

Prévention des bronchiolites à VRS des nourrissons par l'utilisation d'un anticorps monoclonal au cabinet : le Nirsévimab (Beyfortus®)

Données pour les médecins généralistes actualisées au 28 septembre 2023



Contexte

L'infection à VRS touche principalement les enfants avant 2 ans. Elle est responsable de 80 % des bronchiolites, dont la majorité seront bénignes. Les bronchiolites sont actuellement la première cause de passage aux urgences pédiatriques et d'hospitalisation (2 à 3 % des nourrissons de moins d'un an seraient hospitalisés pour une bronchiolite sévère chaque année) (1). La majorité des enfants hospitalisés (> 85 %) sont des nourrissons de moins de 6 mois (1) nés à terme, sans comorbidité connue. La prise en charge précoce n'empêche pas la survenue des formes graves.

Sur le plan préventif, des mesures d'hygiène simples peuvent réduire le risque d'infection des petits nourrissons et des plus fragiles : se laver les mains, port du masque, éviter les lieux publics et les contacts multiples avec les nouveaux nés en dehors du cercle familial proche... (2). Ces mesures de protections protègent également les nourrissons d'autres infections (COVID, grippe...)

Deux anticorps monoclonaux anti-VRS constituent aujourd'hui une stratégie complémentaire de prévention :

- **Le Palivizumab (Synagis®)** est un anticorps monoclonal utilisé depuis plus de 20 ans en France. Délivré sous forme d'injection mensuelle pendant la période épidémique, il est indiqué chez les enfants à haut risque :
 - Nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS.
 - De moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois.
 - De moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.
- **Le Nirsévimab (Beyfortus®)** est un anticorps monoclonal qui dispose de l'AMM en Europe comme aux Etats-Unis depuis quelques mois (3). La commission de transparence de la HAS a rendu le 1^{er} août 2023 un avis favorable au remboursement de cet anticorps, avec un service médical rendu (SMR) évalué modéré chez les nourrissons non éligibles au Palivizumab et faible chez les enfants éligibles au Palivizumab (4).

Le Nirsévimab est un anticorps monoclonal humain recombinant de longue demi-vie

• Indication

Prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nourrissons avec ou sans facteur de risque vivant leur première saison d'infection au VRS.

Il ne s'agit pas d'un vaccin.

• Efficacité

Les premiers résultats de phase II et III de l'étude Melody ont montré (5) (6) (7) :

- Une réduction de 70 % à 74 % du risque d'infections respiratoires basses à VRS (nombre de sujets à traiter pour éviter une infection = 14),
- Une réduction du risque d'hospitalisation pour les nourrissons infectés par le VRS (nombre de sujets à traiter pour éviter une hospitalisation = 30),
- Une durée de protection des nourrissons d'au moins 5 mois.

Il manque encore des données concernant l'impact sur :

- La morbidité,
- La durée d'hospitalisation,
- Les transferts en unité de soins intensifs,
- La mortalité.

• Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont la survenue d'une fièvre dans les 7 jours suivant l'injection et la survenue d'une éruption cutanée dans les 14 jours. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans les études cliniques, notamment aucun cas grave de réactions allergiques ou anaphylactiques. Cependant ce risque n'est pas exclu s'agissant d'un anticorps monoclonal.

SOC MedDRA	Terme préféré MedDRA	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions cutanées ¹	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ²	Peu fréquent
	Pyrexie	Peu fréquent

¹ L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels groupés suivants : rash, rash maculopapuleux, rash maculeux.
² La réaction au site d'injection était définie par les termes préférentiels groupés suivants : réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, induration au site d'injection, œdème au site d'injection, gonflement au site d'injection.

Source : HAS, Commission technique des vaccinations : https://www.has-sante.fr/icms/p_3456503/fr/beyfortus-nirsevimab-virus-respiratoire-syncytial

Ces effets indésirables ont été recensés chez 2 966 nourrissons (nés à terme ou prématurés d'âge gestationnel ≥ 29 semaines) ayant reçu du Nirsévimab dans le cadre d'essais cliniques. Cet effectif relativement faible souligne l'intérêt des données futures de surveillance de pharmacovigilance.

