

Webinaire régional Bretagne sur la prévention des bronchiolites à VRS

20 septembre 2023

Dr Pierrick CROS



Inspiré de ARS IDF , Dr HAAS et du Pr Cohen pour l'AFPA



Campagne de prévention de la bronchiolite

Les enjeux

- Impact des épidémies hivernales – tension du système de santé
- Protection des plus vulnérables

Deux piliers:

- Les mesures barrières

- Les professionnels connaissent bien les gestes barrières
- Des supports seront de nouveaux diffusés

- Un nouveau traitement préventif

- Non obligatoire : libre choix de familles
- Pour cette saison: pour les enfants nés depuis le 6 février 2023
- Circuit d'accès au Beyfortus[®] spécifique en 2023 car volume négocié par l'Etat

Epidémiologie de la bronchiolite

DROIT

dans le lit

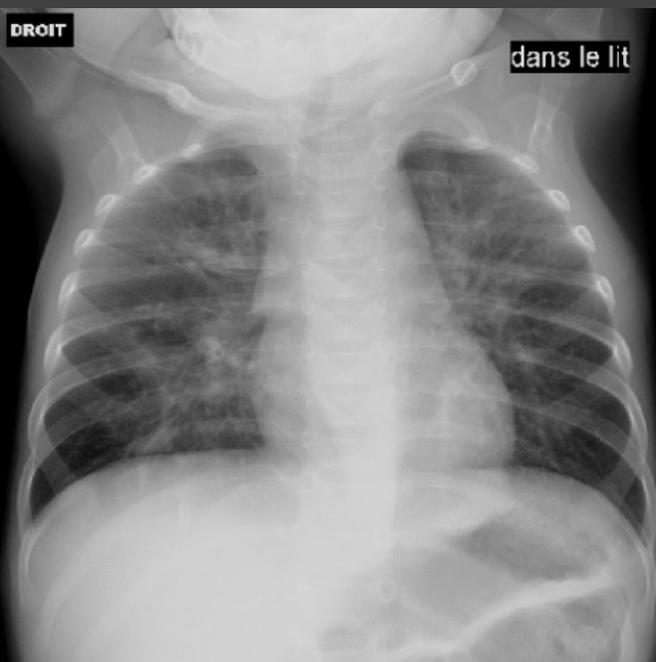


Figure 1 – Radiographie pulmonaire d'un nourrisson admis pour bronchiolite aiguë. Distension thoracique diffuse et opacités péribronchiques marquées (Thèse N. Traimond 1986).
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01381313/document>

« Bronchiolite »

- Syndrome
- VRS (Virus Respiratoire Syncytial) impliqué dans la majorité des cas, mais pas tous (50-75%)

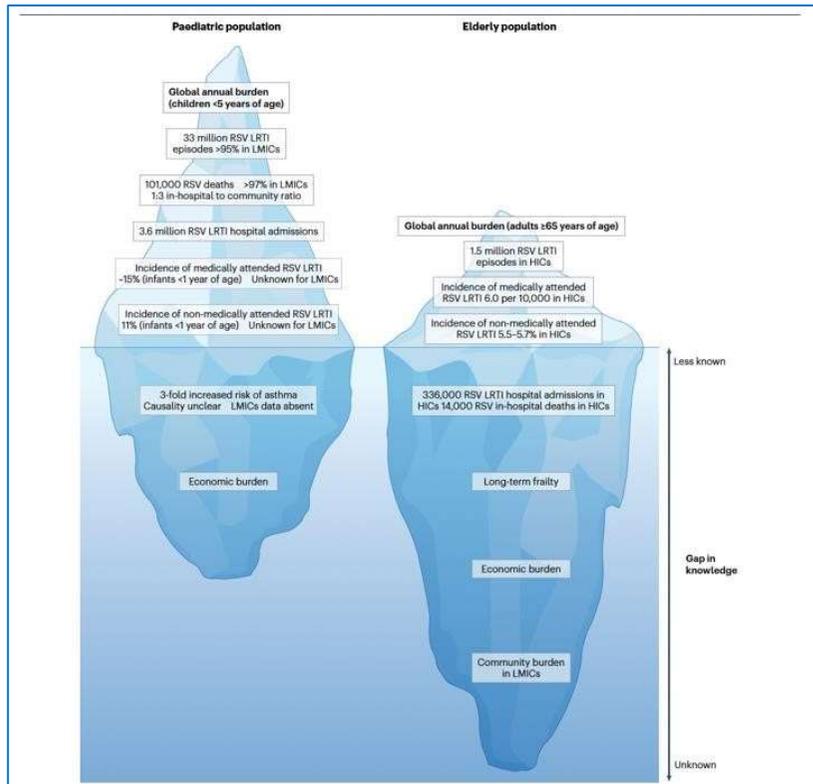
Surveillance SpF

- Surveillée chez les < 2ans
- Passage aux **Urgences** (Oscour® - SurSaUD®)
- Données de **médecine de ville** (SOS Médecins France - SurSaUD®)
- **Appels pour kiné** reçus le week-end (Réseau bronchiolite Île-de-France)
- Données **virologiques** : prélèvements hospitaliers positifs pour le VRS (RENAL : réseau national de laboratoires hospitaliers et Centre National de Référence Virus des infections respiratoires)
- Au niveau national: Réseau Sentinelles
- « pré-épidémie », « épidémie »: évaluation par épidémiologistes
- Bulletins hebdomadaires de surveillance épidémiologique

Poids du VRS

- Lourd...1^{er} pathogène en pédiatrie
- Virus ubiquitaire :
 - > 95% des individus vont faire leur première infection à VRS avant 2 ans
 - > 95 % des individus vont faire plusieurs infections à VRS
 - Les formes les plus graves
 - Nouveau-nés et petits nourrissons
 - Sujets âgés
- Meilleur **marqueur** de la survenue de **l'épidémie** de VRS :
La bronchiolite du petit nourrisson

Le VRS



- 1^{ère} erreur : penser que le VRS donne des pathologies graves uniquement chez l'enfant
- 2^{ème} erreur : confondre bronchiolite et VRS
 - Sur l'année, chez l'enfant de moins de 2 ans > 50 % des bronchiolites ne sont pas dues au VRS
 - Le VRS
 - Est la première cause de Pneumopathie chez le jeune enfant (souvent en association avec du pneumocoque)
 - Est la première cause d'otite (souvent en association avec du pneumocoque)
 - Donne des syndromes grippaux
 - Des infections respiratoires non spécifiques
 - Rôle dans l'asthme « futur » ?

Le(s) VRS et son immunité

- Virus à ARN simple brin, polarité négative, 10 gènes
- 2 sous-types
 - VRS A
 - VRS B
- De multiples génotypes
 - VRS A : 9
 - VRS B : 32
- + des mutations



- **Immunité peu durable**
- Réinfections fréquentes (formes moins graves)
- Les épidémies se déclenchent quand les taux d'Ac diminuent en population générale
- Des taux d'Ac chez les mères (sang du cordon) bas sont prédictifs
 - Du déclenchement de l'épidémie de bronchiolites chez les petits nourrissons
 - De la gravité

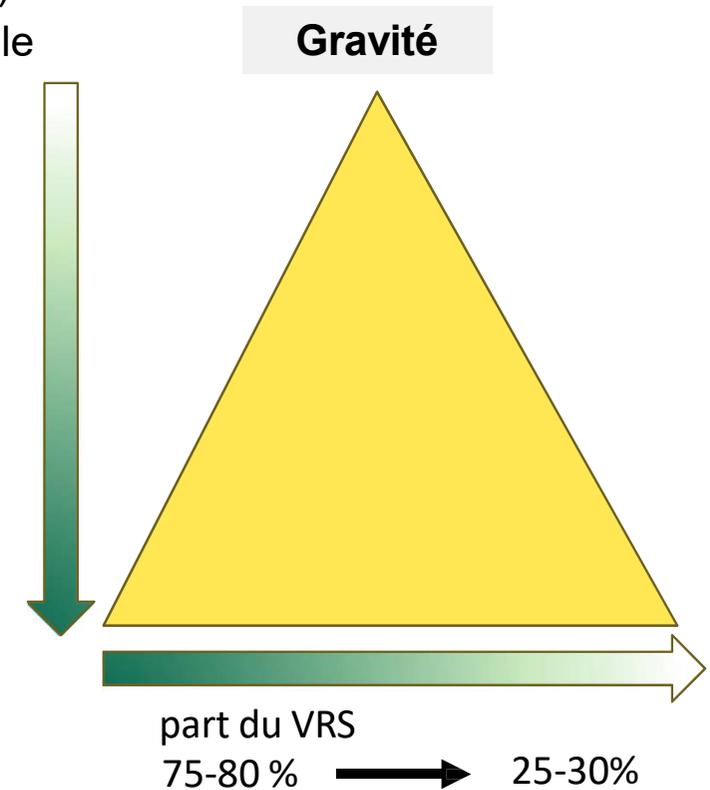
Bronchiolite

■ Définitions variables

- 1^{er} (et 2^{ème} ?) épisode de bronchite dyspnéisante avant 2 ans (1 an)
- Cliniquement si les formes typiques (fréquentes) tout le monde fera le même diagnostic
- Non rarement, des diagnostics différents peuvent être portés par ≠ cliniciens
 - Pas de sibilants
 - Pas de DR...

