'autre.

5.2.2.3 Améliorations et ajustements apportés depuis la première saison

Fortes des enseignements tirés de la campagne 2023-2024, les autorités sanitaires ont apporté plusieurs ajustements pour optimiser la stratégie de prévention contre le VRS lors de la campagne 2024-2025. Ces évolutions concernent l'organisation, la réglementation, la logistique ainsi que la communication auprès des professionnels de santé.

La note d'information conjointe NI DGOS/PHARE/DGS/DSS/2024/83, diffusée le 17 juin 2024, définit les axes prioritaires de cette nouvelle campagne (147). Elle encadre notamment les conditions de prescription et de dispensation du nirsévimab, à la fois en ville et à l'hôpital, et clarifie les modalités de prise en charge.

Désormais, le nirsévimab est intégré au droit commun, avec une possibilité de prescription en ville et une dispensation en pharmacie d'officine. Il est remboursé à hauteur de 30% par l'Assurance Maladie, le reste pouvant être couvert par les complémentaires santé (147). Ce remboursement est encadré par l'arrêté du 26 avril 2024, qui l'a inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (115).

En établissement de santé, une notice technique publiée par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) précise les règles en matière de déclaration d'utilisation du produit (124).

La campagne a été structurée en deux temps (147) :

- Une phase de rattrapage visant les nourrissons nés depuis janvier 2024, non protégés au moment de la fin de l'épidémie précédente ;
- Puis, à partir du 15 septembre 2024, le démarrage de l'administration systématique en maternité pour les nouveau-nés exposés durant la saison épidémique.

Ce découpage exige une forte mobilisation des professionnels, tant pour l'information des familles que pour garantir l'administration des doses dans les délais recommandés. La période précédant le pic épidémique – estimé pour fin novembre 2024 – a été identifiée comme stratégique pour atteindre une couverture optimale des enfants nés entre janvier et septembre 2024 (147).

Une attention particulière a été portée à l'approvisionnement, qui est désormais réalisé par les grossistes-répartiteurs et non plus par le laboratoire comme lors de la saison 2023-2024.

Les pharmacies à usage intérieur (PUI) ont été invitées à anticiper la demande en constituant des stocks suffisants et en assurant un circuit de commande réactif (147).

Pour répondre à l'ampleur de cette campagne, le laboratoire Sanofi s'est engagé à fournir jusqu'à 595 000 doses de nirsévimab, soit l'équivalent de 85% de la cohorte annuelle de naissances. Cet objectif représente une nette progression par rapport à l'année précédente et constitue un levier important pour renforcer la couverture nationale (147).

5.3 Adhésion et perception par les usagers

5.3.1 Acceptabilité du nirsévimab chez les parents de nouveau-nés

La mise en place de l'immunisation par le nirsévimab dès la saison 2023-2024 a rencontré un fort engouement, tant chez les professionnels de santé que chez les familles. De nombreuses maternités ont rapidement observé des taux d'adhésion élevés, variant entre 60 et 80% selon les établissements, traduisant une large acceptation de cette nouvelle stratégie de prévention contre les infections à VRS (136).

Une étude de cohorte réalisée à la maternité de Lille a confirmé cette dynamique, révélant que 91,6% des parents ont accepté l'administration du nirsévimab à leur nouveau-né. Leur principale motivation était de « protéger leur bébé » des formes sévères de bronchiolite. Les rares réticences exprimées concernaient surtout le manque de recul sur les effets à long terme du traitement (130).

En termes de tolérance, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans cette étude. Les effets secondaires observés étaient légers, tels que des douleurs modérées au point d'injection, comparables à celles observées chez les enfants non traités, ou une légère hausse des régurgitations, probablement liée à un taux d'allaitement plus élevé dans le groupe concerné (130). Ces données ont renforcé la confiance des parents envers cette approche innovante.

L'analyse des données d'immunisation a mis en évidence certaines disparités. Les nourrissons de sexe masculin, très prématurés, ou nés en juin ou juillet 2023 étaient plus fréquemment immunisés. A l'échelle individuelle, les enfants issus de familles bénéficiant de la complémentaire santé solidaire (C2S), affiliés au régime agricole, suivis dans des centres de PMI, ou nés dans les hôpitaux publics situés dans des zones socio-économiquement défavorisées, étaient significativement moins susceptibles de recevoir le nirsévimab. Une couverture plus élevée a été observée dans le nord de la France, notamment pour les nourrissons nés durant l'été 2023, probablement en raison d'une meilleure anticipation des recommandations et d'une sensibilisation accrue des parents à leur vulnérabilité (148).

Ces résultats révèlent toutefois des inégalités préoccupantes : les enfants issus de milieux défavorisés ou vivant dans des zones à faible accessibilité aux soins présentent un risque accru de non-immunisation. Les pénuries d'approvisionnement ont par ailleurs exacerbé ces disparités géographiques. L'absence de données sur la littératie en santé constitue une limite de cette analyse, bien que des inégalités similaires aient été observées à l'échelle mondiale

pour d'autres interventions pédiatriques préventives. Ces constats soulignent l'importance d'élaborer des politiques ciblées afin de garantir une équité en matière de santé pour les nourrissons à risque (148).

5.3.2 Réception du vaccin RSVpréF chez les femmes enceintes

La première campagne française de vaccination maternelle par RSVpréF s'est déroulée entre le 15 septembre 2024 et le 31 janvier 2025. Sur les 265 471 femmes enceintes éligibles, 72 026 ont été vaccinées, soit un taux de couverture national de 27,2% (149). Ce chiffre, bien qu'encourageant pour une première campagne, demeure inférieur aux niveaux observés dans les pays anglo-saxons, où l'adhésion est globalement plus élevée (150,151). A titre d'exemple, aux États-Unis, la couverture vaccinale a atteint 38,1% lors de la saison hivernale 2024-2025 (150).

En France, l'adhésion a toutefois varié selon les caractéristiques individuelles et contextuelles. Le taux de couverture était maximal (45%) chez les femmes ayant entamé leur grossesse en mai 2024, période d'exposition critique au VRS durant leur troisième trimestre (149). Les femmes vaccinées étaient en moyenne plus âgées (31,5 ans contre 30,6 ans), vivaient davantage dans des communes socialement favorisées (25,2% contre 18,7%) ou disposant d'un meilleur accès aux soins (36,4% contre 31,7%). Elles bénéficiaient également moins fréquemment de la C2S (12,6% contre 25,3%) (149).

Ces inégalités d'adhésion prolongent les tendances déjà observées dans une étude de Santé publique France menée entre 2019 et 2021 sur la vaccination antigrippale des femmes enceintes. Cette étude rapportait une couverture moyenne de 21,1%, avec une proposition vaccinale formulée dans seulement 36,9% des cas. Les femmes les plus défavorisées étaient aussi les moins exposées à une recommandation vaccinale, soulignant des barrières structurelles et sociales persistantes (152). Ces résultats résonnent fortement avec les données de la campagne 2024-2025 du RSVpréF, illustrant une continuité dans les déterminants sociaux de santé qui limitent l'accès équitable à la prévention (149,152).

Sur le plan géographique, les taux de vaccination standardisés ont montré une forte disparité entre départements, selon un gradient est-ouest, allant de 8,7% dans les Alpes-de-Haute-Provence à 46,4% dans le Finistère (149). La majorité des vaccinations (80,6%) ont été administrées dans l'intervalle recommandée (32 à 36 SA), bien que 9,8% aient eu lieu trop précocement et 9,6% trop tardivement (149).

La prescription du vaccin RSVpréF était assurée par une diversité de professionnels : 45,5% par des médecins généralistes, 28,4% par des gynécologues-obstétriciens et 24,1% par des sage-femmes (149). Toutefois, l'absence de recommandation explicite par un professionnel de santé reste le principal frein à la vaccination, comme confirmé à la fois par les données françaises et par la littérature internationale (149,153).

Les femmes ayant reçu le RSVpréF étaient également plus enclines à recevoir d'autres vaccins : 96,1% ont été vaccinées contre la coqueluche, 37,2% contre la grippe et 11,1% contre la

COVID-19. Ce taux étaient systématiquement plus faibles dans le groupe non-vacciné, suggérant un profil favorable à la prévention vaccinale chez les femmes ayant reçu le RSVpréF (149). Ce constat est également étayé par une étude américaine qui révèle que les femmes vaccinées contre le VRS étaient souvent issues de milieux plus favorisés, suivies dans un centre périnatal régional, et déjà vaccinées contre la COVID-19 dans 50% des cas (contre 33% chez les non-vaccinées) (153).

