



Immunisation contre le VRS

Les professionnels de santé de la petite enfance connaissent tous la bronchiolite. Les parents de nourrissons connaissent aussi ou en ont entendu parler. Mais qui connaît vraiment l'agent infectieux principal : **le virus respiratoire syncytial (VRS)** ? Et les autres manifestations cliniques (pneumonies à pneumocoque, otites moyennes aiguës, notamment) qui lui sont imputables ?

Le VRS de son nom entier Virus Respiratoire Syncytial

Pourquoi « respiratoire » ? Parce qu'il touche essentiellement tout l'arbre respiratoire et les cellules épithéliales des muqueuses hautes et basses.

Pourquoi « syncytial » ? Parce que, comme tous les virus, il a besoin d'un matériel génétique cellulaire humain pour se multiplier : après pénétration dans les cellules épithéliales bordant la muqueuse, il utilise leur matériel génétique pour se multiplier et fusionne les cellules infectées en syncytia (ce qui permet de le différencier des autres virus respiratoires).

Deux types co-circulent dans le monde et lors des épidémies : VRS A et VRS B, avec une prédominance variable de l'un sur l'autre. Leur enveloppe extérieure, similaire, porte des glycoprotéines de surface dont les plus importantes sont les protéines G et F, cette dernière étant le site antigénique stable qui est ciblé par les avancées technologiques (anticorps monoclonal, vaccins). Le VRS A est plus stable génétiquement que le VRS B.

Le VRS agresse **les cellules de la muqueuse respiratoire** et particulièrement les petites voies respiratoires inférieures, les bronchioles. Celles-ci sont physiologiquement étroites chez le petit enfant. La destruction des cellules épithéliales infectées et l'inflammation locale réactionnelle entraîne une sécrétion excessive de mucus, autant d'éléments réunis pour réduire la lumière des voies respiratoires et provoquer le sifflement caractéristique de la bronchiolite (« wheezing »).

L'immunité induite par le VRS est encore imparfaitement connue mais il est avéré que l'immatunité des très jeunes nourrissons les rend vulnérables et incapables de produire une réponse immunologique durable. Un enfant peut se réinfecter à VRS à plusieurs reprises [1]. De même, chez les adultes de tous âges, dont les femmes enceintes, le VRS circule chaque hiver, comme chez l'enfant. La conséquence en est que la transmission liée au VRS inclut l'ensemble de la population et que l'on ne peut définir un réservoir précis. L'épidémie de VRS survient tous les ans au moment où le taux d'anticorps maternels est au plus bas.



La bronchiolite chez l'enfant de moins de deux ans, marqueur clinique et épidémiologique du VRS

Le VRS est le virus respiratoire de loin le plus souvent responsable des bronchiolites du jeune enfant (entre 50 et 70% des cas) [2]. D'autres virus sont aussi rapportés. Ces derniers sont décrits dans des études prospectives virologiques. Aucun pays ne

les prend en compte dans la surveillance épidémiologique annuelle et nationale de l'épidémie de bronchiolites.

La surveillance épidémiologique des infections à VRS en France.

Elle repose exclusivement sur la surveillance des bronchiolites chez l'enfant de moins de deux ans, en France comme dans beaucoup d'autres pays. Dans les pays dits tempérés, l'épidémie est hivernale, survenant avec régularité entre la semaine 42 d'une année et la semaine 12 de l'année suivante avec un pic en décembre. Il existe quelques variations année après année et selon les pays.

Santé publique France SPF [3] centralise le recueil des données françaises portant sur les bronchiolites chez l'enfant de moins de deux ans. Un bulletin hebdomadaire en période épidémique permet de suivre l'épidémie annuelle (il est facile de le recevoir chaque semaine en s'inscrivant !). Le réseau [PARI](#) [4] donne en temps réel l'ensemble des épidémies pédiatriques notamment les bronchiolites en utilisant des tests de diagnostic rapide comprenant le VRS.

La pandémie Covid-19 a bouleversé cette régularité avec une quasi-disparition de l'épidémie de VRS pendant l'hiver 2020-2021 (une grande part revient aux mesures barrières), avec survenue tardive en mai – juillet 2021 (début en semaine 05/2021, pic en semaine 13/2021 soit 13 semaines plus tard que lors de la saison 2019-2020, fin en semaine 23/2021). Deux épidémies très précoces ont suivi (début en octobre 2021 et en octobre 2022), particulièrement intense pendant l'hiver 2022-2023, achevée en semaine 9 de 2023 [5].

