



Beyfortus[®]

ou

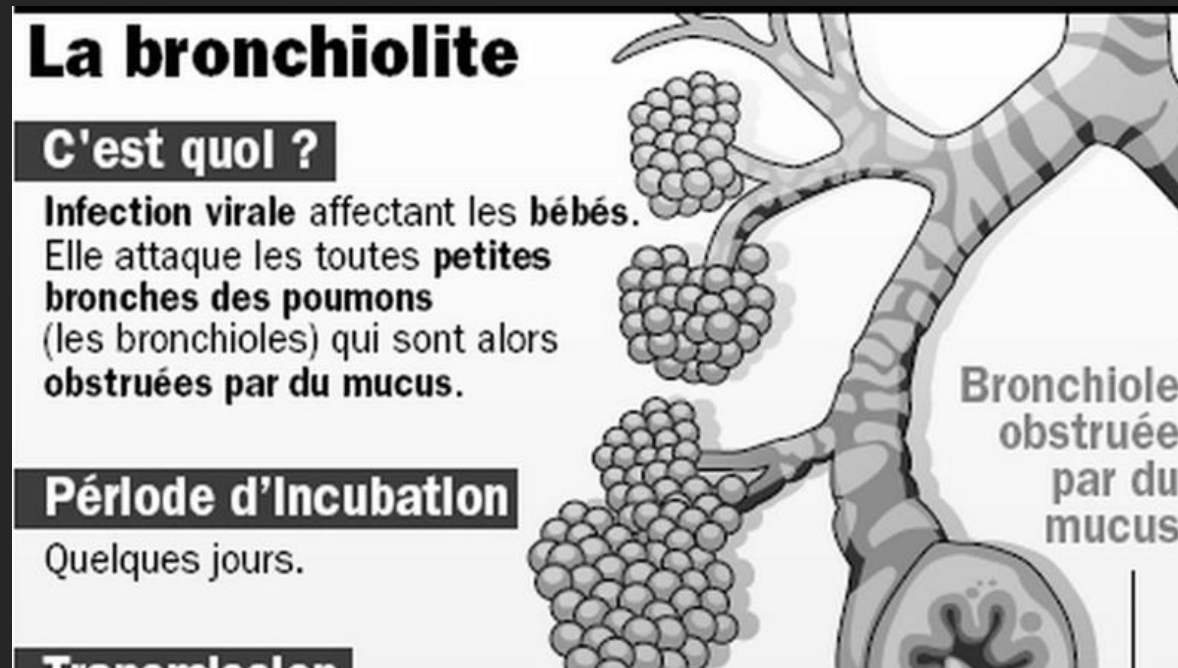
**comment limiter l'impact
de la bronchiolite cet hiver ?**

Pr Cyril Flamant

- CHU de Nantes -

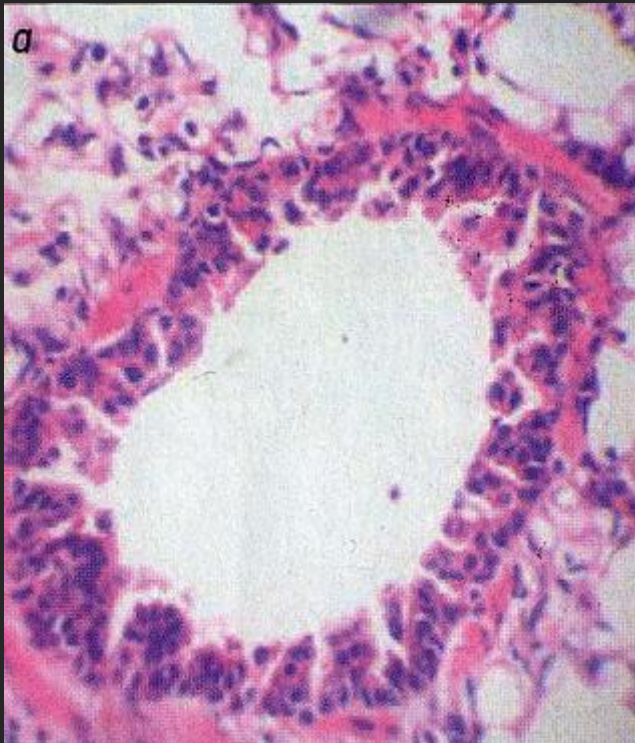
Bronchiolite

- Infection virale des bronchioles qui induit un syndrome obstructif
- D'autant plus sévère | que l'enfant est jeune (taille bronchioles)
| que l'enfant a une co-morbidité respiratoire
- Liée au VRS (Virus Respiratoire Syncytial) dans $\frac{3}{4}$ des cas