Concernant la sécurité du vaccin, les premières données sont rassurantes. Une étude de cohorte rétrospective menée à New York auprès de femmes primipares vaccinées entre septembre 2023 et janvier 2024 n'a montré aucune augmentation du risque de prématurité ou de complications périnatales, confirmant le bon profil de tolérance du RSVpréF pendant la grossesse (154).

L'ensemble de ces éléments plaide en faveur d'un renforcement de la communication auprès des femmes enceintes et des professionnels de santé pour la campagne 2025-2026. Il paraît essentiel de mieux intégrer la recommandation vaccinale dans le suivi prénatal et d'agir sur les déterminants sociaux de santé afin de garantir une adhésion plus équitable et plus large à la prévention du VRS (149,152,153).

5.3.3 Facteurs d'hésitation ou de refus, rôle de l'information médicale

Malgré une très bonne adhésion générale, certaines hésitations persistent chez les parents. Trois grands types de réticences ont été identifiés (130,155,156) :

- D'abord, le manque de recul à long terme, notamment pour le nirsévimab, récemment introduit sur le marché.
- Ensuite, pour le RSVpréF, des inquiétudes liées à un potentiel risque de prématurité, bien qu'aucun signal de ce type n'ait été observé à ce jour pour ce produit.
- Enfin, certains parents expriment une réticence à recourir à une intervention médicale préventive, en l'absence de pathologie apparente chez leur nourrisson.
- Le manque d'information et un refus antérieur de vaccins pendant la grossesse figuraient également parmi les freins à l'adhésion.

Dans ce contexte, l'information délivrée par les professionnels de santé joue un rôle déterminant (156). Une communication claire, rassurante et personnalisée est indispensable pour dissiper les doutes. La HAS recommande de former les professionnels à ces échanges, et d'appuyer la mobilisation des réseaux de soins, notamment les PMI, les maternités et les cabinets de ville, ainsi que les sages-femmes et les pharmaciens, qui occupent une place privilégiée dans l'accompagnement des femmes enceintes et des jeunes parents. Leur rôle est crucial pour renforcer la diffusion de ces messages de prévention, car ils constituent des interlocuteurs de proximité, souvent consultés en première intention. Leur implication active permet d'améliorer la compréhension et l'acceptabilité des stratégies de prévention de l'infection à VRS auprès des futurs parents et de l'entourage.

5.3.4 Évolution de l'adhésion entre les deux saisons

La saison 2023-2024 a été marquée par le déploiement national du nirsévimab, permettant une première évaluation de son utilisation en conditions réelles. L'introduction simultanée, en 2024-2025, du vaccin maternel RSVpréF offre désormais deux options de prévention contre le VRS, nécessitant un choix éclairé de la part des parents. En France, l'impact de cette double offre sur les décisions parentales reste à évaluer, faute de données actuellement disponibles.

Dans ce contexte, les données internationales offrent des pistes d'analyse. Plusieurs études menées à l'étranger suggèrent une préférence fréquente pour la vaccination maternelle, perçue comme moins invasive pour le nouveau-né et plus simple sur le plan logistique. Au Canada, une enquête nationale a montré que si les deux options étaient proposées, la majorité des répondants privilégieraient la vaccination pendant la grossesse, tout en exprimant également une acceptabilité élevée envers le recours aux anticorps monoclonaux (157).

En Australie, une étude qualitative a révélé une préférence nette pour la vaccination maternelle, jugée plus protectrice dès la naissance. Toutefois, des inquiétudes concernant la sécurité, la durée d'efficacité et les effets à long terme – renforcées par le contexte post-COVID-19 – ont été fréquemment évoquées (158).

Aux Pays-Bas, une acceptabilité globalement élevée a été rapportée, avec 87% des répondants favorables à l'une ou l'autre stratégie. Une attitude positive envers la vaccination en général, une expérience antérieure du VRS ou encore l'intention d'allaiter apparaissent comme des facteurs favorables à l'adhésion. Là encore, les parents expérimentés tendaient à préférer la vaccination pendant la grossesse (159).

Enfin, aux États-Unis, une enquête a révélé des préférences diversifiées : 38,1% des femmes enceintes préféraient être vaccinées, 27,8% choisissaient le nirsévimab pour leur nourrisson, tandis que 21,3% n'exprimaient pas de préférence, et 12,8% refusaient les deux options. La vaccination maternelle était perçue comme plus sûre (47,8%) ou plus efficace (30%), alors que le nirsévimab était jugé plus efficace (43,6%) ou plus sûr (32,4%) par ses partisans (151). Une autre étude révèle que la stratégie combinée de vaccination maternelle et d'administration d'anticorps monoclonaux aux nourrissons a été bien acceptée par la population, tout en présentant des résultats périnataux rassurants (160).

Ces études montrent que les choix parentaux sont fortement influencés par des facteurs individuels tels que l'expérience personnelle, le niveau d'information et les attitudes vis-à-vis de la vaccination. En France, les données d'adhésion pour la saison 2024-2025 ne sont pas encore disponibles. Les résultats internationaux apportent donc un éclairage précieux pour anticiper les déterminants de l'acceptabilité. Ils soulignent par ailleurs l'importance de mettre en place une communication claire, adaptée et ciblée, afin d'accompagner les familles vers un choix éclairé et de favoriser une couverture optimale contre le VRS.

5.4 Conséquences pour le système de santé

5.4.1 Comparaison des dynamiques épidémiques 2023-2024 vs 2024-2025

Les saisons 2023-2024 et 2024-2025 de bronchiolite en France hexagonale ont présenté des dynamiques sensiblement différentes, tant sur le plan temporel que sur le plan de l'intensité clinique.

La saison 2023-2024 a été marquée par un démarrage précoce, dès la mi-octobre (semaine 42), soit environ quatre semaines avant les saisons de référence antérieures à la pandémie. L'épidémie s'est étendue sur douze semaines, avec un pic atteint fin novembre (semaine 48), avant de s'achever début janvier. Son intensité globale était modérée, comparable aux saisons 2015-2020, mais inférieure à celle de 2022-2023, particulièrement sévère. Le VRS a été identifié dans près de 70% des cas admis en réanimation, touchant majoritairement des nourrissons de moins de six mois (25).

En comparaison, la saison 2024-2025 s'est révélée plus courte et moins intense. L'épidémie a débuté mi-novembre (semaine 47), soit cinq semaines plus tard que la précédente, et a duré huit semaines seulement, jusqu'à mi-janvier (semaine 2). Le pic a été observé à la mi-décembre (semaine 50). Les indicateurs hospitaliers témoignent d'une moindre pression sur le système de soins : les passages aux urgences pour bronchiolite ont culminé à 15,7% chez les moins de deux ans (contre 23,6% en 2023-2024), et les hospitalisations après passage aux urgences à 31,8% (contre 44,3% l'année précédente) (25,26).

Cette réduction de l'impact hospitalier a été particulièrement notable chez les nourrissons de moins de trois mois, groupe habituellement le plus vulnérable. Toutefois, des formes graves ont continué d'être rapportées. Sur les 572 cas graves recensés au cours de la saison 2024-2025, la majorité concernait des enfants de moins de six mois, un tiers présentant des facteurs de vulnérabilité (comorbidités, prématurité). Parmi eux, 36% avaient reçu le nirsévimab et au moins 9% étaient nés de mères vaccinées pendant la grossesse, soulignant la nécessité de poursuivre l'évaluation de ces interventions préventives (26).

En somme, la saison 2024-2025 s'est distinguée par une épidémie de bronchiolite plus tardive, plus brève et d'intensité modérée, contrastant avec la dynamique plus soutenue observée en 2023-2024. Cette évolution pourrait traduire les premiers effets du déploiement des nouvelles stratégies de prévention contre le VRS, bien que le virus demeure la principale cause de formes sévères chez le jeune enfant (26).