Cette dernière épidémie est une des nombreuses conséquences de la « [dette](#) immunitaire » [6,7,8] accumulée par la diminution de la circulation de nombreux agents pathogènes pendant les périodes où les mesures barrières étaient appliqués strictement.

Un retour « à la normale » est possible voire probable dans un délai difficile à prédire.

Epidémiologie clinique du VRS

Chaque année, un peu près d'un tiers des nourrissons de moins de deux ans sont touchés par la bronchiolite. Quasiment tous les nourrissons sont en contact avec le VRS avant 2 ans. Beaucoup se rétabliront sans traitement mais 2 à 3% d'entre eux nécessiteront une hospitalisation. En revanche le taux de décès est très faible (<1%) dans tous les pays dits industrialisés. Ces données sont très différentes dans les pays à faibles revenus, souvent associés à un accès difficile aux soins : la mortalité liée au VRS y est encore forte. L'OMS en a fait une de ses priorités en mettant en place une surveillance du VRS mondiale, couplée à



celle du virus de la grippe déjà très structurée, ainsi qu'une estimation clinique des manifestations liées aux VRS chez l'enfant, notamment des hospitalisations qui lui sont dues.

Des **facteurs de risque de formes graves** sont identifiés.

Les facteurs de risque de formes graves d'infection à VRS

- La prématurité
- Le faible poids de naissance
- L'âge inférieur à 3 mois
- Les cardiopathies
- Les affections respiratoires chroniques
- Les affections neurologiques ou musculaires
- Les déficits immunitaires primitifs ou acquis
- Drépanocytoses
- Trisomie 21
- Le tabagisme maternel pendant la grossesse
- L'exposition à des facteurs environnementaux :
- Tabagisme passif, pollution aérienne, collectivité...

Une étude française récente [9] démontre qu'il est difficile de prédire quels sont les enfants qui feront une bronchiolite qui donnera lieu à une hospitalisation avec **près de 90% des enfants hospitalisés pour bronchiolite associée au VRS sans aucun facteur de risque, faisant de la bronchiolite une maladie universelle.** Avant l'âge de deux ans, on estime que plus de 90 % des enfants auront contracté une infection due à ce virus, le plus souvent sans aucune conséquence.

Afin de faciliter la prise en charge clinique, SPF a publié en 2022 des recommandations de prévention et prise en charge dans le cadre du plan ORSAN EPI-CLIM. [10]

Chez l'enfant, le VRS est responsable d'une mortalité de moins de 1 % soit moins de 13 décès par saison dont environ deux tiers présentaient des facteurs de risque multiples (68%).

Bien que relativement peu fréquentes par rapport au nombre global annuel d'infections à VRS pédiatriques, les hospitalisations sont considérées en premier car, étant les mieux identifiées/ identifiables, elles sont un marqueur épidémiologique majeur pour les considérations de santé publique.

- En moyenne, en France, 50 000 hospitalisations par saison sont associées au VRS et sans surprise, les enfants de moins d'un an en payent le plus fort tribut avec 69 % des hospitalisations.
- Cela représente 28 % des hospitalisations toutes causes confondues chez les enfants de moins d'un an, pour moins de 10 % des hospitalisations toutes causes confondues chez les enfants de plus d'un an.
- Parmi les nourrissons hospitalisés, 21 % d'entre eux sont réhospitalisés dans les 3 mois, dont plus de la moitié (12 %) pour des maladies associées au VRS.