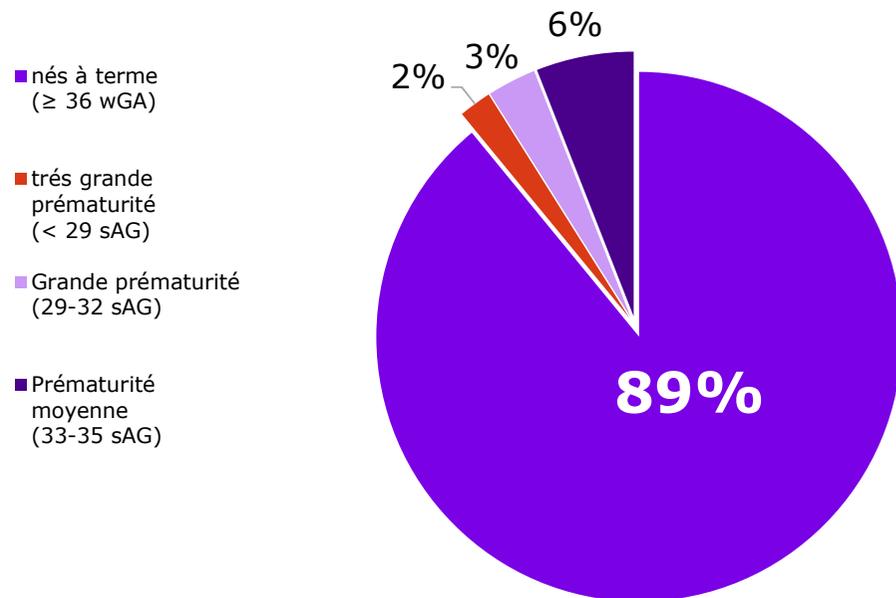
■ La part du VRS varie dans les bronchiolites en fonction

- De l'âge (<6 mois)
- Saison
- Nb d'épisodes (1^{er} plus que)
- Antécédents personnels d'atopie ou familiaux d'asthme



Qui sont les enfants hospitalisés?

Hospitalisations associées au VRS, par âge gestationnel¹



Parmi les hospitalisations associées au VRS :

- **89 %** sont des enfants nés à terme
- **87 %** sont des enfants par ailleurs en bonne santé nés à terme
 - 3 % présentaient une malformation cardiaque congénitale,
 - 1,2 % avaient une dysplasie bronchopulmonaire,
 - 0,4 % avaient une trisomie 21
 - < 0,1 % souffraient de fibrose kystique avec des manifestations pulmonaires

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

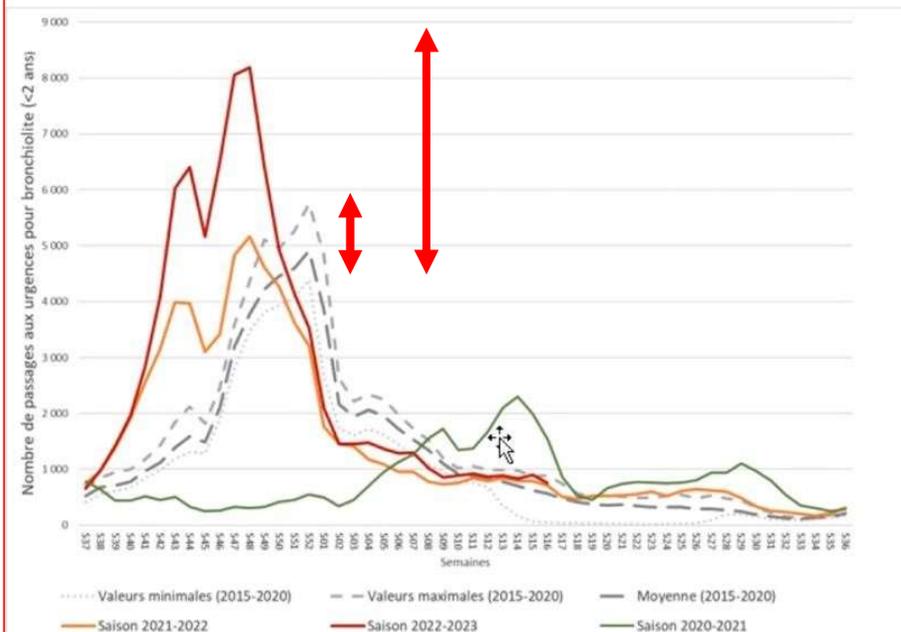
*J210 (bronchiolite aiguë due au VRS), J219 (bronchite aiguë non précisée), I21 (pneumopathie due au VRS), I205 (bronchite due au VRS), I45 (asthme), R062 (sifflement)

Source des données : PMSI, 2010-2018. Population ≤ 5 ans. Code ICD : I210, I219, I45, I21, I205, R062. Saison VRS : Octobre – Mars.

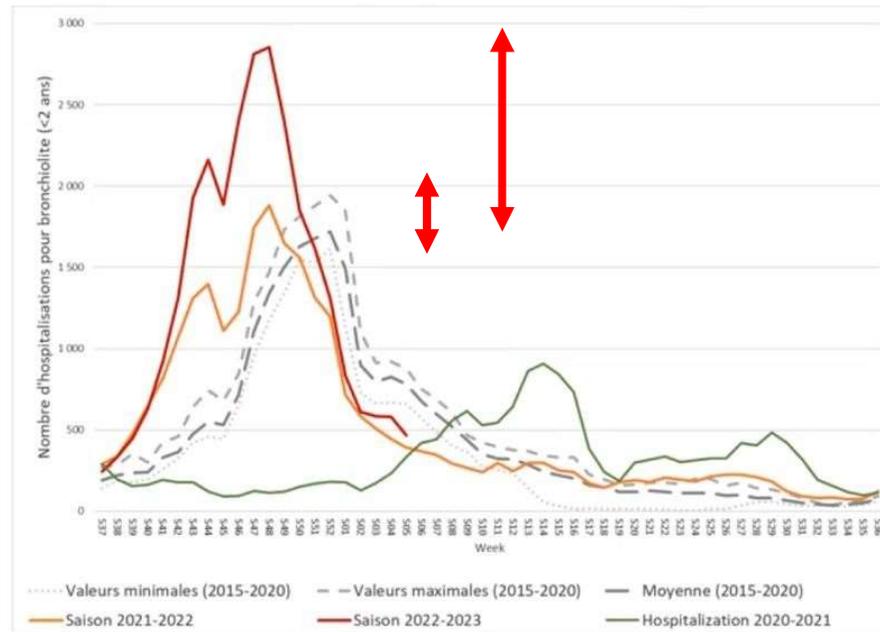
1, Demont C. et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infectious Diseases* 2021; 21:730 (Étude bronchiopic)

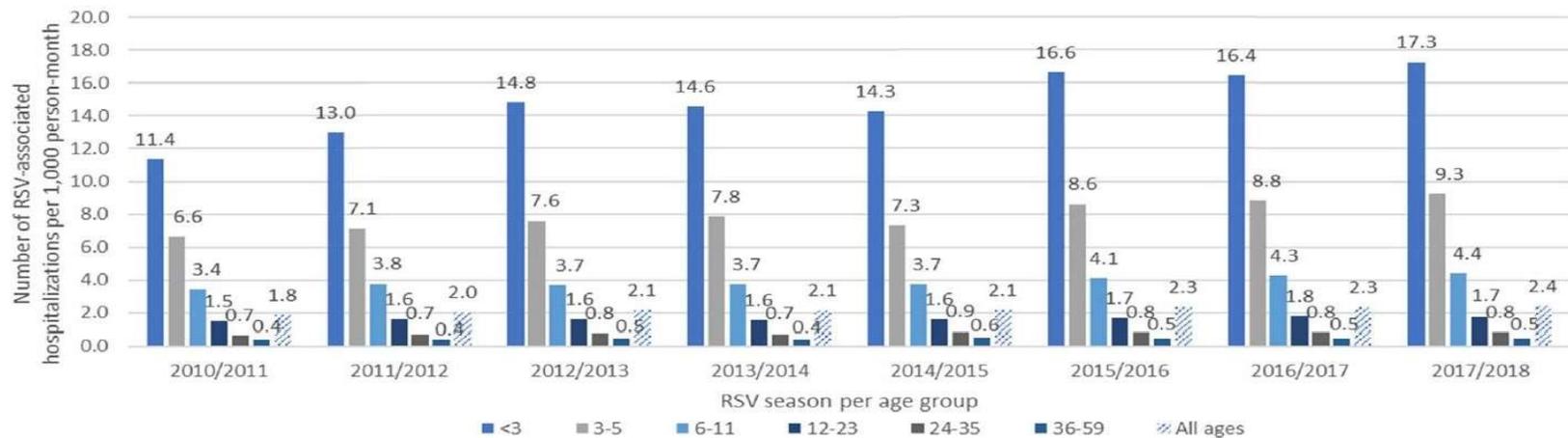
Données Bronchiolite, Oscour (saisons 2020-2023), comparaison aux saisons précédant l'émergence du SARS-CoV-2 (2015-2020) prises en référence (établissements constants).