5.4.2 Réduction des formes graves, des hospitalisations et de la fréquentation des urgences

Plusieurs études menées en France confirment l'effet protecteur du nirsévimab contre les formes sévères de bronchiolite chez les nourrissons. Une étude conduite par Épi-Phare, à partir des données du Système national des données de santé (SNDS), a montré qu'une seule dose de nirsévimab a permis de réduire, lors de la saison 2023-2024 (161) :

- Les hospitalisations liées au VRS de 65%,

- Les admissions en soins intensifs de 74%,
- Les séjours en unité de haute dépendance de 64%,
- Le recours à l'assistance respiratoire de 66%,
- Et les besoins en oxygénothérapie de 67%.

Des résultats similaires ont été observés dans une étude rétrospective menée dans six services d'urgence pédiatrique du Grand Paris, entre octobre et décembre 2023. Elle a inclus 739 nourrissons de moins de 3 mois, dont 72% avaient reçu le nirsévimab. Les résultats ont montré (162) :

- Une réduction de 53,5% des hospitalisations,
- Une baisse de 51,1% des admissions en soins intensifs,
- Et une diminution de 79,6% des tests positifs au VRS.

L'efficacité du traitement était constante, y compris chez les prématurés, les nouveau-nés et les enfants issus de milieux précaires, même si certaines analyses de sous-groupes n'ont pas atteint la significativité statistique (162).

Une étude cas-témoins à test négatif, conduite entre septembre 2023 et février 2024, a estimé l'efficacité du nirsévimab à 79,7% contre les cas de bronchiolite à VRS en ambulatoire (163). De plus, une étude en service d'urgence pédiatrique à Paris a rapporté (164) :

- Une efficacité de 83% contre les hospitalisations pour bronchiolite à VRS,
- De 59% contre les hospitalisations toutes causes confondues,
- Et de 47% contre les passages aux urgences pour bronchiolite.

Ces chiffres traduisent un allègement significatif de la charge hospitalière en période hivernale, facilitant la gestion des lits pédiatriques et désengorgeant les services d'urgence.

Aux Hospices civils de Lyon (HCL), une couverture de 80,1% a été atteinte parmi la cohorte de naissance 2023-2024. Une réduction d'au moins 40% du taux d'hospitalisation a été observée chez les nourrissons nés à partir d'un mois avant le début de la saison du VRS, soit ceux ayant bénéficié de l'immunisation dès la maternité (165). Une incidence plus élevée a cependant été constatée chez les nourrissons de 3 à 4 mois au début de la saison, nés avant la disponibilité du nirsévimab. Cette situation pourrait s'expliquer par la moindre pression hospitalière liée à la réduction des hospitalisations chez les très jeunes nourrissons, rendant les lits disponibles pour des enfants plus âgés qui auraient été réorientés en temps normal (165).

Cependant, cette campagne de prévention a intensifié l'activité en maternité, notamment en raison de l'administration du nirsévimab dans les premières 48 heures de vie. Cette tâche, bien que cliniquement pertinente, s'est révélée chronophage, exacerbant parfois les tensions dans les équipes de sage-femmes et de pédiatres. Cela illustre l'importance de renforcer les ressources humaines et les capacités organisationnelles pour garantir la pérennité de cette stratégie sans dégrader les conditions de travail (155).

Enfin, selon les données de SPF pour la saison 2024-2025, une diminution de l'incidence globale de la bronchiolite, notamment chez les nourrissons de moins de trois mois, a été observée. Cette baisse pourrait résulter de l'effet combiné de l'immunisation néonatale par nirsévimab et de la vaccination maternelle par RSVpréF, contribuant à réduire à la fois la sévérité des cas et la circulation du virus dans la population pédiatrique (26).

Malgré ces avancées, les formes graves de bronchiolite, nécessitant une prise en charge en réanimation pédiatrique, ont continué de concerner majoritairement des cas de VRS. Entre septembre 2024 et mi-avril 2025, 572 cas graves ont été recensés, seuls ou en co-infection avec d'autres virus. Les rhinovirus et entérovirus étaient détectés dans environ un quart des cas. La majorité des enfants concernés avaient moins de six mois, et près d'un tiers présentait des facteurs de vulnérabilité tels qu'une prématurité ou une comorbidité. Parmi eux, 36% avaient reçu le nirsévimab et au moins 9% étaient nés de mères vaccinées durant la grossesse (26).

Ces données confortent l'importance d'une protection précoce, idéalement dès la naissance, pour maximiser l'impact préventif.

5.4.3 Impact différencié selon l'âge (<3 mois, ≥3 mois)

Le bénéfice du nirsévimab apparaît particulièrement marqué chez les nourrissons de moins de trois mois, qui représentent la tranche d'âge la plus vulnérable face aux formes graves de bronchiolite à VRS. Une modélisation française a estimé que la campagne d'immunisation 2023-2024 aurait permis d'éviter environ 5 800 hospitalisations liées au VRS, dont 4 200 concernaient des nourrissons âgés de 0 à 2 mois. Cela correspond à une réduction de 23% des hospitalisations globales et de 35% chez les plus jeunes. Le nombre de doses nécessaire pour prévenir une hospitalisation a été estimé à 39 (166).

Les données de surveillance de la saison 2024-2025 confirment cette tendance. Les nourrissons de moins de trois mois ont été relativement épargnés par rapport aux saisons précédentes, tandis que les enfants de trois mois et plus ont également présenté une activité hospitalière historiquement basse depuis 2020, tous âges confondus. Ces résultats sont illustrés par les Figure 9 et Figure 10 (27), qui montrent un net recul de l'incidence, probablement en lien avec les stratégies de prévention mises en œuvre, incluant le nirsévimab et la vaccination maternelle (26).

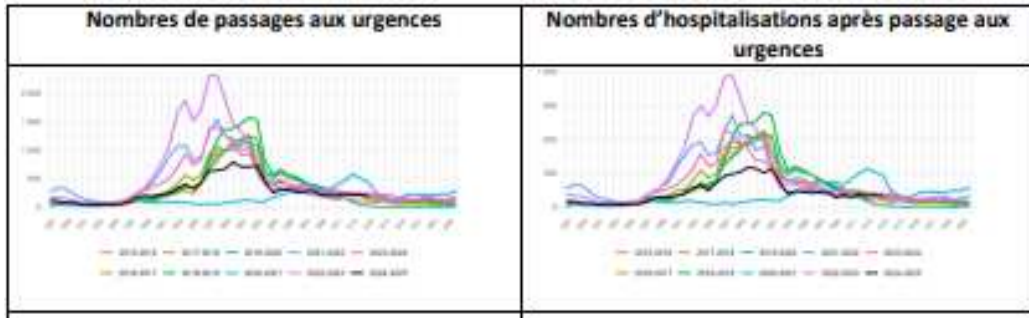


Figure 9 : Activités liées à la bronchiolite chez les enfants de moins de 3 mois, de 2015 à 2025, en France hexagonale

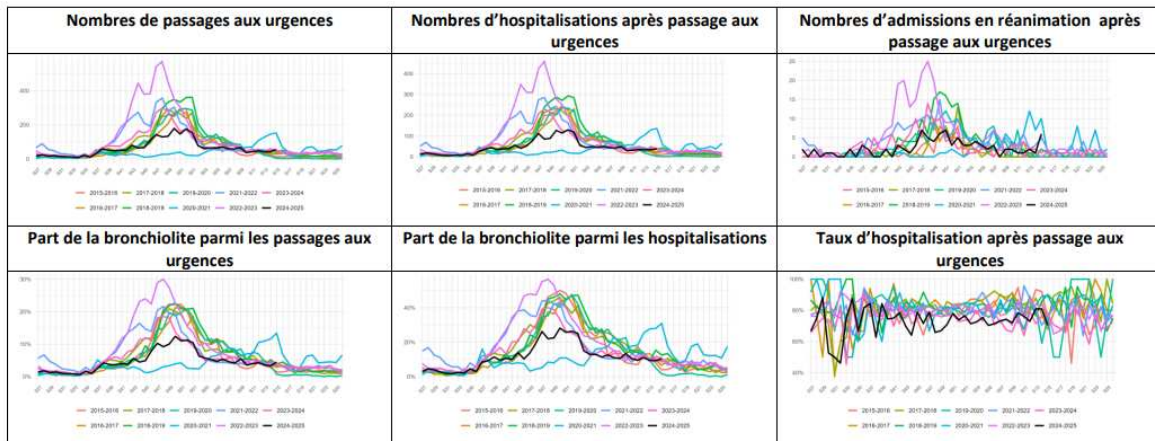


Figure 10 : Activité liée à la bronchiolite chez les moins de 1 an, de 2015 à 2025, en France hexagonale

5.4.4 Rôle probable de la couverture immunitaire sur la réduction des formes graves

La large couverture atteinte dès la première saison (245 000 doses de nirsévimab administrées) a sans doute contribué à limiter la diffusion du VRS, protégeant non seulement les enfants traités, mais aussi leur entourage immédiat via une forme d'immunité indirecte.