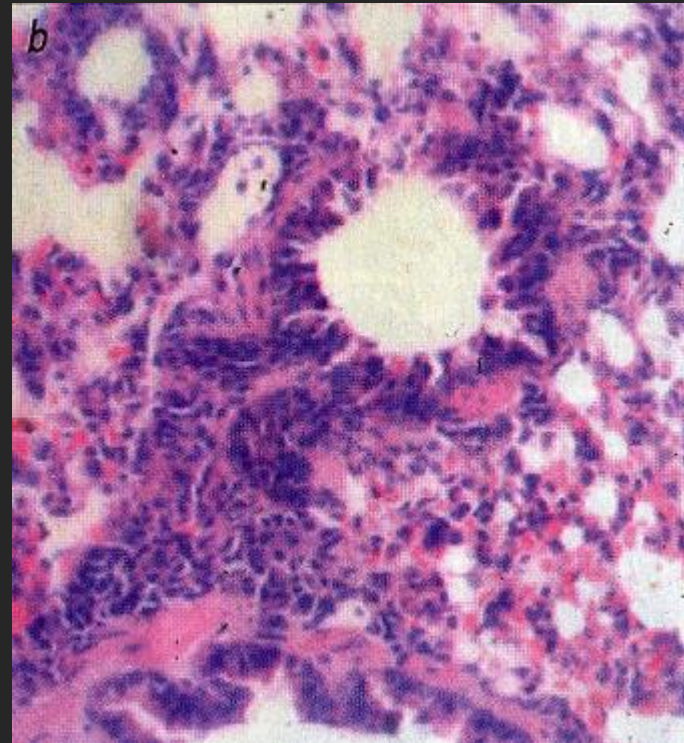


Coupe de poumons au niveau des bronchioles

témoin



bronchiolite



Diminution calibre des bronchioles
Prolifération inflammatoire (violet)

→ Pathologie **fréquente**

90% des enfants < 2 ans infectés par le VRS

Santé Publique France 2022

→ Survenue **épidémique** pic en nov /déc

Santé Publique France 2022

→ **Contagiosité** extrême du VRS

$$R_0 = 4,5 [1,7-8,2]$$

Reis J et al. Infect Dis Model 2018

Impact en terme d'hospitalisation ...