- L'âge reste un facteur de risque majeur et le risque d'hospitalisations est plus élevé pour les enfants les plus jeunes au moment du pic de circulation du VRS.
- Le nombre d'hospitalisations associées au VRS était cependant similaire pour les nourrissons nés pendant (octobre-mars) ou en dehors (avril-septembre) de leur première saison du VRS.
- Le pic d'infections et d'hospitalisations dues au VRS se situe entre octobre et mars en Europe, avec une occupation des lits en hospitalisation allant jusque 50% des capacités d'accueil et une embolisation de lits disponibles en réanimation et dans le secteur de soins intensifs de 8% à 50% pour d'autres urgences.
- Enfin, dans les 15 dernières années, malgré un taux d'hospitalisation contenu, le recours aux soins intensifs a augmenté de 30% sans que l'augmentation de recours à des techniques telle la VNI ne l'explique complètement.
- En France, **les coûts annuels d'hospitalisation** associés aux infections à VRS ont augmenté entre 2010-2011 et 2017-2018, passant respectivement de 93,2 millions d'euros à 124,1 millions d'euros. Les nourrissons âgés de moins d'un an représentaient 80 % du fardeau économique.

Les passages aux Urgences en rapport avec les infections à VRS s'étalent en moyenne sur une période de 4 mois avec au pic épidémique 20% des actes sur une durée plus ou moins prolongée (25% cet année en plateau à plus de 20% entre novembre 2022 et janvier 2023).

En médecine ambulatoire, il existe très peu de données sur la prise en charge des infections à VRS. Le réseau sentinelle a un fonctionnement discontinu calqué sur la surveillance de la grippe.

La mise en place de l'observatoire PARI (AFPA ACTIV) est une source de données pertinentes sur l'incidence des infections à VRS vues en ambulatoire et leur évolution.

Sa pertinence s'est confirmée pour mettre en évidence l'augmentation de l'incidence du VRS lors de la levée des mesures de confinement alors que les mesures de surveillance étaient mises en veille, hors période épidémique au printemps 2022.

Dans une étude française menée [11] en pédiatrie ambulatoire sur 2059 enfants de moins de 2 ans ayant consulté pour une bronchiolite, 58% avaient bénéficiés d'au moins 2 consultations, 37% d'une hospitalisation d'une durée habituellement supérieure à 3 jours dont 7% en réanimation. 75 enfants ont nécessité un transfert dans un hôpital délocalisé en raison de la saturation du système de soin.

L'impact des infections à VRS ne se limite pas à la bronchiolite

Otites : Une étude [12] de Heikkinen T et al, a montré que dans une cohorte d'enfants de moins de 3 ans, avec une incidence annuelle d'infection à VRS de 275 pour 1000, 58 % des enfants atteints présentaient une OMA et 66% ont bénéficié d'une antibiothérapie ; parmi les enfants de moins d'un an, 91% présentaient une otite moyenne aiguë et tous avaient reçu un traitement antibiotique. Les données [PARI](#) [13] montrent une concordance parfaite entre le pic des épidémies de bronchiolites et le premier pic des otites.

Pneumopathies. Jusqu'à l'épidémie de Covid, en dehors de la relation de temporalité liée à une co-infection avec le VRS et les virus de la grippe, le rôle



exact des infections virales à faire évoluer la capacité des sérotypes pneumococciques de la colonisation à la maladie n'était pas encore [clarifiée \[14\]](#). Chez les moins de 5 ans, une diminution de l'incidence des infections invasives pneumococciques a été observée après la mise en œuvre des mesures de confinement, parallèlement à l'effondrement des infections respiratoires à VRS ou de la grippe. Cette diminution était associée à une diminution des cas d'infection virale plutôt qu'à une diminution du taux de portage de pneumocoques qui lui est resté peu modifié pendant cette période.

L'augmentation de l'incidence de toutes les maladies infectieuses dont les infections invasives à pneumocoque (+62%) après la levée des mesures de confinement a été associée temporellement à une augmentation inhabituelle des cas de VRS (+53 %) par rapport à la tendance habituelle, argument supplémentaire en faveur du rôle de la dette [immunitaire](#) [15]. En revanche, l'incidence des infections invasives à pneumocoques dans les groupes d'âge plus élevés est restée faible et a été associée temporellement à la dynamique de l'épidémie de grippe.