Concernant les effets indésirables une note a été produite par l'ANSM à destination des parents, elle est disponible en ligne sur le site de l'agence : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/23/beyfortus-information-parents-230823.pdf>

• Population cible

Tous les nourrissons dans leur première saison d'exposition au VRS, donc **tous les nourrissons nés à partir du 6 février 2023** (date estimée de la fin de la dernière épidémie de bronchiolite à VRS 2023). Campagne d'immunisation débutant au 15 septembre et jusqu'à la fin de période épidémique (autour de la fin janvier sur la dernière période épidémique 2023 (1)). Le Nirsévimab pourra être prescrit à compter de **mi-septembre** à l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 et dès la naissance.

Cette injection sera réalisée :

- A la naissance **en maternité** pour les enfants nés à **partir du 15 septembre 2023** et jusqu'à la fin de la circulation épidémique VRS.
- **Dans des cabinets de médecine générale, de pédiatrie, PMI, centres de santé pendant la période épidémique pour les nourrissons dont le poids est ≥ 5 kg nés après le 6 février 2023 (si non vacciné en maternité).**
- **Cette injection peut être réalisée par un médecin, un IDE ou une sage-femme.**

• Présentation et conservation

Le Nirsévimab devra être prescrit par un médecin et commandé par les parents, y compris pour les enfants consultant en PMI ou en centre de vaccination.

La prescription médicale pourra se faire à partir de mi-septembre 2023, sur ordonnance classique. Seule la dose de 100 mg (poids ≥ 5 kg) pourra être commandée en officine de ville (DGS-Urgent n°2023-19). Elle peut être concomitante à la prescription de traitement ou vaccins du calendrier vaccinal.

Le produit n'étant pas disponible immédiatement en pharmacie d'officine, les parents devront le commander puis le retirer après un délai de livraison estimé à 3-4 jours (5-6 jours le week-end). Il peut être injecté par les médecins, les sages-femmes et les infirmières sur prescription médicale (les pharmaciens ne sont pas autorisés à ce jour).

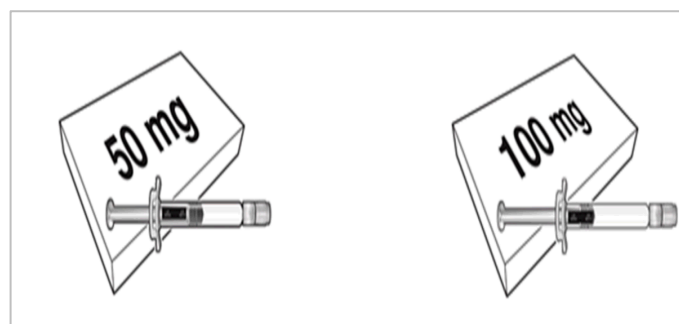
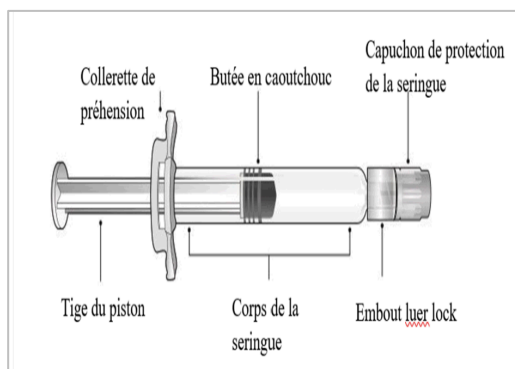
• Injection unique par voie intra musculaire dans la cuisse (muscle vaste externe)

Nirsévimab (Beyfortus) 50 mg, solution injectable en seringue préremplie (disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières et injectées en maternité)

Nirsévimab (Beyfortus) 100mg, solution injectable en seringue préremplie

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Peut être conservé à température ambiante (20°C- 25°C) à l'abri de la lumière pendant 8 heures au maximum.