→ Première cause d'hospitalisation E < 1 an

Robinson RF et al. Am J Health Syst Pharm 2008

→ Plus de 50.000 enfants < 5 ans hospitalisés chaque année à cause du VRS

Demont C et al. BMC Infect Dis 2021

→ En France, 1 nourrisson sur 20 sera hospitalisé à cause du VRS dans sa vie

INSEE / Démographie en France 2021

... avec parfois des formes très sévères

→ Population à risque

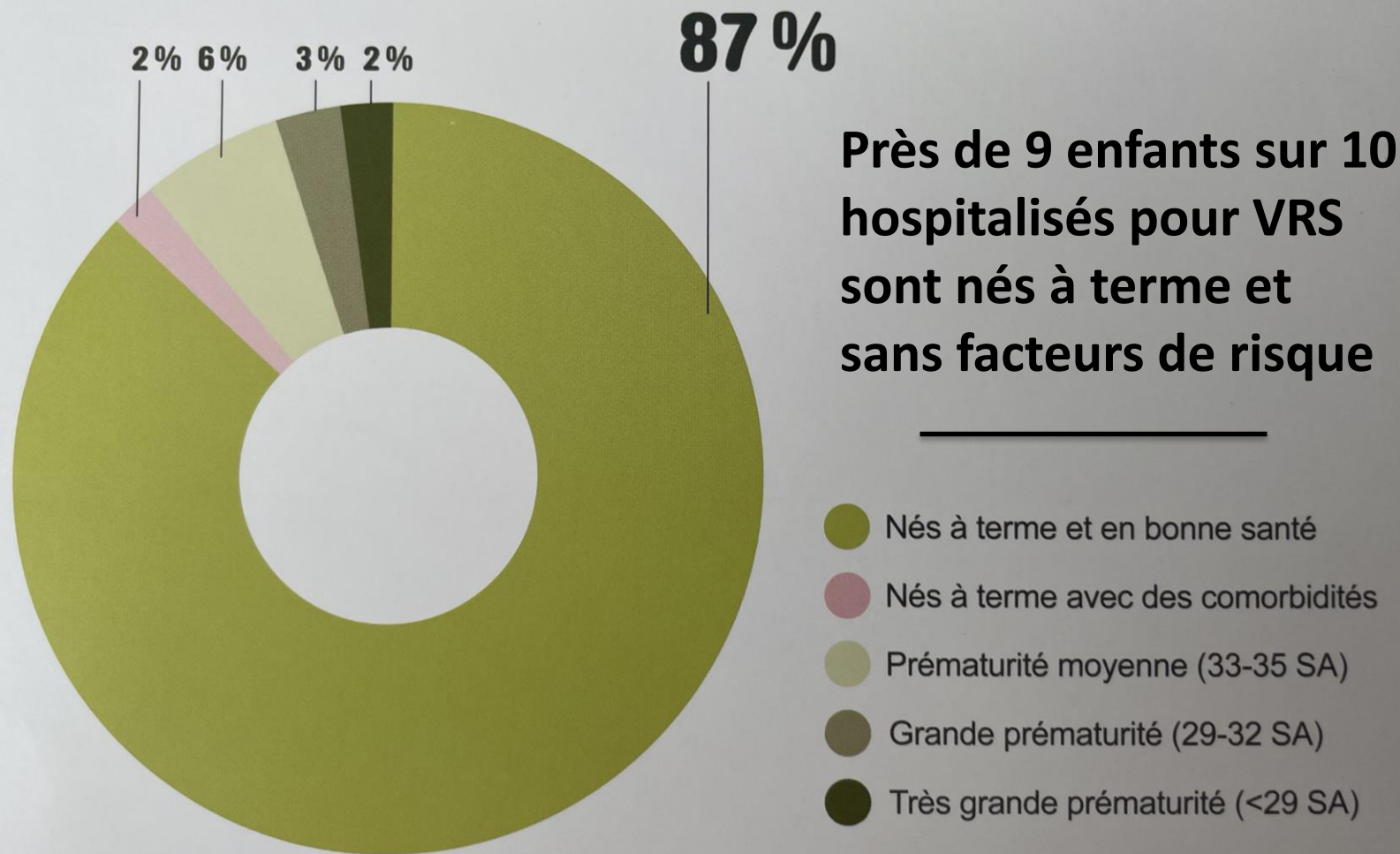
Environnement

- Fratrie
- Mode de garde (collectivité)
- Tabagisme (parental !)

Enfant

- Prématurité
- Malformation cardiaque ou pulmonaire
- Nourrissons de moins de 6 mois (bronches étroites)

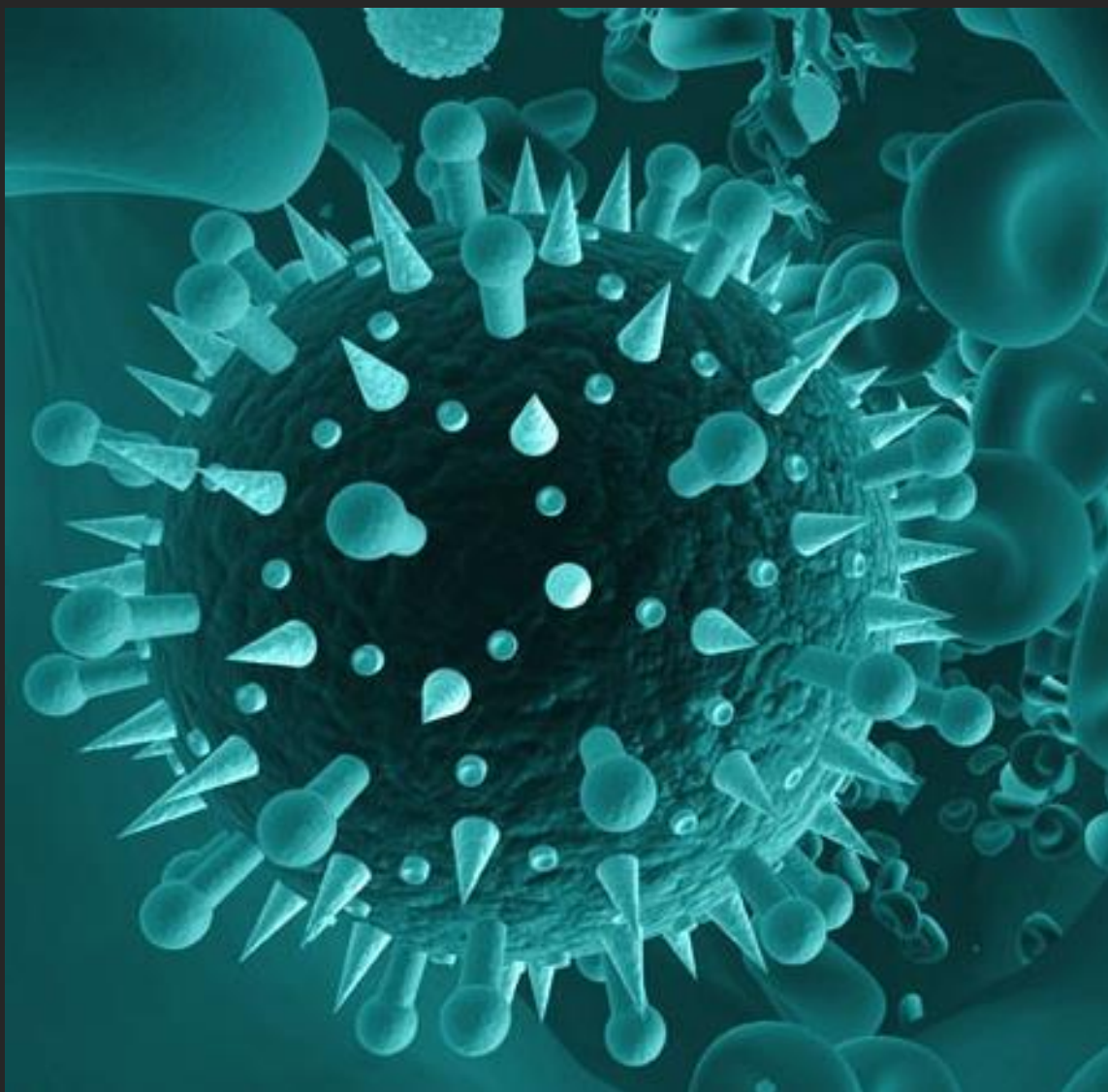
Etude française 2010-2018 (N = 407.025 enfants de moins de 5 ans)