Admissions aux urgences

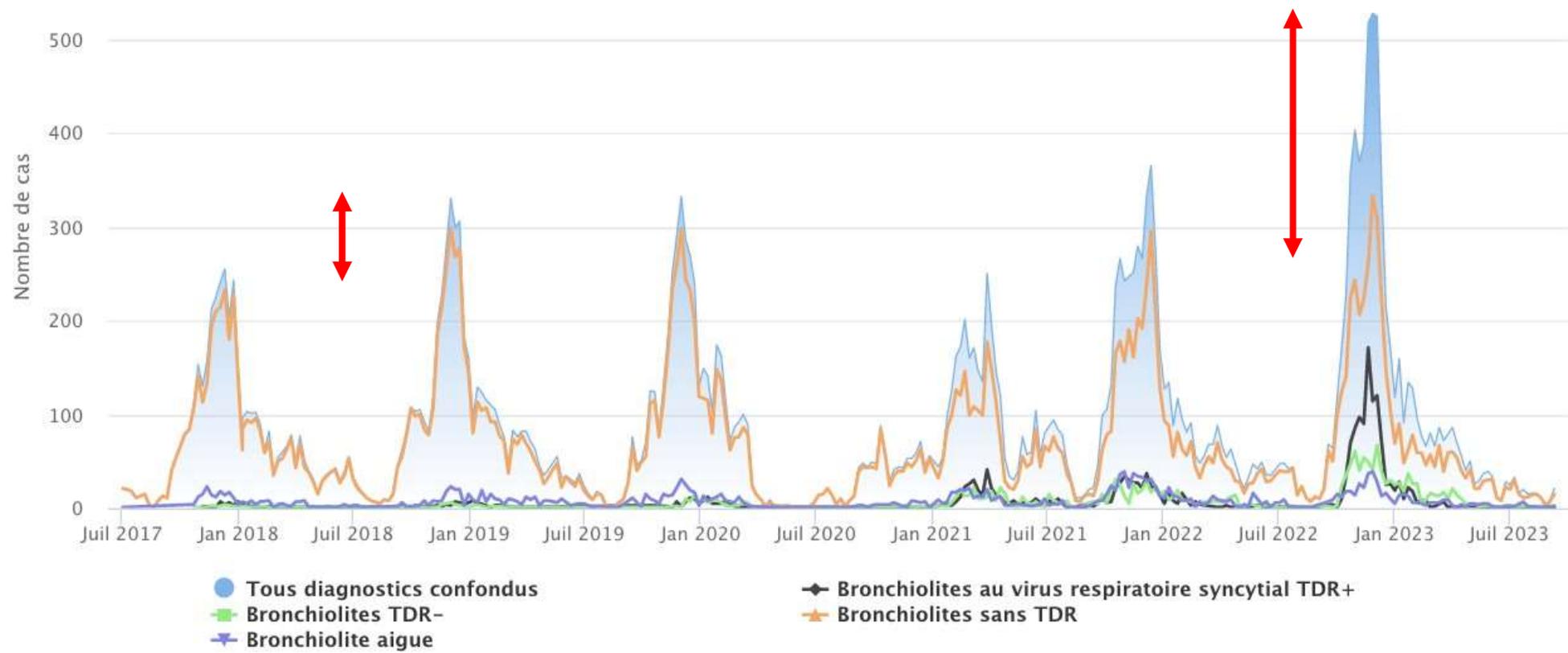


Hospitalisations après passage aux urgences





RSV season/ N	All ages	< 3	3-5	6-11	12-23	24-35	36-59
2010/2011	43,715	13,691	8146	8098	7026	3105	3649
2011/2012	47,973	15,351	8665	8888	7730	3482	3857
2012/2013	50,949	17,515	9191	8562	7576	3658	4447
2013/2014	50,373	17,280	9476	8551	7418	3471	4177
2014/2015	50,728	16,572	8735	8604	7472	4071	5274
2015/2016	54,585	18,873	10,071	9236	7918	3837	4650
2016/2017	54,086	18,102	10,127	9397	8109	3877	4474
2017/2018	54,616	18,734	10,458	9492	7752	3703	4477
Mean annual number	50,878	17,015	9359	8854	7625	3651	4376



- **Pandémie de Covid-19**

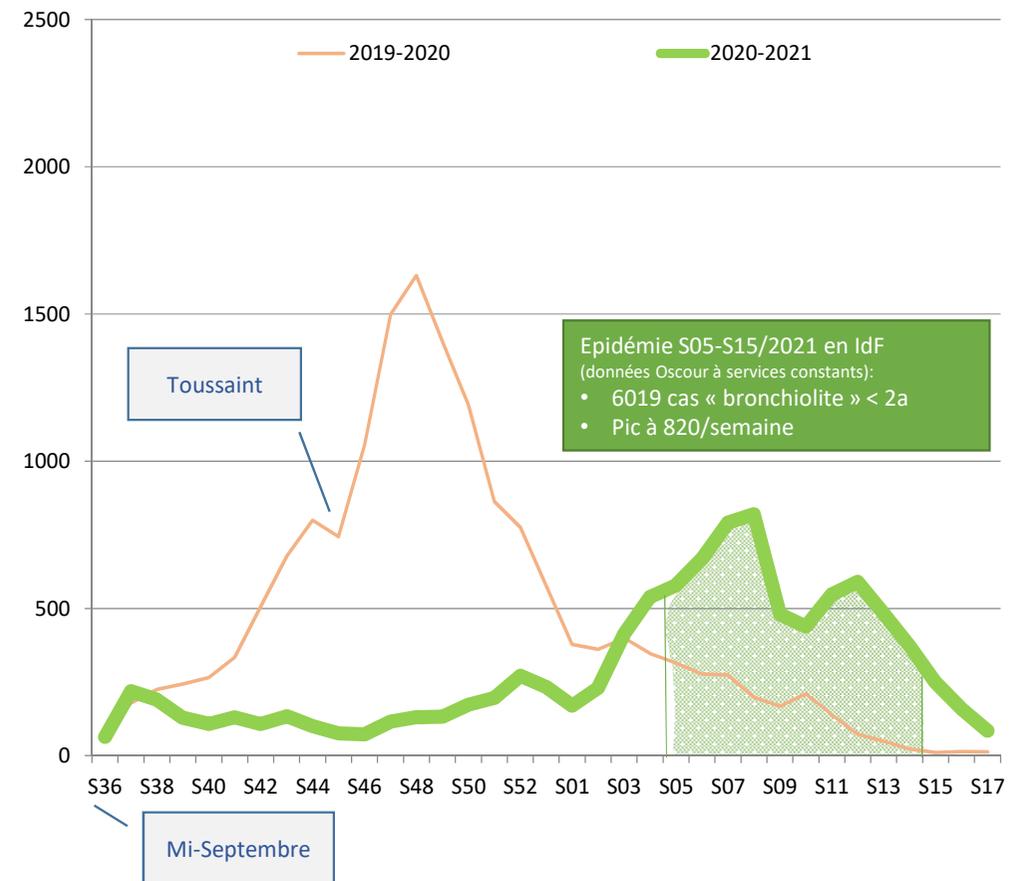
- Emergence Février-Mars 2020
- Confinement 13/03 -> Mai 2020
- Puis renforcement des mesures préventives:
 - Hygiène des mains +++
 - Port du masque
 - Distanciation

- **« Expérience naturelle »**

- **Constat hiver 2020-2021:**

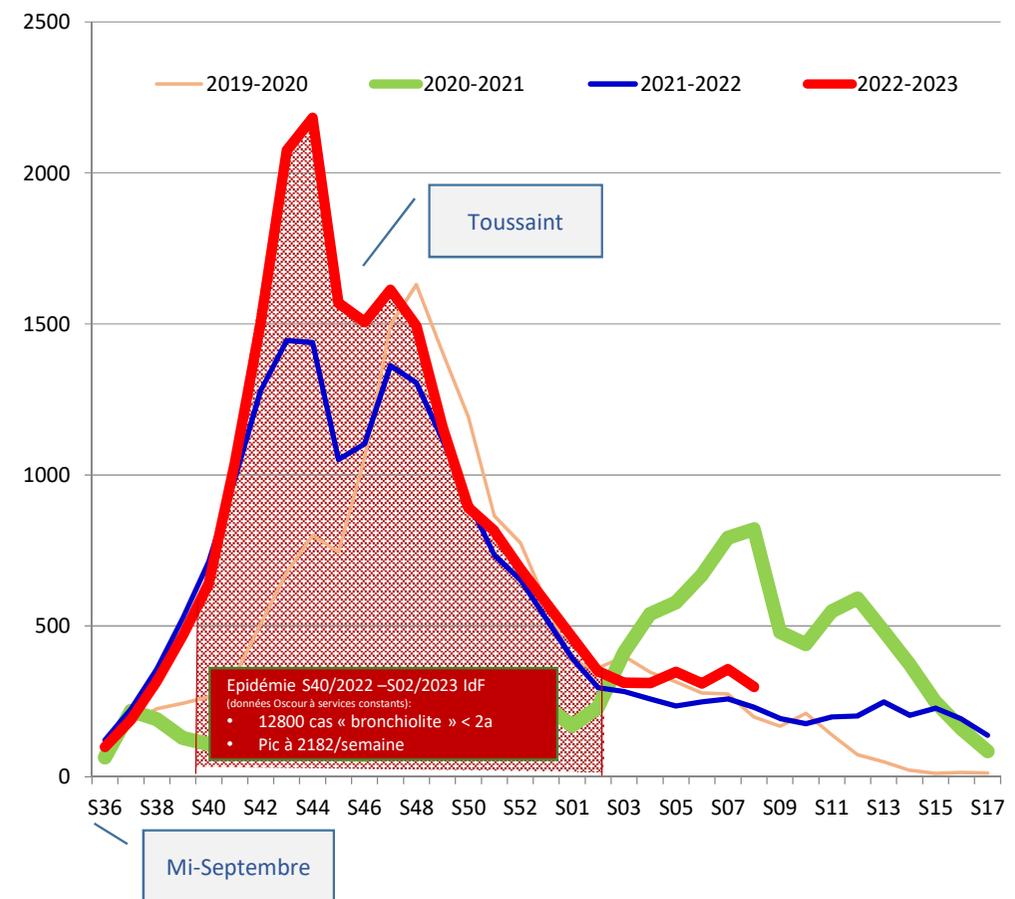
- Epidémie tardive, de faible ampleur, durée 11 semaines en IdF (S05/2021-S15/2021)
- Oscour[®] (à services constants): 6 019 cas <2 a pour cette période, pic à 820/semaine
- Observé également dans d'autres pays