Source : Agence européenne des médicaments : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bevfortus-epar-product-information_fr.pdf

- **Posologie**

Poids < 5kg : une dose unique de 50 mg (produit non disponible en officine de ville, uniquement en pharmacie hospitalière : situation pouvant être amenée à évoluer)

Poids ≥ 5 kg : une dose unique de 100 mg

- **Co-administration**

Le Nirsévimab peut être co-administré avec tous les vaccins de l'enfance et ne nécessite pas de délai entre son injection et l'injection d'un autre vaccin. Toutefois, l'expérience en matière d'administration concomitante avec des vaccins est encore limitée. Si un vaccin doit être réalisé sur la même cuisse que le Nirsévimab, garder un intervalle de 2,5 cm (un pouce) comme cela est recommandé pour 2 vaccins.

- **Inscription dans le carnet de santé**

L'immunisation par Nirsévimab doit être inscrite dans le carnet de santé de l'enfant, dans la page « *autres vaccinations* ». La dose, le lot le nom du produit et la date d'administration doivent y figurer.

- **Prise en charge**

Pour la saison 2023-2024, il est prévu que ce produit soit **pris en charge à 100%**, délivré sous format monodose en officine et sans avance de frais.

Une réponse rapide de la HAS sur le sujet est parue le 15/09/2023 pouvant également accompagner les MG et les parents face aux questions pratiques (9).

Le Nirsévimab (Beyfortus) fait partie des options disponibles pour les médecins généralistes depuis le 15 septembre 2023 dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nourrissons au cours de leur première saison de circulation.

Cet anticorps ne remplace en aucun cas les mesures préventives. Le médecin généraliste a un rôle central à jouer dans cette campagne de prévention des infections à VRS par l'information des parents concernant les mesures de prévention. Le médecin généraliste peut discuter avec les femmes enceintes de la possibilité d'immuniser les nouveaux nés à la naissance en maternité pendant la période épidémique et avec les parents d'enfant nés à partir du 6 février 2023 de la possibilité d'immuniser en ville les nourrissons de poids ≥ 5 kg

Le suivi des nourrissons ayant bénéficié de ce traitement sera particulièrement important pour :

- **Évaluer l'efficacité en vie réelle**
- **Détecter d'éventuels effets indésirables non repérés dans les essais cliniques**
- **Mesurer l'impact épidémiologique sur les saisons suivantes et les manifestations cliniques des nourrissons qui auront reçu ce traitement dans leur première année de vie, d'autant plus que le nirsévimab (Beyfortus) peut faire craindre une sélection de variants résistants. (8)**

Bibliographie

1. Santé Publique France. Bronchiolite [cité 28 août 2023].
Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/bronchiolite-bilan-de-la-surveillance-hivernale-2022-2023#:~:text=Les%20chiffres%20cl%C3%A9s%20%C3%A0%20retenir,actes%20SOS%20M%C3%A9decins%20pour%20bronchiolite>
2. Société Française de Pédiatrie. Stratégie de prévention des bronchiolites à VRS des nourrissons. [cité 3 août 2023].
Disponible sur : <https://www.sfpediatrie.com/actualites/strategie-prevention-bronchiolites-vrs-nourrissons>
3. European medicine agency. Beyfortus (nirsevimab). EMA/776857/2022. [cité 3 août 2023].
Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/beyfortus-epar-medicine-overview_en.pdf
4. Haute Autorité de Santé [Internet]. BEYFORTUS (nirsévimab) - Virus respiratoire syncytial. [cité 3 août 2023]
Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456503/fr/beyfortus-nirsevimab-virus-respiratoire-syncytial
5. 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.
6. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med. 3 mars 2022;386(9):892-4.
7. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med. 3 mars 2022;386(9):837-46.
8. Sanofi Pasteur Europe. Beyfortus. [cité 3 août 2023].
Disponible sur : <https://www.sanofipasteureurope.com/fr/documents/2023/beyfortus/Beyfortus%20RCP%2023-06-2023.pdf>
9. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/reponse_rapide__nirsevimab_beyfortus.pdf

*Travaux coordonnés par le Dr Julie Chastang,
Vice-Présidente du Collège de la Médecine Générale*