Déclenchement du plan blanc en 2022

Et des politiques invités sur les plateaux de télévision

VRS : comment limiter les risques de bronchiolite ?



Mesures d'hygiène ++++++



Nirsevimab (BEYFORTUS[®])

Principe

- **Anticorps monoclonal dirigé contre la protéine F du VRS**
- **Puissante activité neutralisante vis-à-vis du VRS**
 - dirigé contre un épitope de la protéine de fusion du VRS
 - inhibe la pénétration du virus dans la cellule
- **Action prolongée** avec une durée de protection d'au moins **5 mois**

Etude de titrage des Ac neutralisants (N= 2143 Nnés inclus dans Melody)

- J 31 : titre d'Ac x 140 / baseline
- J 151 (5 mois) titre d'Ac > 50 / baseline
- J 361 (1 an) titre d'Ac > 7 / baseline

Efficacité



ORIGINAL ARTICLE

Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants

Hammit L et al. NEJM 2022 Mar 3; 386(9): 837-846

MELODY

- Etude de phase 3 en double aveugle randomisée (nirsevimab vs placebo)
- 160 centres de 21 pays pendant la saison 2019-2020 du VRS
- Inclusion de 1490 enfants < 1 an nés à terme ou prématurés d'AG \geq 35SA
- Injection IM d'une dose unique de nirsevimab ou de placebo
- CPJ : **incidence** des infections respiratoires basses liées au VRS dans les 150 jours suivant l'injection



Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants

Hammit L et al. NEJM 2022 Mar 3; 386(9): 837-846

Table 2. Medically Attended Lower Respiratory Tract Infections and Hospitalizations Associated with Respiratory Syncytial Virus (RSV) through 150 Days after the Injection.*

End Point and Analysis	Nirsevimab (N=994)	Placebo (N=496)	Efficacy (95% CI)†	P Value
	<i>no. (%)</i>			
Medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection	1,2%	5,0%	74.5 (49.6 to 87.1)	<0.001
Poisson regression with robust variance				
Observed events	12 (1.2)	25 (5.0)		
Participants with imputation of data‡	15 (1.5)	6 (1.2)		
Hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection			62.1 (-8.6 to 86.8)	0.07
Poisson regression with robust variance				
Observed events	6 (0.6)	8 (1.6)		
Participants with imputation of data‡	15 (1.5)	6 (1.2)		

Efficacité

Autre essai phase IIB / prématurés 29SA-35SA

Griffin MP et al. NEJM 2020 383(5): 415-425

➤ N = 1453 enfants (nov 2016-nov 2017) dans 164 centres

	Placebo	Nirsevimab		Gain efficacité
Bronchiolites à VRS	9,5%	↓ 2,6%	p < 0.001	70,1 % (52,3-81,2)
Bronchiolites (H)	4,1%	↓ 0,8%	p < 0.001	78,4 % (51,9-90,3)

Tolérance

MEDLEY

- N=918 ex prématuré AG < 29SA et cardiopathies HS
- Profil de tolérance comparable avec celui du palivizumab (Synagis®)
- Effets indésirables peu fréquents (1/100-1/1000)
fièvre / éruptions cutanées / réactions au point d'injection