Des résultats similaires ont été observés en Europe, notamment en Espagne. Dans la région de Galice, un programme d'immunisation universelle mis en œuvre à la même période a atteint une couverture de 91,7%, avec une efficacité estimée à 82% contre les hospitalisations dues au VRS et jusqu'à 87% contre les formes nécessitant une oxygénothérapie (167).

En parallèle, l'analyse des hospitalisations pour IVRI dues au VRS après la pandémie de COVID-19 apporte un éclairage complémentaire. En 2020, le virus avait pratiquement disparu, aucun cas n'ayant été enregistré à l'automne. Cette disparition s'explique par des mesures sanitaires strictes, qui ont également entraîné une baisse générale des infections respiratoires (en dehors des infections au Sars-Cov-2) à l'échelle mondiale. Cependant, une résurgence hors

saison habituelle a été observée en 2021, après l'allègement partiel de ces mesures, en particulier chez les adultes (168).

Cette reprise atypique suggère un rôle potentiel des adultes dans la transmission inter-saisonnière du VRS, possiblement en tant que réservoirs. Les enfants hospitalisés en 2020-2021 étaient globalement plus âgés, les formes cliniques moins sévères, les durées d'hospitalisation plus courtes et les admissions en soins intensifs moins fréquentes. Une des hypothèses avancées est que la cohorte d'enfants touchés n'avait jamais été exposée au VRS auparavant, du fait de l'absence de circulation virale en 2020 (168).

Par ailleurs, les conditions climatiques étant comparables aux années antérieures, les fluctuations observées semblent davantage liées aux politiques de santé publique qu'à des facteurs environnementaux. Contrairement au VRS, la grippe n'a pas connu de rebond significatif sur la même période, ce qui laisse penser que le VRS est particulièrement sensible aux changements de comportement social et aux mesures barrières. Avant la pandémie, environ 2,5% des IVRI à VRS concernaient les adultes, majoritairement immunodéprimés. En 2020-2021, aucun cas grave chez l'adulte n'a été détecté, probablement en raison d'un respect rigoureux des gestes barrières dans cette population (168).

Ces observations appellent à une réflexion sur le rôle des adultes dans la transmission du VRS, et à des recherches supplémentaires pour mieux identifier les leviers de prévention adaptés à cette nouvelle dynamique (168).

5.4.5 Évaluation médico-économique : quels gains potentiels à moyen terme ?

Bien que les analyses médico-économiques nationales sur le nirsévimab ou le vaccin RSVprEF soient encore en attente de publication, les données disponibles suggèrent un potentiel économique significatif à moyen terme.

Une étude rétrospective menée sur six saisons épidémiques (2018 à 2024) à Paris-Saclay a observé une nette baisse du taux d'hospitalisation en USI pédiatrique pour bronchiolite aiguë sévère chez les nourrissons de moins de 6 mois, passant de 17,6% en 2022-2023 à 8,5% en 2023-2024 (169). Cette réduction s'est accompagnée d'une diminution de la durée moyenne de séjour en USI pédiatrique, de 4,4 jours à 3,3 jours, sans modification des caractéristiques des patients, ni des prises en charge (169).

Le coût moyen journalier en USI pédiatrique est estimé à 351€, avec un coût moyen par séjour stable entre les deux périodes (1 827€ en 2022-2023 vs 1 834€ en 2023-2024) (169). Grâce à la réduction du nombre et de la durée des séjours, l'économie globale générée pendant la saison 2023-2024 a été estimée à 89 061€, avec un retour sur investissement (ROI) stable autour de 89%, illustrant un bon équilibre entre efficacité clinique et viabilité économique (169).

Des modèles étrangers, notamment au Canada, confirment l'intérêt économique du nirsévimab. Une simulation a montré que l'immunisation universelle des nourrissons serait rentable jusqu'à un coût de 290\$ par dose, avec un impact budgétaire annuel de 83 978\$ pour

1 113 nourrissons par tranche de 100 000 habitants (170). Une stratégie combinée entre la vaccination maternelle par RSVpréF et le nirsévimab, permettrait de réduire la mortalité de 76 à 85%, avec un impact budgétaire réduit à 49 473\$ (170).

La diminution des hospitalisations et des durées de séjours en soins intensifs, associée à une probable réduction de la prescription d'antibiotiques, suggère une baisse du fardeau économique pour les hôpitaux et l'Assurance maladie. Des études futures, intégrant les QALY/QALD, les coûts directs (absentéisme parental, recours ambulatoire), et les données de vie réelle au niveau national, permettront d'affiner l'évaluation médico-économique de cette stratégie préventive.

5.4.6 Perspectives d'organisation durable et d'extension des campagnes

Depuis 2024, l'intégration du nirsévimab dans le droit commun et la disponibilité du RSVpréF, tant en ville qu'en milieu hospitalier, ouvrent la voie à une stratégie pérenne de prévention des infections à VRS. Pour soutenir cette dynamique, plusieurs leviers organisationnels sont déjà en place :

- Renforcement des stocks dans les PUI, appuyé par une logistique anticipée via les centrales d'achat ResaH et UniHA ;
- Déploiement de supports d'information à destination des familles et des professionnels pour faciliter l'adhésion et la compréhension des options ;
- Élargissement des compétences vaccinales : les pharmaciens, infirmiers et sage-femmes peuvent désormais participer pleinement à la prescription et à l'administration des vaccins et traitements préventifs ;
- Mise en place d'un suivi renforcé, tant en termes de pharmacovigilance que de surveillance épidémiologique, afin d'ajuster les campagnes en fonction de la dynamique virale et des retours du terrain.

La vaccination pendant la grossesse devient un pilier central de cette stratégie, s'inscrivant dans une logique globale de santé maternelle et infantile. En complément des gestes barrières, elle renforce l'immunité passive chez le nouveau-né. L'Académie nationale de médecine a souligné à ce titre plusieurs axes d'intervention prioritaires (171) :

1. Politique sanitaire : rendre les vaccins accessibles aux femmes enceintes, améliorer la traçabilité, encourager la prescription de routine pendant la grossesse.
2. Formation des professionnels : garantir qu'ils soient bien informés des bénéfices et risques, et capables de répondre aux interrogations des patients, en particulier dans les territoires à faible couverture.
3. Information des patients : proposer une communication claire, cohérente, respectueuse des réticences, et adapter aux besoins des futures mères.

4. Accessibilité logistique : rendre disponibles les vaccins dans différents lieux (maternités, cabinets de ville, PMI, pharmacies).
5. Suivi et évaluation : analyser régulièrement les taux de couverture vaccinale, identifier les freins à la vaccination, et promouvoir la recherche spécifique à la grossesse sur les vaccins prénataux.

L'efficacité de ces mesures repose sur une meilleure coordination entre les acteurs de santé, un effort continu de communication et des investissements durables dans les organisations de soins.