L'impact sur la consommation d'antibiotiques. La prescription inappropriée d'antibiotiques lors d'infections aiguës virales des voies respiratoires est assez fréquente en pédiatrie et a été évaluée dans deux études différentes menées respectivement en Israël (33%) et en Écosse (14%) chez les enfants. Des résultats similaires ont été rapportés dans des études menées sur des adultes [16] **L'impact sur le système de soins.** Le caractère saisonnier du VRS est un facteur important qui influe sur les performances optimales du système de santé. **Il en résulte une pression aiguë sur les prestataires de soins primaires, une surcharge des services d'urgence et de la capacité des hôpitaux pédiatriques, avec surcharge de travail, épuisement, burn-out, sous recrutement de personnel de santé dans ces structures.** Le fardeau du VRS est d'autant plus ressenti qu'il n'existe pas de traitement actif pour l'infection.

L'impact familial et sociétal est lié à l'absentéisme parental en raison de l'âge des enfants concernés, à la tolérance des structures de garde, au coût émotionnel lié à la gestion symptomatique, aux difficultés d'accès aux soins primaires et aux urgences, aux séparations engendrées par les hospitalisations ou de la gravité des situations.

- Troubles du sommeil, Insomnie, Fatigue, Stress sont retrouvés dans les 4 semaines suivantes.
- En France, pour les familles, l'anxiété était présente pour 75 à 80 % des situations avec un retour à l'état antérieur en 3 à 4 semaines, avec une répercussion sur l'organisation familiale 84%, le mode de garde 20%. 60% des parents ont eu recours à un arrêt de travail, dépassant 5 jours pour 13 % d'entre eux. Dans 90% des cas un retentissement modéré ou sévère était rapporté pour les activités professionnelles. [17]

Les facteurs de tolérance clés pour les parents sont respectivement favorables et défavorables : la confiance dans les compétences des professionnels de santé et les expériences positives avec ceux-ci ; les réadmissions, les réinfections, les procédures douloureuses.



Les conséquences à long terme des infections à VRS

L'infection à VRS induit de profondes modifications de l'immunité associée à l'épithélium respiratoire. Ces déséquilibres sont à l'origine d'une hyper réactivité respiratoire dont la persistance et la répétition des exacerbations vont créer le statut d'« **asthme du nourrisson** » à l'occasion des rencontres avec les différents virus respiratoires : VRS, rhinovirus, entérovirus, métapneumovirus, coronavirus...

Les relations entre infection à VRS et asthme sont suspectées depuis longtemps. Un article très récent fait le point [18]. A partir d'une large cohorte américaine d'enfants ayant ou non fait une infection prouvée à VRS dans leur première année de vie, les auteurs trouvent que la proportion d'enfants développant un asthme dans les 5 années suivantes est plus faible chez les non infectés durant cette première année de vie (16%) que chez ceux ayant fait une infection à RSV (21% ; $p=0.016$), soit une diminution de risque de 26% (adjusted RR 0.74, 95% CI 0.58–0.94, $p=0.014$). La réduction de la proportion d'asthme dans la population des infectés est estimée à 15% (95% CI 2.2–26.8) si cette infection était prévenue, ce qui devrait être l'objet d'autres études pour confirmation. Par ailleurs, les auteurs sont prudents quant à l'établissement de la causalité entre VRS et asthme, ce dernier étant multifactoriel.

Quelles possibilités actuelles de prévention par l'immunisation ?

Elles reposent toutes sur une meilleure connaissance du virus lui-même, de ses protéines de surface, la protéine F notamment dans ses deux états post et pré-fusion, cette dernière étant celle qui retient toute l'attention des deux perspectives en cours de concrétisation : immunisation passive (par administration d'anticorps anti VRS soit par administration d'anticorps monoclonaux anti-VRS au nouveau-né, à la naissance ou peu après, soit par transfert transplacentaire d'anticorps anti-VRS produits par la femme enceinte après vaccination maternelle) et immunisation active du nourrisson (par vaccination). L'immunisation passive est très avancée. Rapidement après la découverte du Virus, la recherche d'un vaccin a été entreprise mais devant les difficultés rencontrées, la prévention s'est orientée en l'absence d'agents antiviraux efficaces disponibles vers **l'immunothérapie passive ou immunoprophylaxie**.

Les anticorps monoclonaux anti-VRS

Face aux difficultés rencontrées pour la mise au point d'un vaccin, très logiquement la recherche s'est tournée vers l'immunothérapie. Parmi les cibles potentielles, la glycoprotéine F par sa stabilité dans les sous types de virus A et B a été rapidement identifiée comme la cible pour le développement d'anticorps neutralisants.