Domachowske J et al. NEJM 2022 386(9): 892-894

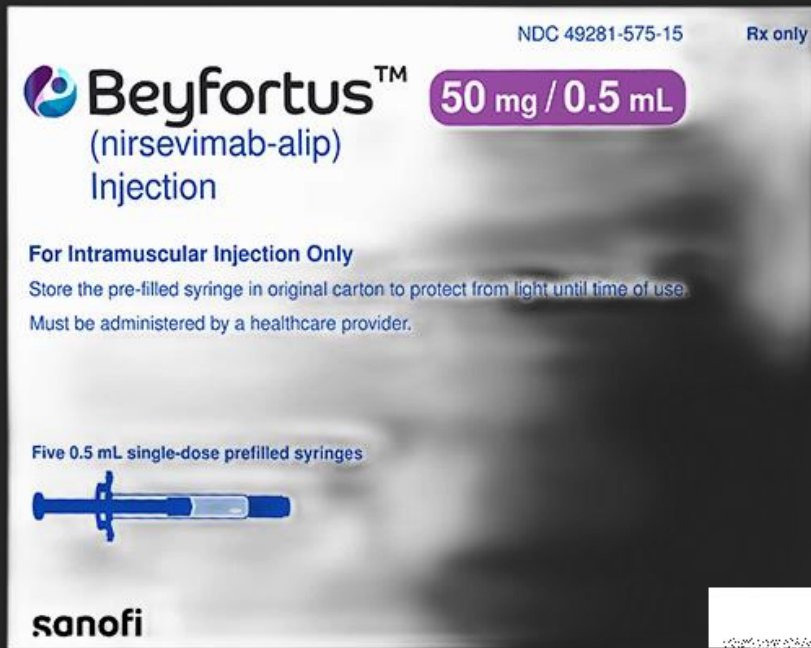
Administration (1)



Seringue pré-remplie prête à l'emploi

Poids < 5 kgs

Poids > 5 kgs *



1 flacon de 0,5 ml = 50 mg



1 flacon de 1 ml = 100 mg

* Si 2^{ème} saison : posologie majorée à 200 mg

Administration (2)

- Possible en même temps que tous les vaccins car c'est un Ac (sans délai)
- Pas de contre-indication si fièvre

Conservation

- Durée de conservation : 15 mois
- Conservation au réfrigérateur (2 - 8 °)
- Conservation possible à température ambiante pendant 8 heures dans l'emballage

Prise en charge

- Pour la saison 2023-2024 : PEC à 100% sans avance de frais

Population cible



Sociétés savantes (juin 2023)

- Administration systématique d'une dose de nirsévimab à **tous les nourrissons** âgés de **moins de 6 mois** au début de la prochaine période épidémique au virus respiratoire syncytial (VRS).

- Si nouveau-né vulnérable : **extension au moins de 12 mois**

[AG < 32 SA et/ou maladie pulmonaire chronique
et/ou une cardiopathie congénitale]

Préférer la prophylaxie par nirsévimab plutôt que palivizumab en raison de son efficacité, de son profil de tolérance similaire et de la simplification du schéma d'injection qu'apporte l'augmentation de sa demi-vie

HAS (août 2023)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nirsévimab

BEYFORTUS 50 et 100 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

Séroprévention de tous les NRS nés après le 06/02/2023

Synthèse des recommandations pour la prévention des bronchiolites

- **Mesures barrières** strictes autour des nourrissons < 1 an (et renforcées < M3)
- Promotion et soutien de l'**allaitement maternel**
- Immunisation passive par nirsevimab (**BEYFORTUS®**) :
 - ❑ **QUI ?** → nourrissons nés après le 6 février 2023
 - ❑ **QUAND ?**
 - dès la maternité pour les nouveau-nés nés à partir de sept 2023
 - avant la sortie d'hospitalisation pour les NNés vulnérables
 - en ambulatoire pour les autres
 - ❑ **COMMENT ?**
 - une dose unique de 50mg pour les < 5 kgs, injecté par un médecin, une infirmière ou une SF (sur prescription)

Suivi épidémiologique lors de la saison via la mise en place d'un **observatoire**
pour évaluer l'impact de cette nouvelle stratégie de prévention

Séroprévention de TOUS LES NOURRISSONS les NRS nés après le 06/02/2023 ...

Date de naissance



Sept 22

06 février 23

Sept 23

Mars 24



Séroprévention de TOUS LES NOURRISSONS les NRS nés après le 06/02/2023 ...