1. A D, A D. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 16 mars 2025]. La bronchiolite : questions/réponses à destination des professionnels de santé. 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>
2. Bronchiolite [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite>
3. ANSM [Internet]. [cité 28 févr 2025]. Dossier thématique - Le virus respiratoire syncytial (VRS). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/le-virus-respiratoire-syncytial-vrs>
4. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 28 mai 2022;399(10340):2047-64.
5. Mazur NI, Caballero MT, Nunes MC. Severe respiratory syncytial virus infection in children: burden, management, and emerging therapies. *Lancet*. 9 sept 2024;404:14.
6. Abdelrahman DN, Abdullahi FL, Abdu-Raheem F, Abicher LT, Adelaiye H, Badjie A, et al. Respiratory syncytial virus infection among children younger than 2 years admitted to a paediatric intensive care unit with extended severe acute respiratory infection in ten Gavi-eligible countries: the RSV GOLD—ICU Network study. *Lancet Glob Health*. 1 oct 2024;12(10):e1611-9.
7. Wang X, Li Y, Shi T, Bont LJ, Chu HY, Zar HJ, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *The Lancet*. 30 mars 2024;403(10433):1241-53.
8. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331-79.
9. Riccio MD, Spreeuwenberg P, Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Fernandez LV, Teirlinck AC, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus in the European Union: estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years. *J Infect Dis*. 29 mai 2023;228(11):1528.
10. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, Ven PM van de, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 10 nov 2022;11(4):341.
11. Reeves RM, van Wijhe M, Tong S, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions in Children Younger Than 5 Years in 7 European Countries Using Routinely Collected Datasets. *J Infect Dis*. 7 oct 2020;222(Suppl 7):S599-605.
12. Bernard-Stoecklin S, Campèse C, Cazaubon J, Coignard, B, Fouillet A, Hanguéhard R, et al. Bilan de la saison 2023-2024 au 16 avril 2024. *Bull Infect Respir Aiguës*. 17 avr 2024;Semaine 15:26.
13. Butin M, Romain O, Kermorvant E, Durrmeyer X, Kuhn P, Flamein F, et al. Avis de la Société Française de Néonatalogie et du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique sur la prévention des infections respiratoires basses à VRS dans la population néonatale, y compris la population des nouveau-nés prématurés. Société Française de Néonatalogie, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique; 2023 juin.

14. Bozzola E, Barni S, Villani A. Respiratory Syncytial Virus Pediatric Hospitalization in the COVID-19 Era. *Int J Environ Res Public Health*. 22 nov 2022;19(23):15455.
15. Belchior E, Bousquet V, Savitch Y, Lévy-Bruhl D, Pelat C, Le Strat Y, et al. Surveillance de la bronchiolite en France, saison 2016-2017. 15 sept 2017;
16. Borudillon F, Danis K, Bousquet V, Coignard B, Lévy-Bruhl D, Savitch Y. Bronchiolite : Bilan de la surveillance 2017-18. *Santé Publique Fr*. 10 avr 2018;
17. Chêne G, Vaux S, Coignard B, Lévy-Bruhl D, Danis K, Savitch Y. Bronchiolite : Bilan de la surveillance 2019-20. *Santé Publique Fr*. 9 sept 2020;
18. Santé Publique France. Bilan des épidémies hivernales - saison 2018/2019. Normandie: Santé Publique France; 2019 oct.
19. Chêne G, Vaux S, Coignard B, Lévy-Bruhl D, Danis K, Savitch Y. Bronchiolite : bilan de la surveillance 2020-21. *Santé Publique Fr*. 23 juin 2021;
20. Equipe Sentinelles, Boëlle PY, Carrat F. Bilan d'activité 2022 [Internet]. Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique: Inserm, Sorbonne Université; 2023 [cité 23 nov 2024] p. 162-6. (Veille sanitaire et recherche en soins primaires). Disponible sur: <http://books.openedition.org/iheal/1740>
21. Chêne G, Vaux S, Parent du Châtelet I, Viriot D, Savitch Y. Bronchiolite : bulletin hebdomadaire semaine 15. *Santé Publique Fr*. 22 avr 2022;
22. Foulon M. Peut-on noter une différence statistique entre les épidémies de bronchiolite aiguë pré et post période de restriction en rapport avec le SARS-Cov-2? 25 juin 2024;
23. Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis*. 2 août 2021;21(1):730.
24. Semaille C, Vaux S, Parent du Châtelet I, Viriot D, Savitch Y. Bronchiolite : bilan de la surveillance 2022-23. *Santé Publique Fr*. 30 mai 2023;
25. Semaille C, Bernard-Stoecklin S, Campèse C, Cazaubon J, Coignard B, Fouillet A, et al. Bulletin : Infections respiratoires aiguës. *Santé Publique Fr*. 17 avr 2024;
26. Semaille C, Bernard-Stoecklin S, Campèse C, Coignard B, Fouillet A, Hanguéhard R, et al. Bilan de la saison 2024-2025 au 15 avril 2025. *Santé Publique France*; 2025 avr p. 31. (Infections respiratoires aiguës - Edition nationale).
27. Semaille C. Bilan de l'activité bronchiolite en milieu hospitalier. Saison 2024-2025. Description des données par classe d'âges fines (moins de 1 mois, 1 à 2 mois, 3 à 5 mois, 6 à 11 mois et 12 à 24 mois). Données du réseau Oscour. Données du 15 avril 2025. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2025 avr p. 6.
28. De Luca D, Pezza L, Vivalda L, Di Nardo M, Lepointeur M, Baraldi E, et al. Critical care of severe bronchiolitis during shortage of ICU resources. *eClinicalMedicine*. 1 févr 2024;69:102450.
29. Hall CB. The Spread of Influenza and Other Respiratory Viruses: Complexities and Conjectures. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 août 2007;45(3):353-9.

30. Infections à VRS. Agent pathogène - Base de données EFICATT - INRS [Internet]. 2024 [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Infections%20%C3%A0%20VRS
31. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *Clin Microbiol Rev.* juill 2000;13(3):371-84.
32. Deng S, Cong B, Edgoose M, De Wit F, Nair H, Li Y. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in children under 5 years: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* sept 2024;146:107125.
33. Bergeron HC, Tripp RA. RSV Replication, Transmission, and Disease Are Influenced by the RSV G Protein. *Viruses.* 29 oct 2022;14(11):2396.
34. Renshaw RW, Zyllich NC, Laverack MA, Glaser AL, Dubovi EJ. Pneumovirus in Dogs with Acute Respiratory Disease - Volume 16, Number 6—June 2010 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC.* [cité 26 oct 2024]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/6/09-1778_article
35. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA) : isolation, properties and characterization. *Am J Epidemiol.* 1 nov 1957;66(3):281-90.
36. Walsh EE, Hall CB. 160 - Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Mand Douglas Bennetts Princ Pract Infect Dis Eighth Ed.* 1 janv 2015;1948-1960.e3.
37. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol.* avr 2019;17(4):233-45.
38. Efstathiou C, Abidi SH, Harker J, Stevenson NJ. Revisiting respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 16 juin 2020;77(24):5045-58.
39. Collins PL, Graham BS. Viral and Host Factors in Human Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *J Virol.* mars 2008;82(5):2040-55.
40. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA, Denny FW. Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med.* 8 mars 1979;300(10):530-4.
41. Oshansky CM, Zhang W, Moore E, Tripp RA. The host response and molecular pathogenesis associated with respiratory syncytial virus infection. *Future Microbiol.* avr 2009;4:279-97.
42. Freymuth F. Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : clinique. *EMC - Pédiatrie.* 27 mai 2004;1(1):18.
43. Collins: Respiratory syncytial virus. *Fields virology - Google Scholar [Internet].* [cité 4 mars 2025]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Fields%20Virology&author=P%20Collins&author=J%20Crowe&publication_year=2007&
44. Aliyu AM, Ahmad AA, Rogo LD, Sale J, Idris HW. Biology of human respiratory syncytial virus : a review. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences.* Volume 3 Number 1. juin 2010;147-55.