Le palivizumab fut le premier anticorps monoclonal anti infectieux commercialisé en 1998. Il cible le site II de la protéine F, un de ces 6 épitopes identifiés (0, I, II, III, IV et V) comme capables d'induire la synthèse d'anticorps neutralisants. Jusqu'à ce jour, il a été le seul traitement efficace, recommandé pour la prévention des infections respiratoires à VRS chez les enfants vulnérables à risque élevé de maladie sévère à VRS dans la prévention des IVRI graves nécessitant une hospitalisation : enfants



prématurés (≤ 35 semaines d'aménorrhée, SA) âgés de moins de 6 mois au moment de la saison du VRS ; enfants de moins de 2 ans avec dysplasie bronchopulmonaire attestée par une oxygénodépendance à 28 jours de vie ayant été traités au cours des 6 derniers mois ou atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

L'administration intra-musculaire de cet anticorps monoclonal doit être renouvelée régulièrement pendant toute la saison du VRS. Sa demi-vie de 21 jours nécessite une injection mensuelle pour obtenir des concentrations suffisantes et couvrir la période de circulation du virus qui dure 5 à 6 mois. L'efficacité globale du palivizumab a été évaluée dans plusieurs méta analyses à partir de 5 essais cliniques randomisés confirmant son impact sur la réduction des hospitalisations, des infections à VRS à l'âge de 2 ans, des symptômes respiratoires à 12 mois, sans augmentation des effets secondaires [19].

En 2022, le Nirsevimab, nouvel anticorps monoclonal qui est une immunoglobuline G1 (IgG1) recombinante humaine dite de dernière génération, a obtenu une AMM dans le cadre de la prévention des infections à VRS chez les enfants de moins d'un an, exposés au cours de leur première saison épidémique. Il s'agit d'une IgG dirigée contre un autre épitope conservé de la glycoprotéine F dans sa conformation pré-fusion (site Ø). Le Nirsevimab a fait la preuve de sa capacité à neutraliser in vitro un panel de virus de type A ou B.

Son originalité, outre son plus fort pouvoir de neutralisation, tient à un allongement important de sa demi-vie, de l'ordre de 60 jours du fait de l'apport de la substitution de 3 acides aminés en position YTE dans une région particulière d'intérêt du site de fixation de l'immunoglobuline au Récepteur FcRn des IgG. Le prolongement de la demi-vie s'explique par cette modification YTE renforçant l'affinité de l'IgG1-YTE pour le récepteur des IgG à la surface des cellules endothéliales, ce qui assure une liaison plus stable en milieu acide et apporte une certaine protection supplémentaire vis à vis de la dégradation intracellulaire et facilite son recyclage dans la circulation.

L'efficacité de **Nirsevimab** a été démontrée lors d'essais cliniques randomisés contrôlés.

- Dans un premier essai (phase IIb), randomisé contrôlé en double aveugle versus placebo (2:1) des nourrissons prématurés (29 à 34⁺⁶ SA), en bonne santé, recrutés dans 23 pays sur les 2 hémisphères, ont reçu soit une dose unique de 50 mg de nirsevimab (N=969) soit une dose de placebo (N=484). Comparativement aux nouveau-nés ayant reçu le placebo, chez les nouveau-nés ayant reçu le nirsevimab, il a été observé une diminution significative à la fois de l'incidence des IVRI associées au VRS ayant nécessité une consultation médicale (critère d'évaluation principal) (réduction de 70,1% (intervalle de confiance à 95%, IC95% : 52,3% à 81,2%) et de l'incidence des hospitalisations pour infection à VRS (critère d'évaluation secondaire) (baisse de 78% (IC : 51,9-90,3% ; P< 0,001), les deux effets se maintenant au-delà de 150 jours. [20]
- Une seconde étude, (« MELODY », essai clinique randomisé contrôlé en double aveugle versus placebo (2:1), chez des enfants à terme ou prématurés tardifs (35 SA et +), conduite dans 21 pays avant et après la pandémie de covid-19 a confirmé ces résultats. Les nourrissons recevaient 50 ou 100 mg de Nirsevimab selon qu'ils pesaient moins ou plus de 5 kg, et étaient suivis



pendant 150 jours. L'incidence des IVRI associées au VRS nécessitant une consultation médicale avait diminué de 74,5% (IC95% : 49,6% à 87,1% ; $P < 0,001$) [21].