Date de naissance

si très vulnérables



Sept 22

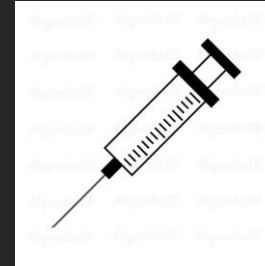
06 février 23

Sept 23

Mars 24

Secteur HOPITALISATION
NNés **VULNERABLES**

1^{er} groupe



Tous les NNés hospitalisés

Sept 23

Mars 24

Tous les NNés
de maternité

Secteur MATERNITE

NNés **SANS VULNERABILITE**

NNés VULNERABLES

Prématurés < 32SA ou comorbidités ++

Autres inclus RGE



2^{ème} groupe

DDN

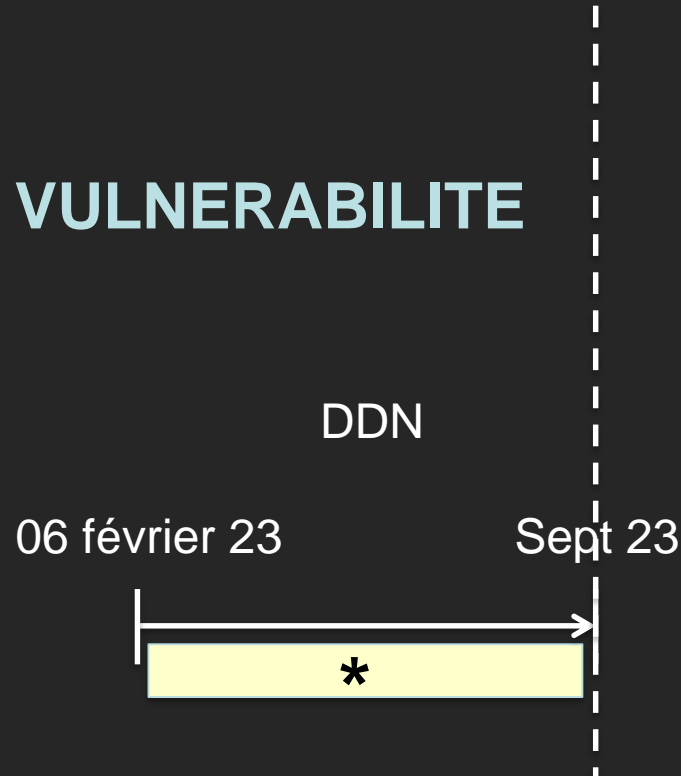
Sept 22

06 février 23

Sept 23



NNés SANS VULNERABILITE



3^{ème} groupe

→ Médecine libérale

Population cible



NNés VULNERABLES

- Indications un peu plus larges que pour le SYNAGIS
- Grands prématurés AG < 32SA et < M12
- Tous les autres NNés nés après le 06/02/2023
- 2^{ème} saison hivernale pour les plus fragiles

NNés SANS VULNERABILITE

- Tous les NNés nés après le 06/02/2023
- Avant la sortie de maternité idéalement ++

Tout était prêt ..

Tout était prêt .. mais pas pour la chasse au trésor

au point de se dire qu'on nous avait vendu du rêve ..

sans compter que tout le monde en a voulu ..

Première période (septembre /mi-octobre)