45. Graham BS. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol.* avr 2017;23:107-12.
46. HAS. Recommandation de bonnes pratiques : prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. Haute Autorité de Santé; 2019 nov.
47. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1960. juin 1986;140(6):543-6.
48. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and Type 2 Cytokine Imbalance in Acute Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2003;168(6):633-9.
49. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10065):211-24.
50. Fitzgerald DA. Viral bronchiolitis for the clinician. *J Paediatr Child Health.* avr 2011;47(4):160-6.
51. Hak SF, Venekamp RP, Billard MN, van Houten MA, Pollard AJ, Heikkinen T, et al. Substantial Burden of Nonmedically Attended RSV Infection in Healthy-Term Infants: An International Prospective Birth Cohort Study. *J Infect Dis.* 15 mars 2024;229(Supplement_1):S40-50.
52. Coultas JA, Smyth R, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax.* 1 oct 2019;74(10):986-93.
53. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* déc 2015;5(2):020416.
54. Iacobelli S, Combier E, Roussot A, Cottenet J, Gouyon JB, Quantin C. Gestational age and 1-year hospital admission or mortality: a nation-wide population-based study. *BMC Pediatr.* 18 janv 2017;17(1):28.
55. Suarez Castillo M, Costemalle V, Benatia D, le Thi C. Plus exposés à la pollution de l'air, les jeunes enfants des ménages modestes, plus fragiles, sont les plus affectés. DREES; 2024 janv p. 8. Report No.: 1292.
56. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Faldella G, Silvestri M, et al. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. *Early Hum Dev.* juin 2013;89 Suppl 1:S51-57.
57. Awomoyi AA, Rallabhandi P, Pollin TI, Lorenz E, Sztein MB, Boukhvalova MS, et al. Association of TLR4 polymorphisms with symptomatic respiratory syncytial virus infection in high-risk infants and young children. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 sept 2007;179(5):3171-7.
58. Aherne W, Bird T, Court SDM, Gardner PS, McQuillin J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol.* févr 1970;23(1):7-18.
59. Zar HJ, Cacho F, Kootbodien T, Mejias A, Ortiz JR, Stein RT, et al. Early-life respiratory syncytial virus disease and long-term respiratory health. *Lancet Respir Med.* 1 oct 2024;12(10):810-21.
60. Martinez FD. Heterogeneity of the Association between Lower Respiratory Illness in Infancy and Subsequent Asthma. *Proc Am Thorac Soc.* août 2005;2(2):157-61.

61. Turi KN, Shankar J, Anderson LJ, Rajan D, Gaston K, Gebretsadik T, et al. Infant Viral Respiratory Infection Nasal Immune-Response Patterns and Their Association with Subsequent Childhood Recurrent Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2018;198(8):1064-73.
62. Caballero MT, Jones MH, Karron RA, Hartert TV, Simões EAF, Stein RT, et al. The Impact of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention on Pediatric Asthma. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2016;35(7):820.
63. McGinley JP, Lin GL, Öner D, Golubchik T, O'Connor D, Snape MD, et al. Clinical and Viral Factors Associated With Disease Severity and Subsequent Wheezing in Infants With Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis*. 1 août 2022;226(Supplement_1):S45-54.
64. Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Zorc JJ, Krief W, et al. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. juin 2004;113(6):1728-34.
65. EMA. Palivizumab - Annexe I Résumé des caractéristiques du produit. European Medicine Agency; 2013.
66. Roqué-Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 avr 2023;2023(4):CD004873.
67. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 30 juill 2020;383(5):415-25.
68. Navarro Alonso JA, Bont LJ, Bozzola E, Herting E, Lega F, Mader S, et al. RSV: perspectives to strengthen the need for protection in all infants. *Emerg Themes Epidemiol*. 21 oct 2021;18:15.
69. Linszen RS, Teirlinck AC, van Boven M, Biarent D, Stona L, Amigoni A, et al. Increasing burden of viral bronchiolitis in the pediatric intensive care unit; an observational study. *J Crit Care*. avr 2022;68:165-8.
70. Butel T, Angoulvant F, Filipovic-Pierucci A, Milcent K, Teglas JP, Bellétre X, et al. Clinical course and cost assessment of infants with a first episode of acute bronchiolitis presenting to the emergency department: Data from the GUERANDE clinical trial. *Pediatr Pulmonol*. déc 2021;56(12):3802-12.
71. Mao Z, Li X, Dacosta-Urbieta A, Billard MN, Wildenbeest J, Korsten K, et al. Economic burden and health-related quality-of-life among infants with respiratory syncytial virus infection: A multi-country prospective cohort study in Europe. *Vaccine*. 17 avr 2023;41(16):2707-15.
72. Verwey C, Dangor Z, Madhi SA. Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Rationale and Progress to Date. *Paediatr Drugs*. 2024;26(2):101-12.
73. Avis 19 décembre 2007 : Synagis 50mg, poudre et solvant injectable B/1 (CIP : 352 314-1). Synagis 100mg, poudre et solvant injectable B/1 (CIP : 352 155-0). Haute Autorité de Santé; 2007 déc p. 16.
74. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application des articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.

75. Tuffy KM, Ahani B, Domachowske JB, Furuno K, Ji H, Madhi SA, et al. Molecular and phenotypic characteristics of respiratory syncytial virus isolates recovered from medically vulnerable children: An exploratory analysis of a phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled trial of nirsevimab (MEDLEY). *Vaccine*. 24 oct 2024;42(24):126276.
76. EMA. Beyfortus - Annexe I Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam; 2023.
77. Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody with an Extended Half-Life, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2017;61(3):e01714-16.
78. Mao X, Hua X, Wu C, Ge X, Zhang J, Wu X, et al. A phase I, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of nirsevimab in healthy Chinese adults. *Clin Transl Sci*. 30 déc 2024;18(1):e70095.
79. Domachowske J, Hamrén UW, Banu I, Baronio R, Basavaraju B, Koen A, et al. Safety and Pharmacokinetics of Nirsevimab in Immunocompromised Children. *Pediatrics*. 11 sept 2024;154(4):e2024066508.
80. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J*. sept 2018;37(9):886-92.
81. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2 mars 2022;386(9):837-46.
82. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. mars 2023;7(3):180-9.
83. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2 mars 2022;386(9):892-4.
84. Wilkins D, Wählby Hamrén U, Chang Y, Clegg LE, Domachowske J, Englund JA, et al. RSV Neutralizing Antibodies Following Nirsevimab and Palivizumab Dosing. *Pediatrics*. 1 oct 2024;154(5):e2024067174.
85. AstraZeneca. 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]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484935); 2023 oct [cité 1 juin 2025]. Report No.: NCT04484935. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484935>
86. Ginsburg AS, Srikantiah P. Respiratory syncytial virus: promising progress against a leading cause of pneumonia. *Lancet Glob Health*. déc 2021;9(12):e1644-5.

87. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 19 avr 2023;388(16):1451-64.
88. Dagan R, Hammitt LL, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in Their Second RSV Season. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 14 janv 2024;13(2):144-7.
89. Sanofi Pasteur, a Sanofi Company. A Phase IIIb Randomized Open-label Study of Nirsevimab (Versus no Intervention) in Preventing Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus in Infants (HARMONIE) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 févr [cité 24 mars 2025]. Report No.: NCT05437510. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437510>
90. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 27 déc 2023;389(26):2425-35.
91. EMA. Abrysvo - Annexe I Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: European Medicine Agency; 2023 août.
92. Patel D, Chawla J, Blavo C. Use of the Abrysvo Vaccine in Pregnancy to Prevent Respiratory Syncytial Virus in Infants: A Review. *Cureus*. 16(8):e68349.
93. Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens*. 19 oct 2023;12(10):1259.
94. Pfizer. A phase 1&2, placebo-controlled, randomized, observer-blind, dose-finding, first-in-human study to describe the safety, tolerability, and immunogenicity of a respiratory syncytial virus (RSV) vaccine in healthy adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 mars [cité 26 mars 2025]. Report No.: NCT03529773. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03529773>
95. Falsey AR, Walsh EE, Scott DA, Gurtman A, Zareba A, Jansen KU, et al. Phase 1/2 Randomized Study of the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in Adults With Concomitant Inactivated Influenza Vaccine. *J Infect Dis*. 21 déc 2021;225(12):2056-66.
96. Walsh EE, Falsey AR, Scott DA, Gurtman A, Zareba AM, Jansen KU, et al. A Randomized Phase 1/2 Study of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine. *J Infect Dis*. 21 déc 2021;225(8):1357-66.
97. Peterson JT, Zareba AM, Fitz-Patrick D, Essink BJ, Scott DA, Swanson KA, et al. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine When Coadministered With a Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine. *J Infect Dis*. 12 oct 2021;225(12):2077-86.
98. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein–Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med*. 27 avr 2022;386(17):1615-26.
99. Schmoele-Thoma B, Zareba AM, Jiang Q, Maddur MS, Danaf R, Mann A, et al. Vaccine Efficacy in Adults in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N Engl J Med*. 22 juin 2022;386(25):2377-86.
100. Pecenka C, Sparrow E, Feikin DR, Srikantiah P, Darko DM, Karikari-Boateng E, et al. Respiratory syncytial virus vaccination and immunoprophylaxis: realising the potential for protection of young children. *The Lancet*. 21 sept 2024;404(10458):1157-70.