Nombre de passages aux urgences pour bronchiolite, enfants de moins de 2 ans, SAU, à services constants, au 26/02/2023, IdF



- Débatu ++: « Immunité de cohorte faible »?
- « Dette d'exposition » ?
(on n'est pas forcément obligé d'être exposé)
- Impact +++ de la bronchiolite
 - S40/2022-S02/2023 (14 semaines)
 - Pic en S44 (1^e semaine Novembre)
 - Comparable à l'épidémie de 2018
 - Oscour® (à services constants): 12 800 cas <2 a pour cette période; pic à 2182/semaine
 - « Couplé à:
 - Grippe (impact décrit chez les 0-2 ans)
 - Covid-19 (peu d'impact chez les enfants <2 ans)
 - Observé également dans d'autres pays
 - Majoré par:
 - Gastroentérite (niveau moyen)
 - Offre de soins, notamment en pédiatrie
 - Congés bien mérités
 - Surtout: Tensions structurelles, modifs de pratiques

Nombre de passages aux urgences pour bronchiolite, enfants de moins de 2 ans, SAU, à services constants, au 26/02/2023, IdF



Gestes barrières pour la prévention des bronchiolites

• gestes simples  limiter la circulation du virus

- Limiter les visites au cercle proches et non malades
- Eviter le passage de bras en bras, pas de bisous
- Se laver les mains avant et après le contact avec le bébé
- Laver régulièrement les jouets et doudous
- Avant l'âge de trois mois, éviter au maximum
 - les réunions de famille
 - Les lieux très fréquentés et clos (supermarchés, restaurants, transports en commun)
 - L'entrée en collectivité
- Aérer quotidiennement au moins 10 mn le lieu de vie de l'enfant, en particulier la chambre où il dort
- Ne pas fumer à l'intérieur du domicile ni près de l'enfant
- En cas de rhume: porter soi-même un masque, et le faire porter aux visiteurs en présence du nourrisson

À QUEL MOMENT FAUT-IL S'INQUIÉTER ?

Si votre enfant est gêné pour respirer ou s'il a des difficultés pour manger ou têter, consultez rapidement votre médecin habituel.

Il examinera votre enfant à la recherche de signes de gravité et prescrira les soins nécessaires. Dans certains cas, des séances de kinésithérapie respiratoire pourront être prescrites.

il est préférable de contacter rapidement le 15 si l'enfant se trouve dans un des cas suivants :

- ▶ Il est âgé de moins de six semaines.
- ▶ Il s'agit d'un ancien prématuré âgé de moins de trois mois.
- ▶ Il a déjà une maladie respiratoire ou cardiaque identifiée.
- ▶ Il boit moins de la moitié de ses biberons à trois repas consécutifs.
- ▶ Il vomit systématiquement.
- ▶ Il dort en permanence, ou au contraire, pleure de manière inhabituelle et ne peut s'endormir.

L'hospitalisation est très rarement nécessaire.

QUELS SONT LES BONS GESTES SI L'ENFANT EST MALADE ?

- ▶ Suivre les soins et les traitements prescrits par le médecin.
- ▶ Lui nettoyer le nez au moins 6 fois par jour avec du sérum physiologique, en particulier avant de lui donner à boire ou à manger.
- ▶ Lui donner régulièrement de l'eau à boire pour éviter la déshydratation.
- ▶ Fractionner ses repas (lui donner à manger plus souvent et en plus petites quantités).
- ▶ Bien aérer toutes les pièces du logement (particulièrement la pièce où il dort).
- ▶ Ne pas trop le couvrir.
- ▶ Continuer à le coucher sur le dos à plat.
- ▶ Ne jamais fumer près de lui.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.



Webinaire régional sur la prévention des bronchiolites à VRS

06/09/2023

VOTRE ENFANT ET LA BRONCHIOLITE



ANIMAL - KOLLE, P. 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200

LA BRONCHIOLITE QU'EST-CE QUE C'EST ?

La bronchiolite est une maladie respiratoire très fréquente chez les nourrissons et les enfants de moins de deux ans. Elle est due le plus souvent à un virus appelé Virus Respiratoire Syncytial (VRS) qui touche les petites bronches.

- ▶ La bronchiolite débute par un simple rhume (nez bouché ou qui coule) et l'enfant tousse un peu. Puis, la toux est plus fréquente, la respiration peut devenir sifflante.
- ▶ L'enfant peut être gêné pour respirer et avoir du mal à manger et à dormir. Il peut avoir de la fièvre.
- ▶ Dans la majorité des cas, la bronchiolite guérit spontanément au bout de 5 à 10 jours mais la toux peut persister pendant 2 à 4 semaines.



Bronches
Bronchioles

Les épidémies de bronchiolite débutent généralement au cours du mois d'octobre et se terminent courant janvier.

COMMENT LE VIRUS SE TRANSMET-IL ?

La bronchiolite est une maladie très contagieuse.

Les adultes et les grands enfants qui sont porteurs du virus respiratoire syncytial n'ont habituellement aucun signe ou ont un simple rhume. Ainsi, beaucoup de personnes transportent le virus et sont contagieuses sans le savoir.

- ▶ **Le virus se transmet facilement** d'une personne à une autre par la salive, la toux et les éternuements.
- ▶ **Le virus peut rester sur les mains et les objets** (comme sur les jouets, les tétines, les "doudous").

COMMENT DIMINUER LE RISQUE DE BRONCHIOLITE ?



En se lavant les mains pendant 30 secondes, avec de l'eau et du savon avant et après un change et avant tétée, câlins, biberon, repas, etc. ou en utilisant une solution hydroalcoolique s'il n'est pas possible de se laver les mains.



En évitant, quand cela est possible, d'emmener son enfant dans les endroits publics confinés (transports en commun, centres commerciaux, etc.) où il risquerait d'être en contact avec des personnes enrhumées.



En ne partageant pas les biberons, sucettes ou couverts non lavés.



En lavant régulièrement jouets et "doudous".



En ouvrant les fenêtres de la pièce où il dort au moins 10 minutes par jour pour aérer.



En ne fumant pas à côté des bébés et des enfants.

ET EN PLUS, LORSQU'ON EST SOI-MÊME ENRHUMÉ :



Se couvrir la bouche, quand on tousse ou éternue, avec le coude ou la manche.