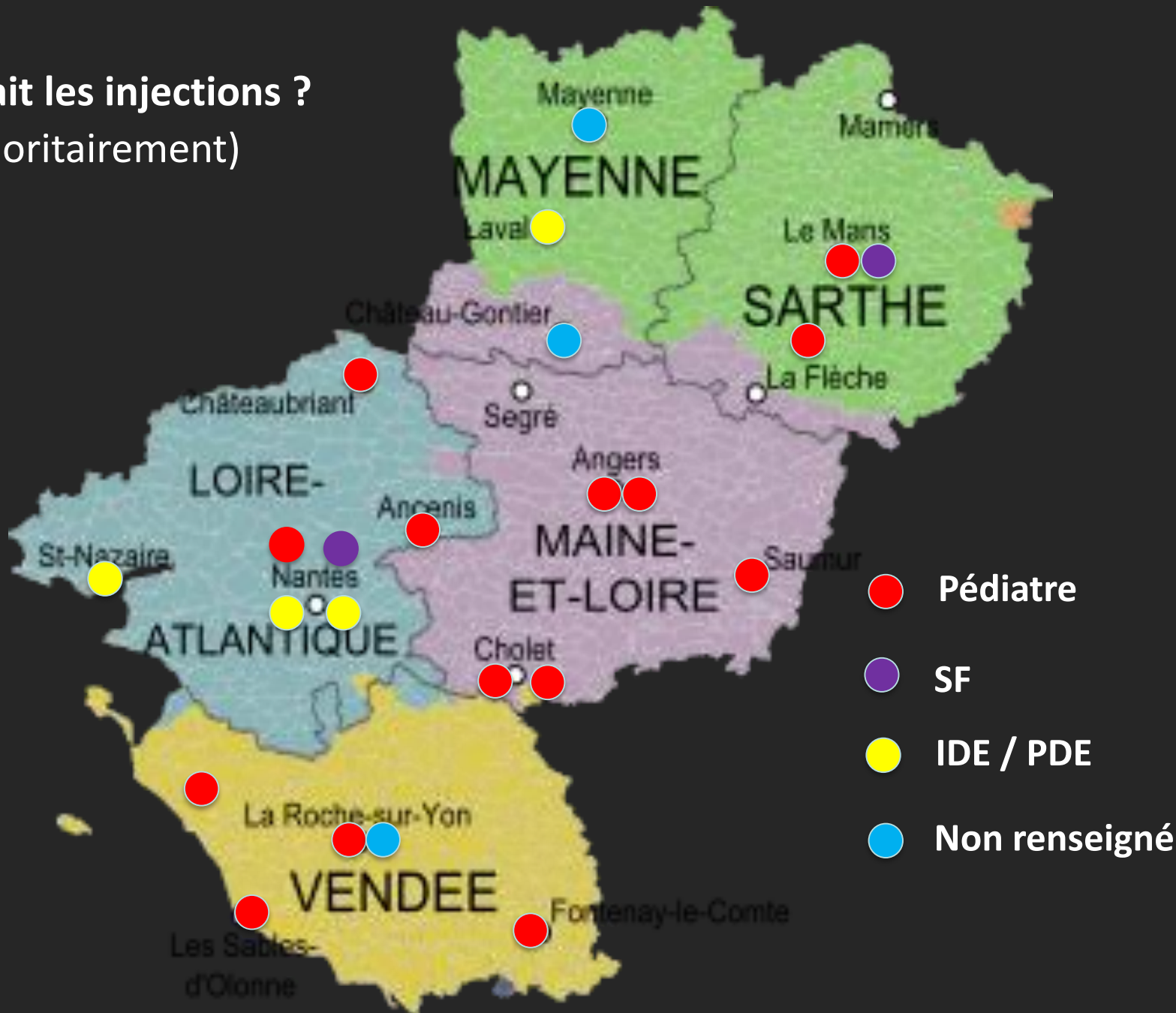
- Difficultés majeures d'approvisionnement
 - Sélection des nouveau-nés éligibles selon le stock...
 - Priorisation : NNés hospitalisés + NNés en maternité avec FdR
 - Recontact des anciens prématurés pour ordonnance de Synagis !
-

Seconde période (depuis mi-octobre)

- Réapprovisionnement plus régulier et suffisant
- Proposition beaucoup plus systématique en maternité

→ Retour d'expérience / maternités de la région

Qui fait les injections ? (majoritairement)



Centre	Qui fait l'injection ?	Limité dans le stock ?	Adhésion des parents (/10)
CH Cholet	Pédiatre sans Renfort	Non	> 7/10
Saumur	Pédiatre sans R	Non	8
CH du Mans	Pédiatre sans R	Non	8
Tertre Rouge	SF + IDE sans R	Non	8
Parc Cholet	Pédiatre sans R	Non	9
PSSL	Pédiatre sans R	+/-	-
Laval	Puer sans R	Non	9.5
Haut Anjou	SF + IDE sans R	?	9.9
Chateaubriand	Pédiatre sans R	Non	9
Ancenis	Pédiatre sans R	Non	9.5
Jules Verne	SF/Puer 0.5 R Pédiatre 0.5	Non	8.5

Centre	Qui fait l'injection ?	Limité dans le stock ?	Adhésion des parents (/10)
Challans	Pédiatre sans Renfort	Non	6.5
Fontenay LC	Pédiatre sans R	Non	8
CHD LRSY	Pédiatre sans R	Non	10
Sables d'O	SF + IDE sans R	Non	9
CHU Nantes	Puer (R)	Non	9
Brétéché	Puéricultrice		9
ELSAN	Pédiatre	Non	9
CHU Angers	Pédiatre/Puer/SF (± R)	Non	9
Saint Nazaire	IDE/PDE (R)	Non	8.5

Bronchiolites enfants < M24 motivant venue aux UP

Semaine 45
(13/11)