101. Pfizer. A phase 3, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of a respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F subunit vaccine in infants born to women vaccinated during pregnancy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 janv [cité 26 mars 2025]. Report No.: NCT04424316. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04424316>
102. Pfizer. A phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of 3 lots of respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F subunit vaccine in healthy adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 mars [cité 26 mars 2025]. Report No.: NCT05096208. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05096208>
103. Pfizer. A phase 3 protocol to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F subunit vaccine in adults at high risk of severe RSV disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 avr [cité 26 mars 2025]. Report No.: NCT05842967. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842967>
104. Davis M, Towner W, DeHaan E, Jiang Q, Li W, Rahman F, et al. Bivalent RSVpreF Vaccine in Adults 18 to <60 Years Old With High-Risk Conditions. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 11 nov 2024;ciae550.
105. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2025 [cité 1 juin 2025]. Demander une autorisation pour un médicament. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/mes-demarches-demander-une-autorisation-pour-un-medicament>
106. ANSM [Internet]. [cité 1 juin 2025]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
107. Un nouveau médicament pour protéger les bébés et les nourrissons contre l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2022 [cité 1 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-protect-babies-and-infants-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>
108. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 12-15 September 2022 | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2022 [cité 1 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-12-15-september-2022>
109. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 January 2024 | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cité 1 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-january-2024>
110. Premier vaccin contre le VRS pour protéger les nourrissons de moins de 6 mois et les personnes âgées | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2023 [cité 1 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-rsv-vaccine-protect-infants-6-months-age-and-older-adults>
111. Abrysvo : EPAR - Public Assessment Report. Amsterdam: European Medicine Agency; 2023 sept p. 151. Report No.: EMA/351226/2023.
112. Abrysvo : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Amsterdam: European Medicine Agency; 2025 avr p. 7.

113. Beyfortus 50 et 100 mg, solution injectable en seringue préremplie. Haute Autorité de Santé; 2023 juill. (Evaluer les technologies de santé).
114. Beyfortus 50 et 100mg, solution injectable en seringue préremplie - Extension d'indication et réévaluation à la demande de la CT. Haute Autorité de Santé; 2023 oct. (Evaluer les technologies de santé).
115. Arrêté du 26 avril 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
116. Bronchiolites et infections respiratoires dues aux virus respiratoires syncytiaux (VRS) [Internet]. 2025 [cité 1 juin 2025]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Bronchiolites-et-infections-respiratoires-dues-aux-virus-respiratoires-syncytiaux-VRS>
117. Beyfortus 50mg, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. Base de données publique des médicaments; 2022 [cité 1 juin 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62438151#>
118. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 mai 2025]. Vaccination maternelle contre le VRS : une nouvelle possibilité pour protéger le nouveau-né. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3522378/fr/vaccination-maternelle-contre-le-vrs-une-nouvelle-possibilite-pour-protger-le-nouveau-ne
119. Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable. Haute Autorité de Santé; 2024 juill p. 21. (Evaluer les technologies de santé).
120. HERNIE-VITIC A. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. 6 juin 2024;
121. Arrêté du 13 août 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
122. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 1 juin 2025]. ABRYSSVO pdre/solv p sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/abrysvo-pdre-solv-p-sol-inj-248001.html>
123. Ministère de la Santé et de la Prévention. Le ministre de la Santé et de la Prévention, Aurélien Rousseau, salue l'avis favorable de la Haute Autorité de Santé à la prise en charge d'un nouveau traitement préventif contre la bronchiolite.
124. Housseyni H. Campagne de prévention des bronchiolites à VRS 2023 : Modalités de transmission des prestations liées à l'utilisation de la spécialité pharmaceutique BEYFORTUS® (nirsévimab). 2023.
125. Stratégie de prévention des bronchiolites à VRS des nourrissons : Avis du conseil national des professionnels de pédiatrie (CNPP) et de la Société Française de Néonatalogie. Nantes; 2023 août.
126. Emery G. DGS-Urgent n°2023_14 : Prévention médicamenteuse des bronchiolites à VRS à partir de septembre. DGS-Urgent n°2023_14.
127. Bruel D, Pajeot C, Jury E. Note d'information interministérielle n°DGOS/PF2/DGS/PP2/DSS/1C/2023/147. 2023.

128. Réponses Rapides : Nirsévimab (Beyfortus[®]) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons.
129. Décret n° 2023-878 du 14 septembre 2023 modifiant la liste des classes thérapeutiques ou médicaments autorisés aux sages-femmes pour leur usage professionnel ou leur prescription auprès des nouveau-nés figurant dans le tableau II de l'annexe 41-4 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048074498>
130. Sentuary CO de, Testard C, Lagrée M, Leroy M, Gasnier L, Enes-Dias A, et al. Acceptance and safety of the RSV-preventive treatment of newborns with nirsevimab in the maternity department: a prospective longitudinal cohort study in France. eClinicalMedicine [Internet]. 1 janv 2025 [cité 26 mars 2025];79. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(24\)00565-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(24)00565-0/fulltext)
131. Emery G. Reply DGS-Urgent n°2023_16 : Précision sur les commandes pour le médicament Beyfortus[®](nirsévimab). Reply DGS-Urgent n°2023_16 sept 15, 2023.
132. Emery G. DGS-Urgent n°2023_16 : Ouverture des commandes pour le médicament Beyfortus[®] (nirsévimab). DGS-Urgent n°2023_16.
133. Scola M. Commande et facturation de Beyfortus[®] : mode d'emploi [Internet]. Fédération des Pharmaciens de France. 2023 [cité 21 avr 2025]. Disponible sur: <http://www.fspf.fr/commande-et-facturation-de-beyfortus-mode-demploi/>
134. Le Conseil National Professionnel de Pédiatrie (CNPP), La Société Française de Pédiatrie (SFP), Les Assises de la Pédiatrie et de la Santé de l'Enfant, Le réseau des maternités de la Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité, (FFRSP), Le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), et al. Communiqué des sociétés et groupes de pédiatrie. Paris; 2023 oct.
135. Nombre de naissances en 2023 – Les naissances par mois en 2021, 2022 et 2023 | Insee [Internet]. [cité 9 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7707986?sommaire=5348638>
136. Emery G. DGS-Urgent n°2023_19 : Beyfortus[®](nirsévimab) : priorisation temporaire des patients à immuniser. DGS-Urgent n°2023_19 sept 26, 2023.
137. DGS-Urgent n°2023_20 : Suspension temporaire des délivrances de Beyfortus 100 mg (nirsévimab). DGS-URGENT N°2023-20 sept 29, 2023.
138. Daudé M. MARS n°2023_21 : Beyfortus[®](nirsevimab): mise à disposition des doses additionnelles de Beyfortus[®] 50mg et 100mg. MARS n°2023_21 déc 1, 2023 p. 2.
139. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes - Résultat de la consultation publique. Haute Autorité de Santé; 2024 juin p. 13. (Rapport).
140. Bernard-Stoecklin S, Campèse C, Coignard B, Fouillet A, Hanguéhard R, Jourdain F, et al. Edition nationale. Semaine 05 (27 janvier au 2 février 2025). Santé Publique Fr. 5 févr 2025;24.
141. Emery G. DGS-Urgent n°2024_10 : Campagne d'immunisation des nouveau-nés et nourrissons contre les infections à VRS pour la saison 2024-2025. DGS-Urgent n°2024_10 juill 3, 2024 p. 2.