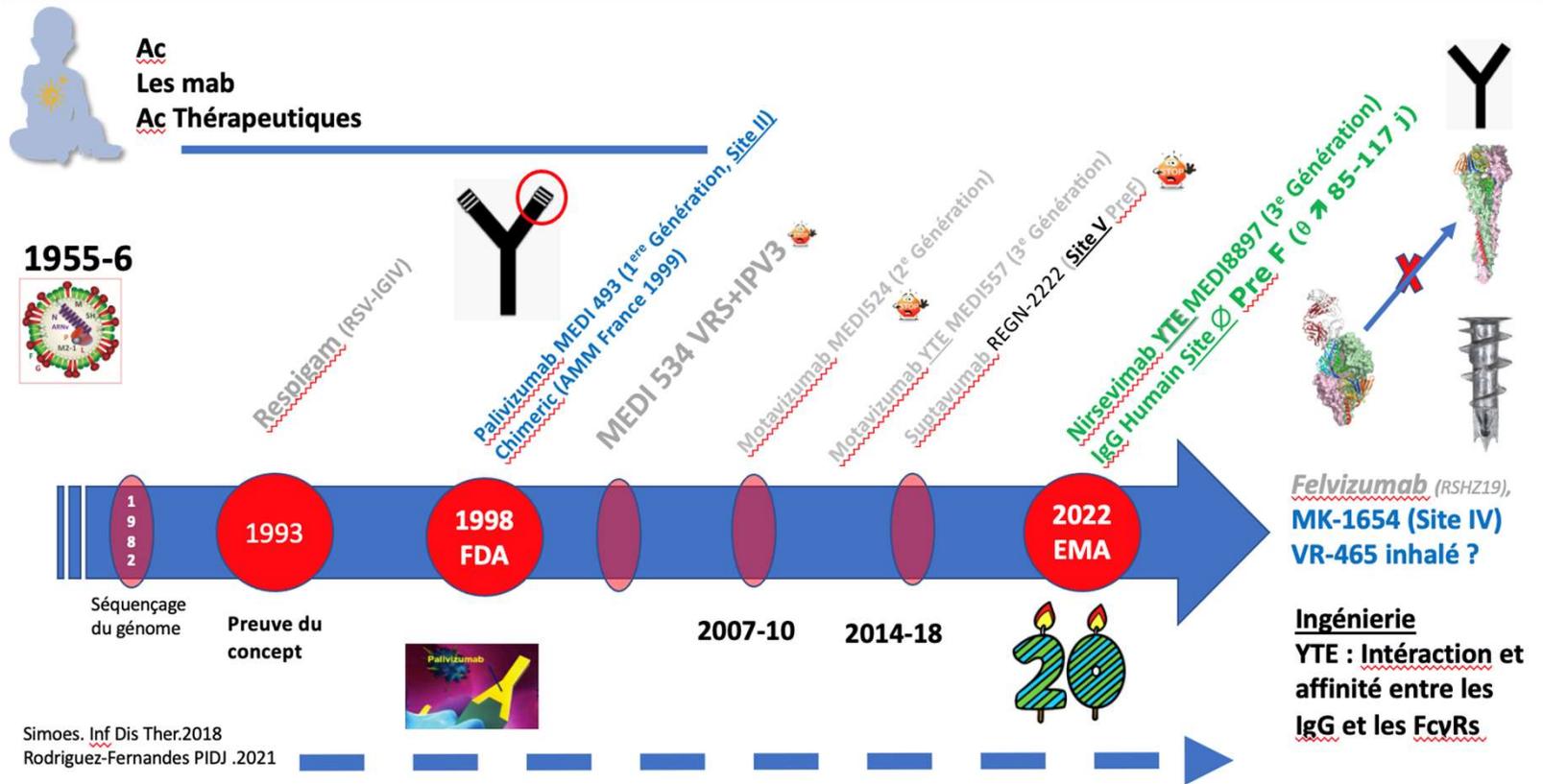
Porter un masque (en vente en pharmacie) quand on s'occupe de son bébé.



Éviter d'embrasser le bébé sur le visage et sur les mains.

**Prévention des bronchiolites à
VRS de nourrissons par anticorps
monoclonal**

Les anticorps anti VRS



Nirsevimab (Beyfortus®)



Protection contre le VRS

- Ac monoclonal qui se lie aux sous-unités F1 et F2 de la protéine de fusion du VRS en **conformation pré-fusion, ce qui la verrouille dans cette conformation.**
- **Inhibe l'étape essentielle de pénétration virale** dans la cellule et neutralise le virus.



Action directe

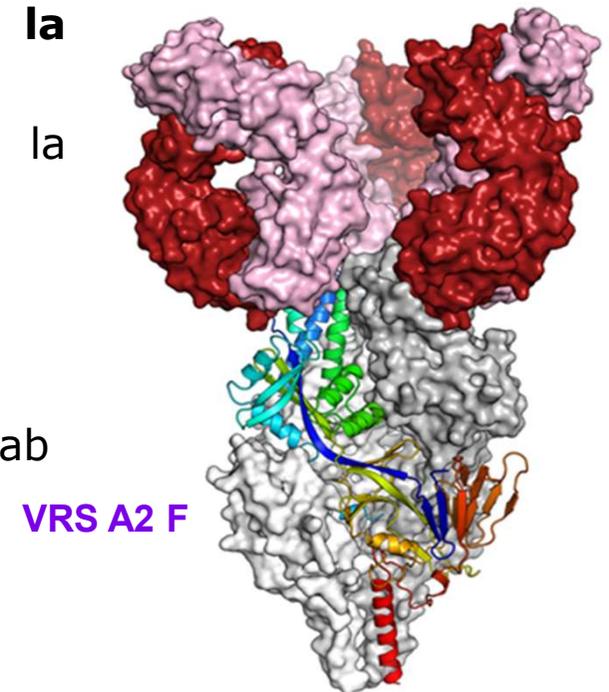
- **Protection directe et rapide** contre les **IVRS** dues au VRS
- **Meilleure puissance d'inhibition** du VRS que le palivizumab *in vitro* et *in vivo*



Action prolongée

- **Durée de protection d'au moins 5 mois**
- **Administration unique** par voie intramusculaire

Nirsevimab



1 ère étude : niservimab chez le prématuré

Description		Caractéristiques de l'étude
Population de l'étude	Âge :	Nourrissons prématurés âgés de ≤ 1 an, nés à un âge gestationnel de 29 semaines 0 jour à 34 semaines 6 jours ¹
	Nombre de patients :	1 453 prématurés en bonne santé ¹
Comparateur	Placebo : solution saline à 0,9 % ¹	
Schéma de l'étude ¹	Étude de phase 2b, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du niservimab chez des nourrissons prématurés en bonne santé Nourrissons prématurés en bonne santé recevant : <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (969) • Placebo (484) 	
Plan de vaccination ¹	Une dose intramusculaire unique de : <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg de Nirsevimab • Placebo 	
Durée	Saison VRS 2016/2017 (dans les deux hémisphères)	
Pays	Hémisphères Nord et Sud ¹	

Phase 2b,
US NCT : [NCT02878330](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02878330)²

1. Griffin MP, et al. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-425. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020;383(7):698. 2. MedImmune LLC. Étude visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du MEDI8897 pour la prévention de l'IVRI à VRS sous surveillance médicale chez des nourrissons prématurés en bonne santé. Mis à jour le 14 octobre 2019. Consulté en mai 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02878330?term=MEDI8897&draw=2&rank=1>

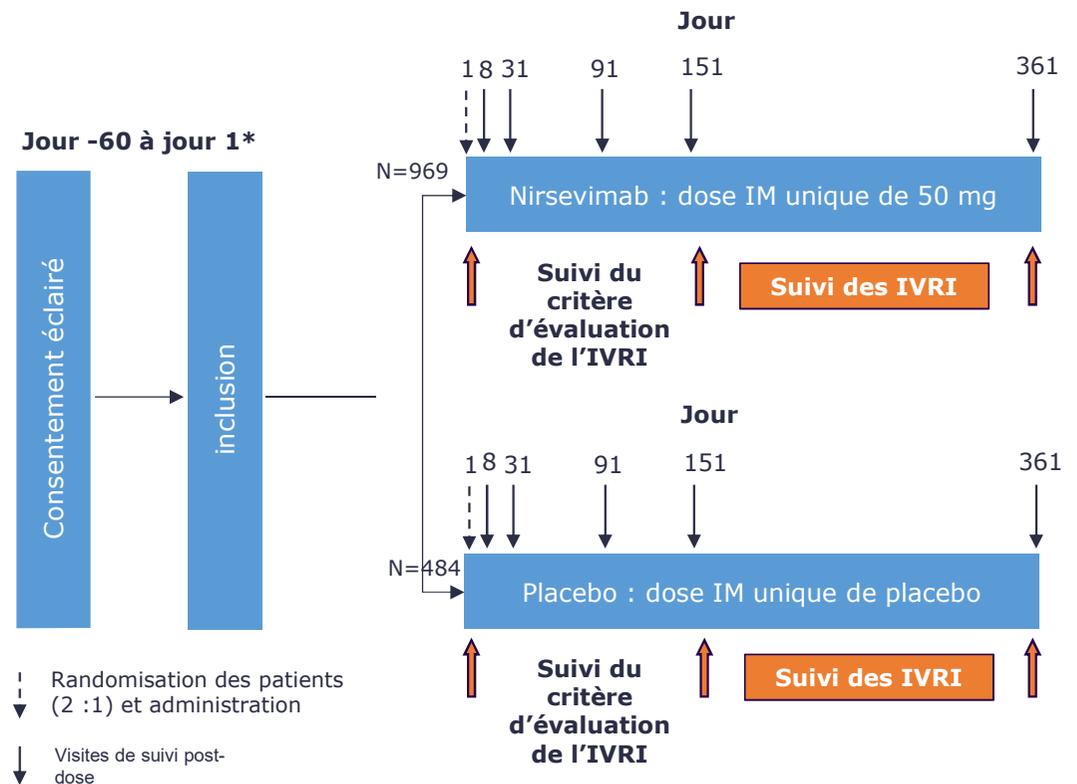
Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal

- Incidence des **IVRI nécessitant une prise en charge médicale** (patients hospitalisés et ambulatoires) causées par le VRS confirmé par RT-PCR pendant 150 jours après la dose

Critères d'évaluation secondaires et exploratoires

- Incidence des **hospitalisations** dues au VRS confirmé par RT-PCR pendant 150 jours après l'administration
- Tolérance
- Pharmacocinétique
- Anticorps anti-médicament
- Évaluation de l'utilisation des ressources de soins de santé et du fardeau pour les soignants