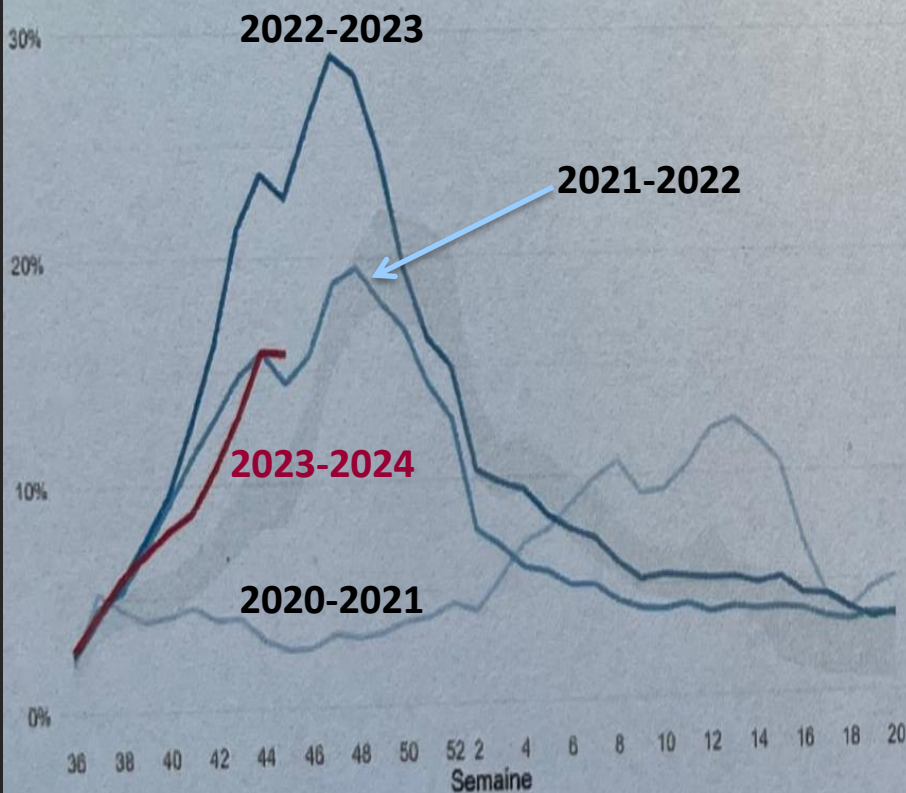
N = 3439 enfants en France

N = 3107 enfants < M12 (90%)

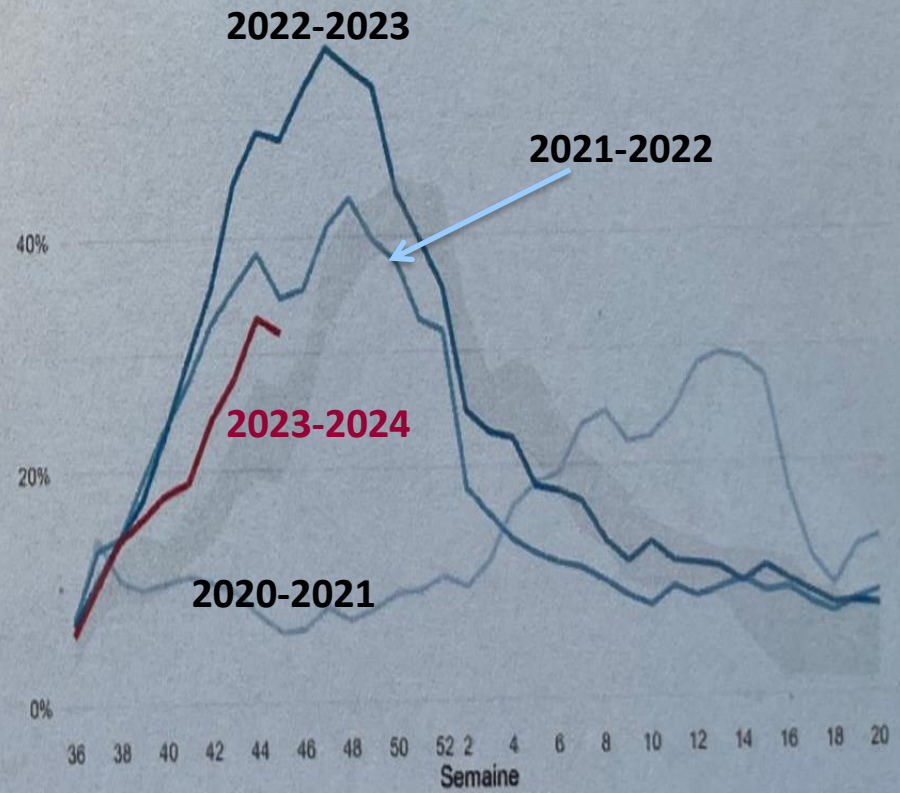
N = 1170 enfants hospitalisés(34%)

Source INVS / réseau OSCOUR

Passages aux urgences



Hospitalisations après passage



- Merci pour votre attention -

cyril.flamant@chu-nantes.fr