142. Emery G. DGS-Urgent n°2024_13 : Thérapeutiques disponibles pour la prochaine campagne d'immunisation des nouveau-nés et nourrissons contre les infections à VRS. DGS-Urgent n°2024_13 août 27, 2024 p. 2.
143. Emery G. DGS-Urgent n°2025_03 : Fin de la campagne d'immunisation des nouveau-nés et nourrissons contre le VRS. DGS-Urgent n°2025_03.
144. Emery G. DGS-Urgent n°2024_18 : Modalités de mise en oeuvre de la campagne d'immunisation des nouveau-nés contre les infections à VRS. DGS-Urgent n°2024_18 oct 3, 2024 p. 2.
145. Arrêté du 13 août 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
146. Bronchiolite - Comment protéger votre futur bébé d'une forme grave ? Haute Autorité de Santé; 2024.
147. Bulletin officiel Santé - Protection sociale - Solidarité n° 2024/13 du 17 juin 2024.
148. Boutin S, Bertrand M, Cohen JF, Zureik M, Chalumeau M, Jabagi MJ. Sociodemographic Characteristics of Infants Receiving Nirsevimab. JAMA Netw Open. 9 avr 2025;8(4):e254341.
149. Utilisation du vaccin Abrysvo® chez les femmes enceintes [Internet]. EPI-PHARE. 2025 [cité 21 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-abrysvo-femmes-enceintes/>
150. CDC. RSVVaxView. 2025 [cité 23 mai 2025]. 2023-24 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccination Coverage, Pregnant Women. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/rsvvaxview/dashboard/2023-24-pregnant-persons-coverage.html>
151. Razzaghi H, Garacci E, Kahn KE, Lindley MC, Jones JM, Stokley S, et al. Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Receipt of Respiratory Syncytial Virus Antibody (Nirsevimab) by Infants Aged <8 Months — United States, April 2024. Morb Mortal Wkly Rep. 26 sept 2024;73(38):837-43.
152. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 26 mai 2025]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/17/2023_17_3.html
153. Lantigua-Martinez M, Goldberger C, Vertichio R, Kim J, Heo HJ, Roman AS. Respiratory Syncytial Virus Vaccination in Pregnancy and Social Determinants of Health. Am J Perinatol [Internet]. 22 avr 2025 [cité 26 mai 2025]; Disponible sur: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2568-8489>
154. Son M, Riley LE, Staniczenko AP, Cron J, Yen S, Thomas C, et al. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. JAMA Netw Open. 1 juill 2024;7(7):e2419268.
155. René-Goudon de Lalande de l'Héraudière J. Retour d'expérience de la campagne d'immunisation des nouveau-nés par Beyfortus® et préparation de la campagne 2024/2025. Université Paris Saclay; 2024 juill. (Master 2 Méthologie des interventions en Santé Publique).
156. Paulson S, Munro APS, Cathie K, Bedford H, Jones CE. Protecting Against Respiratory Syncytial Virus: An Online Questionnaire Study Exploring UK Parents' Acceptability of Vaccination in

Pregnancy or Monoclonal Antibody Administration for Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1 févr 2025;44(2S):S158-61.

157. McClymont E, Wong JMH, Forward L, Blitz S, Barrett J, Bogler T, et al. Acceptance and preference between respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and infant monoclonal antibody among pregnant and postpartum persons in Canada. *Vaccine*. 19 mars 2025;50:126818.
158. Wang B, Lassi Z, Andraweera P, Chen G, Ong JJ, McMillian M, et al. Pregnant women's choices for preventing respiratory syncytial virus (RSV). *Vaccine*. 27 févr 2025;48(126786):7.
159. Hartevelde LM, van Leeuwen LM, Euser SM, Smit LJ, Vollebregt KC, Bogaert D, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) prevention: Perception and willingness of expectant parents in the Netherlands. *Vaccine*. 12 janv 2025;44:126541.
160. Blauvelt CA, Zeme M, Natarajan A, Epstein A, Roh ME, Morales A, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccine and Nirsevimab Uptake Among Pregnant People and Their Neonates. *JAMA Netw Open*. 19 févr 2025;8(2):e2460735.
161. Jabagi MJ, Cohen J, Bertrand M, Chalumeau M, Zureik M. Nirsevimab Effectiveness at Preventing RSV-Related Hospitalization in Infants. *NEJM Evid*. 25 févr 2025;4(3):EVIDoA2400275.
162. Marouk A, Verrat B, Pontais I, Cojocar D, Chappuy H, Craiu I, et al. Effectiveness of nirsevimab in reducing hospitalizations in emergency departments due to bronchiolitis among infants under 3 months: a retrospective study. *Eur J Pediatr*. 5 mars 2025;184(3):229.
163. Lassoued Y, Levy C, Werner A, Assad Z, Bechet S, Frandji B, et al. Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. *Lancet Reg Health Eur*. sept 2024;44:101007.
164. Carbajal R, Boelle PY, Pham A, Chazette Y, Schellenberger M, Weil C, et al. Real-world effectiveness of nirsevimab immunisation against bronchiolitis in infants: a case-control study in Paris, France. *Lancet Child Adolesc Health*. 1 oct 2024;8(10):730-9.
165. Chauvel C, Horvat C, Javouhey E, Gillet Y, Hassenboehler J, Chakra CNA, et al. Changes in Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalisations Epidemiology After Nirsevimab Introduction in Lyon, France. *Influenza Other Respir Viruses*. 19 déc 2024;18(12):e70054.
166. Brault A, Pontais I, Enouf V, Debeuret C, Bloch E, Paireau J, et al. Effect of nirsevimab on hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France, 2023–24: a modelling study. *Lancet Child Adolesc Health*. 1 oct 2024;8(10):721-9.
167. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 1 août 2024;24(8):817-28.
168. Fourgeaud J, Toubiana J, Chappuy H, Delacourt C, Moulin F, Parize P, et al. Impact of public health measures on the post-COVID-19 respiratory syncytial virus epidemics in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(11):2389-95.

169. Touati S, Debs A, Morin L, Jule L, Claude C, Tissieres P. Nirsevimab prophylaxis on pediatric intensive care hospitalization for severe acute bronchiolitis: a clinical and economic analysis. *Ann Intensive Care*. 26 avr 2025;15:56.
170. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Health - Am*. 9 nov 2023;28:100629.
171. Mandelbrot L, Elefant E, Shenfield F, Begue P, Buisson Y. Vaccination des femmes enceintes : répondre aux enjeux actuels. Académie Nationale de Médecine;

Annexe 1



La bronchiolite, je l'évite

6 gestes simples pour éviter de la transmettre aux enfants

 <p>Se laver les mains avant et après chaque change, tétée, repas ou câlin.</p>	 <p>Éviter d'emmener son enfant dans les endroits publics confinés.</p>
 <p>Aérer régulièrement l'ensemble du logement.</p>	 <p>Ne pas partager ses biberons, sucettes ou couverts non lavés.</p>
 <p>Porter un masque en cas de rhume, toux ou fièvre.</p>	 <p>Ne pas fumer à côté des bébés et des enfants.</p>

Des traitements préventifs existent, parlez-en à votre médecin

En cas de symptômes, je contacte d'abord mon médecin.
S'il n'est pas disponible, j'appelle le 15 avant d'aller aux urgences.

Plus d'informations sur www.santé.gouv.fr/bronchiolite

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2025/2026

Nom : RENÉ--GOUDON DE LALANDE DE L'HÉRAUDIÈRE

Prénom : Joséphine

Titre de la thèse : « La bronchiolite à VRS chez le nourrisson et le nouveau-né : les nouvelles stratégies préventives et leur impact sur notre système de santé »

Mots-clés : bronchiolite, virus respiratoire syncytial, nirsévimab, RSVpréF, santé publique

Résumé

Face à la forte incidence de la bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et nourrissons, ce travail analyse les nouvelles stratégies préventives et leurs répercussions sur le système de santé français. L'étude retrace les dynamiques épidémiologiques récentes, avant d'examiner l'impact des innovations que sont le nirsévimab et la vaccination maternelle RSVpréF. Leur déploiement progressif lors des saisons 2023-2024 et 2024-2025 s'accompagne d'une diminution marquée des formes graves et des hospitalisations, traduisant une efficacité réelle en population. L'adhésion des patients et des femmes enceintes, les modalités d'organisation sur le terrain et les facteurs d'hésitation sont étudiés pour comprendre les leviers d'acceptabilité de ces médicaments. Au-delà de la prévention individuelle, ces stratégies dessinent une nouvelle approche collective de la protection du nourrisson, susceptible d'alléger durablement la charge épidémiologique et économique liée au VRS.

Membres du jury :

Président : GOFFARD Anne, Professeur des universités-praticien hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : GABET Stephan, Maître de conférence en santé publique, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : KHAFAB Etienne, Docteur en Pharmacie, ARS Île-de-France