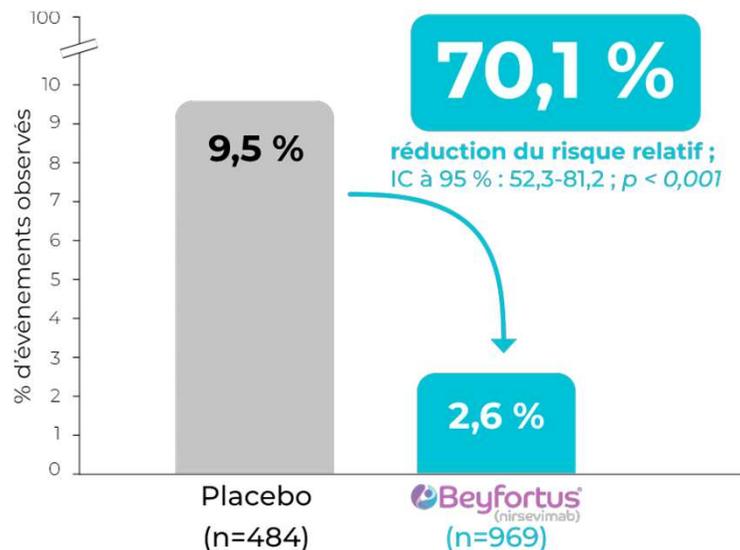


Réduction des IVRI dues au VRS

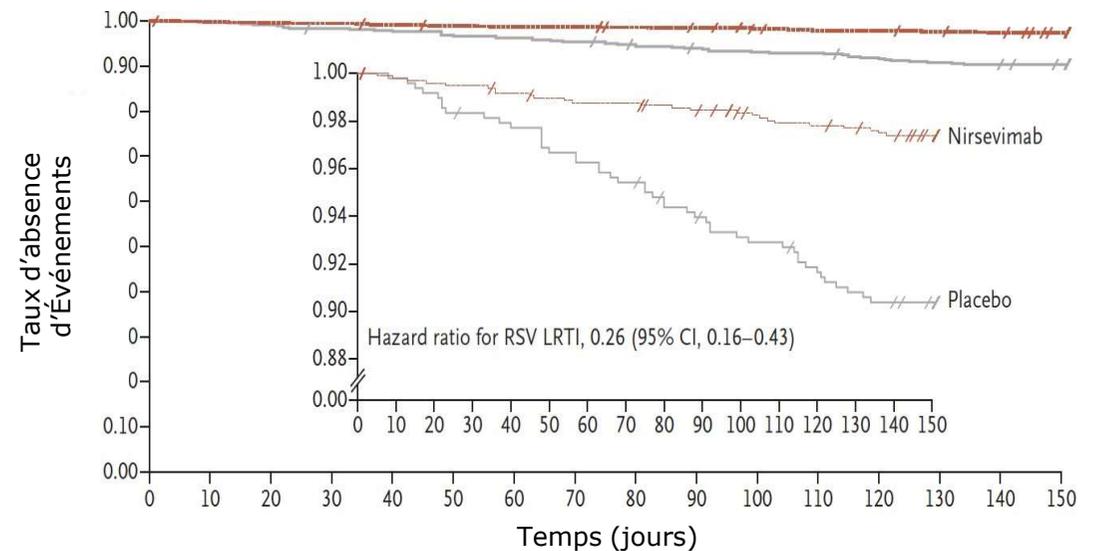
Critère d'évaluation principal

Incidence des IVRI dues au VRS

confirmées par RT-PCR, nécessitant une prise en charge médicale, dans les 150 jours suivant l'administration



Courbe de Kaplan-Meier pour le délai jusqu'à la première IVRI à VRS nécessitant une prise en charge médicale



No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150
Nirsevimab	969	962	960	959	955	952	950	950	946	943	937	932	931	929	925	920
Placebo	484	480	477	472	469	464	462	458	451	448	444	443	436	432	429	427

IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

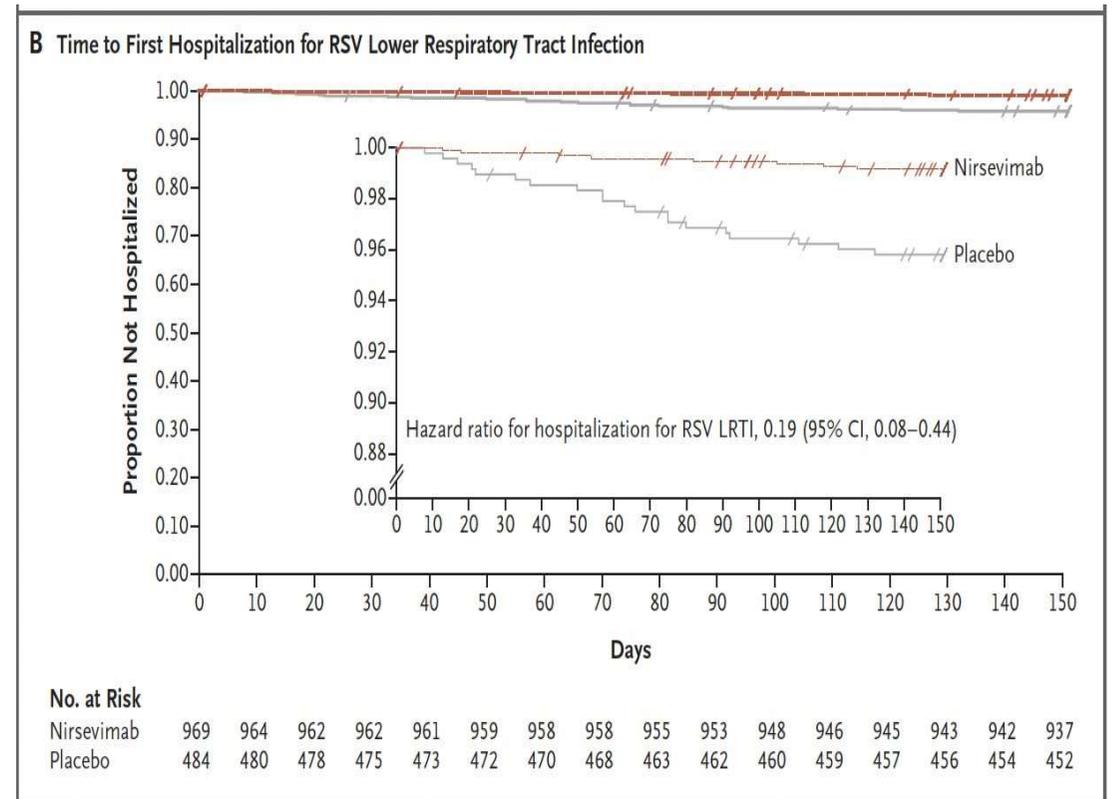
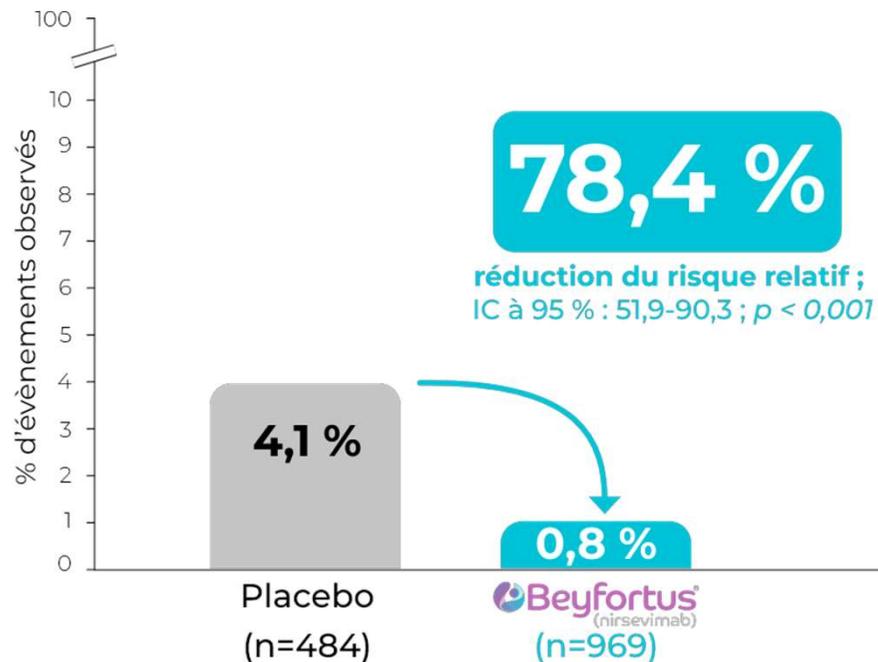
Griffin MP et al. *N Engl J Med* 2020;383:415-25

Réduction des hospitalisations

Chez des grands prématurés et des prématurés moyens d'âge gestationnel ≥ 29 à < 35 SA, en bonne santé

Critère d'évaluation secondaire

Incidence des hospitalisations pour une IVRI due au VRS confirmée par RT-PCR, dans les 150 jours suivant l'administration



IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

Griffin MP et al. *N Engl J Med* 2020;383:415-25

Analyses de sous-groupes pour les IVRI à VRS nécessitant une prise en charge médicale, en faveur du Nirsevimab pendant 150 jours après la dose¹

Sous-groupe	P-value	Placebo (N = 484)		Nirsevimab (N = 969)		En faveur du placebo ←	En faveur du Nirsevimab →	RRR, % (IC À 95 %)
		Nombre de patients	Événements observés, n (%)	Nombre de patients	Événements observés, n (%)			
Hémisphère	0,60							
Hémisphère nord		329	25 (7,6)	659	12 (1,8)			76,0 (52,9, 87,8)
Hémisphère Sud		155	21 (13,5)	310	13 (4,2)			69,0 (39,9, 84,1)
Âge au moment de la randomisation	0,23							
Âgé ≤ 3 mois		257	22 (8,6)	516	7 (1,4)			84,2 (63,4, 93,1)
Âgé > 3 à ≤ 6 mois		153	16 (10,5)	320	13 (4,1)			61,2 (21,3, 80,8)
Âgé > 6 mois		74	8 (10,8)	133	5 (3,8)			65,2 (-2,5, 88,2)
Sexe	0,12							
Féminin		224	24 (10,7)	468	9 (1,9)			82,1 (62,0, 91,5)
Masculin		260	22 (8,5)	501	16 (3,2)			62,3 (29,4, 79,8)



RRR, réduction du risque relatif.