- Une analyse secondaire regroupant les 2350 enfants inclus dans l'étude Ilb et Melody, a confirmé l'efficacité du Nirsevimab avec une diminution des hospitalisations pour IVRI associées au VRS de 77,3% [IC₉₅ : 50,3–89,7]), et de 86 % [IC₉₅ : 62,5–94,8] pour les infections les plus sévères. Les consultations médicales pour IVRI liées au VRS ont diminué de 79,5% [IC₉₅ : 65,9–87,7]. Ces résultats très encourageants viennent confirmer l'impact du Nirsevimab dans la prévention et le recours aux soins pendant la première saison d'exposition. Dans cette analyse un peu plus de 2/3 des enfants (68%) avaient un âge de moins de 3 mois à l'inclusion et un peu plus de la moitié était issus d'une grossesse à terme (55%) [22].
- Enfin tout récemment, (*présentés à L'ESPID en mai 2023*), les résultats préliminaires de l'étude « Harmony » conduite dans 3 pays européens au cours de saison 2022-23 du VRS sont venus confirmer ces résultats avec **une forte réduction** des hospitalisations pour bronchiolite à VRS de 83,21 % (IC₉₅ : 67,7-92, $p < 0,0001$) avec une **réduction de 75 % des formes sévères. Une réduction de 58,04 % de l'ensemble des hospitalisations pour infections respiratoires pendant la saison du VRS (IC₉₅ = 39,7-72, $p < 0,001$) a été observée.**

Ces résultats donnent des perspectives prometteuses dans l'optique des saisons à venir.

Utilisation pratique du Nirsevimab

Ce nouvel outil mis à disposition pour la prévention des bronchiolites à VRS est destiné à l'ensemble des nourrissons exposés à leur première saison épidémique. Il sera disponible sous 2 conditionnements prêts à l'emploi : 50 (0,5 ml comme l'ensemble des vaccins pédiatriques) et 100 mg (1 ml). Les posologies proposées sont de 50 mg pour les enfants de moins de 5kg et de 100 mg pour les enfants de 5kg et +.

L'administration intra-musculaire pourrait se faire avant le début de la saison épidémique, en septembre-octobre, au mieux à la maternité, ou le plus tôt possible après la naissance, par le pédiatre, le médecin généraliste, la sage-femme ou une infirmière (dès que les textes le permettront).

Pour les enfants à terme et les prématurés (ne relevant pas préalablement de l'administration du Palivizumab), l'ensemble des sociétés savantes pédiatrie (Conseil National Professionnel de Pédiatrie, Société Française de Pédiatrie, Association Française de Pédiatrie) ont pris, à la demande des autorités de santé, dès le premier trimestre 2023, des positions claires proposant cette immunisation à tous les nourrissons âgés de 0 À 6 mois pendant la période épidémique du VRS (habituellement Octobre-Février). Pour les enfants qui répondaient aux indications restrictives de Palvizumab (Tableau), la Société Française de Néonatalogie et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique se sont prononcé pour le remplacement du Synagis par le Beyfortus pour des raisons essentiellement de coût et de facilité d'administration (1 dose versus 5 doses).



Le Tableau résume les principales caractéristiques du Palivizumab et Nirsevimab

	Palivizumab (Synagis®)	Nirsevimab (Beyfortus®)
Type d'IgG	IgG1, humanisé (95% humain/5% murin)	IgG1 humaine
Site de la protéine F ciblé	Pre et Post fusion site II	Site 0 prefusion
AMM	1998 (FDA), 1999 (EMA)	2022
Demi-vie	21 j (19-27 j)	69 j (63-73 jours)
Administration	Mensuelle 5 injections	Unique 1 seule aussitôt que possible dans la saison épidémique
Dose	15 mg/kg	< 5 kg : 50 mg 5 kg et + : 100 mg
Indication	< 6 mois et moins de 35SA < 2 ans et CLD ou CHD*	< 12 mois
Dispensation	Hospitalière	A définir
Remboursement	< 6 mois et Prema < 32 SA+BDP < 24 mois et CHD < 24 mois et < 32 SA avec CLD	A définir