1. Griffin MP, et al. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-425. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020;383(7):698.

MELODy : nouveau né a terme et prématuré « tardif »

Description		Caractéristiques de l'étude
Population de l'étude	Âge :	Nourrissons nés à un âge gestationnel d'au moins ≥ 35 semaines
	Nombre de patients :	≈ 3 000 nourrissons à terme et prématurés tardifs en bonne santé <ul style="list-style-type: none"> • Cohorte principale : 1 490¹
Comparateur	Placebo : solution saline à 0,9 % ²	
Schéma de l'étude	<p>Étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du nirsevimab chez des nourrissons en bonne santé prématurés tardifs et nés à terme</p> <p>Nourrissons à terme ou prématurés tardifs en bonne santé, ayant reçu (cohorte principale) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (994) • Placebo (496) 	
Plan de vaccination	<p>Une dose intramusculaire unique de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nirsevimab (si < 5 kg, 50 mg ; si ≥ 5 kg, 100 mg) • Placebo 	
Durée	Saison VRS 2019/2020 (dans les deux hémisphères)	
Pays	Hémisphères Nord et Sud ¹	

1. Hammitt LL, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:837-46. 2. MedImmune LLC. Étude visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du MEDI8897 pour la prévention de l'IVRI à VRS sous surveillance médicale chez des nourrissons en bonne santé, prématurés tardifs et nés à terme (MELODY). Mis à jour le 7 décembre 2021. Consulté en mars 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03979313?term=MEDI8897&phase=2&draw=2&rank=1/>.

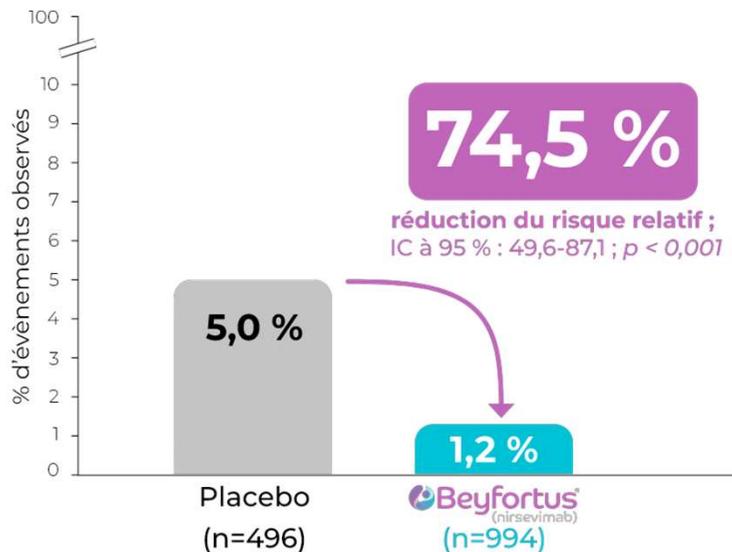
Réduction des IVRI dues au VRS : prise en charge médicale

Chez des nourrissons nés à terme et prématurés d'AG \geq 35 SA, en bonne santé

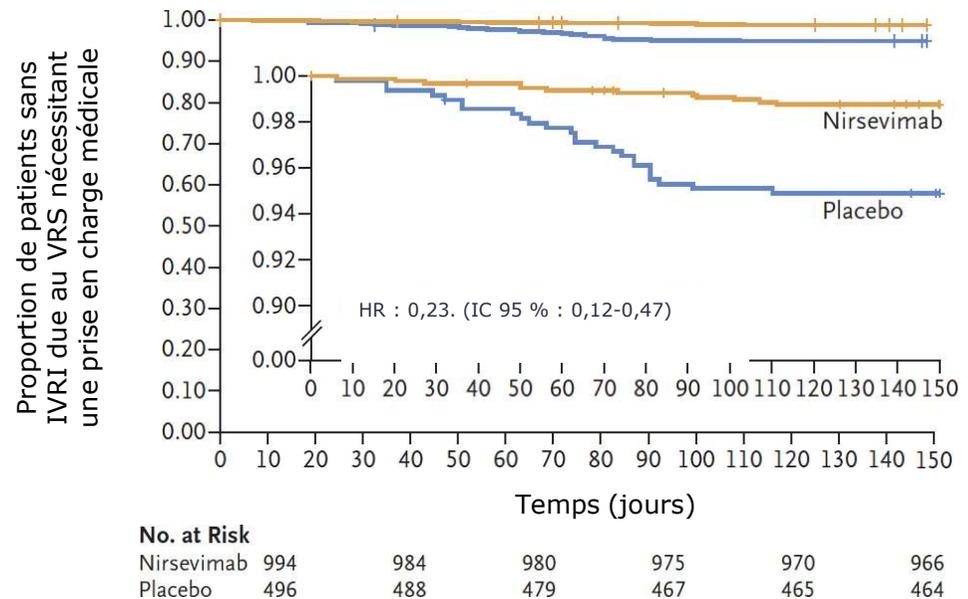
Critère d'évaluation principal

Incidence des IVRI dues au VRS

confirmées par RT-PCR, nécessitant une prise en charge médicale, dans les 150 jours suivant l'administration



Courbe de Kaplan-Meier pour le délai jusqu'à la première IVRI due au VRS nécessitant une prise en charge médicale (Patient en ITT)



IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

Hammit LL *et al.* *N Engl J Med* 2022;386:837-46

Réduction des IVRI dues au VRS nécessitant une prise en charge médicale - MELODY

Chez des nourrissons nés à terme et prématurés d'AG ≥ 35 SA, en bonne santé

	Placebo group (n=786)			Nirsevimab group (n=1564)			Relative risk reduction (95% CI)*
	Number of infants with ≥1 event	Number of events	Number of events per 100 infants (95% CI)	Number of infants with ≥1 event	Number of events	Number of events per 100 infants (95% CI)	
Any antibiotic prescription	157 (20%)	269	34.6 (29.0–41.2)	258 (16%)	409	26.4 (22.8–30.6)	23.6% (3.8–39.3)
Outpatient visits for LRTI	133 (17%)	219	28.1 (23.5–33.8)	171 (11%)	253	16.3 (13.9–19.3)	41.9% (25.7–54.6)

LRTI=lower respiratory tract infection. *Percentage reduction in number of events per 100 infants per RSV season (5 months) in the nirsevimab group versus the placebo group.

Table 3: Outpatient visits per LRTI and antibiotic prescription for any cause up to 150 days post-dose (intention-to-treat population)

IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

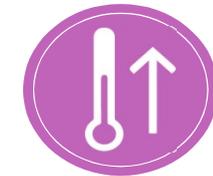
Hammitt LL *et al.* *N Engl J Med* 2022;386:837-46

Un bon profil de tolérance

Les **effets indésirables rapportés** étaient **peu fréquents**
 $\geq 1/1000$ à $< 1/100$

Table 4. Adverse Events That Occurred through 360 Days after the Injection.*

Variable	Nirsevimab (N=987)	Placebo (N=491)	Total (N=1478)
Any adverse event	863 (87.4)	426 (86.8)	1289 (87.2)
Considered to be related to the trial regimen	10 (1.0)	7 (1.4)	17 (1.2)
Occurred ≤ 1 day after the injection	18 (1.8)	3 (0.6)	21 (1.4)
Occurred ≤ 3 days after the injection	56 (5.7)	23 (4.7)	79 (5.3)
Occurred ≤ 7 days after the injection	132 (13.4)	63 (12.8)	195 (13.2)
Adverse event of grade ≥ 3 severity	36 (3.6)	21 (4.3)	57 (3.9)
Adverse event that resulted in death	3 (0.3)	0	3 (0.2)
Serious adverse event†	67 (6.8)	36 (7.3)	103 (7.0)
Considered to be related to the trial regimen	0	0	0
Adverse event of special interest‡	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Adverse event related to Covid-19	7 (0.7)	7 (1.4)	14 (0.9)
Confirmed case of Covid-19§	6 (0.6)	6 (1.2)	12 (0.8)
Adverse event suspected to be related to Covid-19¶	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)



Pyrexie



Réaction au site
d'injection
(réaction, douleur,
induration, œdème,
gonflement)



Éruptions
cutanées

HARMONIE : randomisée en ouvert

Description		Caractéristiques de l'étude
Population de l'étude	Âge :	Nourrissons en bonne santé nés \geq 29 semaines d'âge gestationnel (SAG) entrant dans leur première saison du VRS et non éligibles au palivizumab (nés en saison ou hors saison)
	Nombre de patients :	\approx 28,000 nourrissons à terme et prématurés tardifs en bonne santé
Comparateur	Pas de comparateur Randomisation 1:1 Bras 1 (groupe nirsevimab), Bras 2 (groupe sans traitement)	
Schéma de l'étude	Pragmatique, en ouvert Ph3b, randomisation selon un rapport 1:1, multicentrique 22 000 nourrissons • Visite unique, pas de prise de sang, suivi numérique et détermination des critères d'évaluation	
Plan de vaccination	Une dose intramusculaire unique de : • Nirsevimab (si $<$ 5 kg, 50 mg ; si \geq 5 kg, 100 mg)	
Durée	Début : Saison VRS 2022/2023, durée totale de l'étude : 12 mois après l'administration/la randomisation	
Pays	Royaume-Uni, Allemagne, France	

Phase 3b,
EudraCT : 2022-000099-20
UTN de l'OMS : U1111-1275-9584



Type of design	Open-label, multi-center, parallel 2-arm study: nirsevimab compared to no preventive RSV intervention
Phase	IIIb
Control method	Comparison to no preventive intervention
Study population	Healthy infants born ≥ 29 weeks gestational age (WGA) entering their first RSV season and not eligible for palivizumab (born either in-season or out-of-season)
Countries	France, Germany, and the United Kingdom ➤ 250 sites
Level and method of blinding	Open-label
Study intervention assignment method	Randomization will be stratified by the following: <ul style="list-style-type: none"> • Country • Age group at time of randomization (ie, age ≤ 3.0 months, age > 3.0 to ≤ 6.0 months, age > 6.0 months)

- 8058 randomisés :
 - 0-3 Mois: 48,6%
 - 3-6 Mois 23,7%
- **4016** (49.8%) ont reçu le Nirsevimab
- 8026 inclus dans l'étude (16 exclus dans chaque groupe)

Drysdale S, *et al.* Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented at 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon, 2023.

- ✓ Réduction de **83,21 %** (IC à 95 % 67,77 à 92,04 ; $p < 0,001$) des hospitalisations pour IVRI à VRS, chez les nourrissons < 12 mois ayant reçu 1 seule dose de nirsevimab, *versus* nourrissons n'ayant reçu aucun traitement préventif
- ✓ Réduction de **75,71 %** (IC à 95 % 32,75 à 92,91 ; $p < 0,001$) de l'incidence des hospitalisations pour IVRI sévères à VRS (taux d'O₂ < 90 % et besoin en O₂).
- ✓ Réduction de **58,04 %** (IC à 95 % 39,69 à 71,19 ; $p < 0,001$) de l'incidence des hospitalisations pour IVRI, toutes causes confondues, *versus* nourrissons n'ayant bénéficié d'aucune intervention contre le VRS

IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures

Drysdale S, *et al.* Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented at 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon, 2023. ²⁰

Impact attendu du Nirsevimab sur les bronchiolites à l'hôpital en France ?

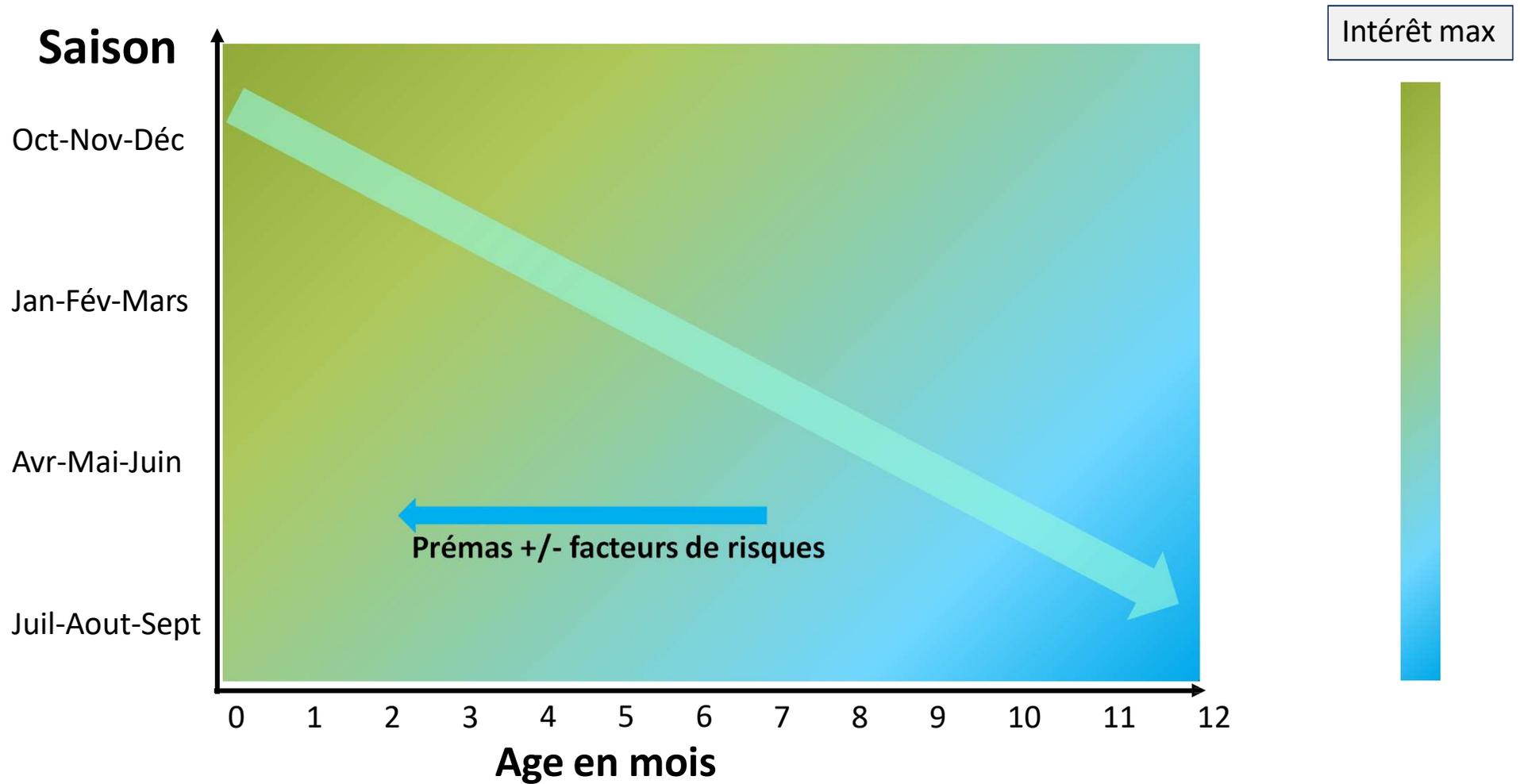
Année	2018-19	2019-20	2020-21	2021-22	2022-23**
Passages BR* 0-6 mois	43972	37404	17887	46995	60139
60% passages BR 0-6 mois = VRS ; 50% couverture cible ; 50% efficacité BR clinique = 15% de cas potentiellement évitables					
N passages BR évitables 0-6 mois	6500	5610	2683	7049	9020

Année	2018-19	2019-20	2020-21	2021-22	2022-23**
Admissions BR* 0-6 mois	19994	16089	8480	20522	25804
75% admissions BR 0-6 mois = VRS ; 50% couverture cible ; 75% efficacité hospitalisation = <u>28% de cas potentiellement évitables</u>					
N admissions BR évitables 0-6 mois	5598	4645	2370	5746	7225

*Santé publique France : données OSCOUR - bronchiolites S36-S16

** S36-S8

Intérêt du Nirsevimab en fonction de la saison et de l'âge



- Immunisation avec Beyfortus[®] - Saison VRS 2023-2024

- ✓ **Pour qui?** **Tous les nourrissons** nés depuis 6 février 2023 **au cours de leur première saison** d'exposition au VRS
- ✓ **A partir de quand?** Du 15 **Septembre 2023**
- ✓ **Où?** **En établissement de santé** (maternités, PMI, hôpitaux accueillant des nouveau-nés hospitalisés)
En ville (produit disponible en pharmacie, administration par un médecin ou un(e) infirmier(e))
- ✓ **Par qui?** **Prescription médicale obligatoire, administration par un médecin ou un(e) infirmier(e)**
- ✓ **Quelle prise en charge?** **Mise à disposition par l'état sans facturation aux patients et aux établissements de santé**



Points clés : Beyfortus

Une protection directe et prolongée de tous les bébés au cours de leur première saison de circulation du VRS.

Une **efficacité démontrée** contre les infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS.

Un **bon profil de tolérance**.

Une seule injection protège durant toute la saison de circulation du VRS, quel que soit le mois de naissance.