*Extension d'AMM 2003

L'immunisation maternelle

Elle repose sur la vaccination de la future mère destinée à protéger le fœtus et le nouveau-né. Dans l'étude MATISSE [23], un total de 7392 femmes enceintes (randomisation 1 :1), sans facteurs de risque, entre 24 et 36 semaines de gestation ont reçu soit le vaccin pre-fusion F, non adjuvanté, administré par voie intramusculaire à la dose unique de 120 microgrammes soit un « placebo ». Il s'agit des résultats de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée. Chez les nouveau-nés, suivis jusqu'à 180 jours de vie, l'efficacité vis-à-vis des formes sévères d'infection respiratoire basse associées au RSV a été de 81.8% (99.5% IC : 40.6-93.3) à 90 jours et encore de 69.4% (97.5% IC : 44.3-84.2) à 180 jours. L'efficacité vis-à-vis des infections respiratoires basses associées au VRS a, elle, été de 57.1% (97.5% IC : 14.7-79.8). L'incidence des effets indésirables, en termes de tolérance et de sécurité vaccinale, dans le mois suivant l'injection chez la mère ou après la naissance a été similaire dans le groupe vacciné (13.8% de femmes et 37.1% des nouveau-nés) et dans le groupe placebo (13.1% et 34.5%, respectivement).



En conclusion, ces avancées récentes dans la prévention pharmacologique du VRS, par immunisation passive, sont destinées à protéger les jeunes nourrissons, si possible dès leur naissance, des infections à VRS, mais aussi leur santé, le confort familial et nos systèmes de soins. La condition essentielle est leur utilisation large en population générale. Ceci requière une mobilisation des professionnels de santé (PS) autour de la naissance, une bonne connaissance des acquis récents par le public et les PS, un support fort des autorités de santé.

Références :

- [1] D. Zhivaki , S. Lemoine , A. Lim et al. Respiratory Syncytial Virus Infects Regulatory B Cells in Human Neonates via Chemokine Receptor CX3CR1 and Promotes Lung Disease Severity. J.immuni.2017 Feb 21;46(2):301-314.doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.010.
- [2] Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. N Engl J Med. 2016 Jan 7;374(1):62-72. doi: 10.1056/NEJMra1413456
- [3] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite>
- [4] <https://pdf.sciencedirectassets.com/777792/1-s2.0-S2666776222X00094/1-s2.0-S2666776222001934/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEAcACXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIQCvheV9NNqn%2BN0Yu%2FzUkySXEGpGvskaHiZ2uknx2D%2FP4QlgJ%2BcLhM3QthQtKwRbQBhGm5gSFYtkjwNWuFK>
- [5] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-bronchiolite-semaine-9.-saison-2022-2023>
- [6] <https://pdf.sciencedirectassets.com/778420/1-s2.0-S2666991921X00073/1-s2.0-S2666991921001123/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEAcACXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIQC%2BsoBpP4R%2FRpW%2B03luaumuFtx0kUkqzU6ybbLE5OI1UwlgGyeLUevG1KbTbCQiwr%2Bw9BG2SSlscUjTdcO>
- [7] <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2822%2900544-8>
- [8] <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-4642%2821%2900333-3>
- [9] Demont C et Al. BMC Infectious Diseases. 2021 ; 21:730 doi.org/10.1186/s12879-021-06399-8
- [10] <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/epidemie-de-bronchiolite-en-france-rappel-des-recommandations-de-prevention-et-de-prise-en-charge>
- [11] Assathiany R. et Al Le pédiatre 312,2022-5
- [12] T. Heikkinen , E. Ojala, M. Waris. Clinical and Socioeconomic Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. J Infect Dis. 2017 Jan 1;215(1):17- 23. doi: 10.1093/infdis/jiw475
- [13] R. Cohen, A.Rybak, A. Werner et al. Trends in pediatric ambulatory community acquired infections before and during COVID-19 pandemic: A prospective multicentric surveillance study in France. The Lancet Regional Health - Europe Volume 22, November 2022, 100497



- [14] R. Dagan, D. Danino, D.M. Weinberger et al. The Pneumococcus–Respiratory Virus Connection—Unexpected Lessons From the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218966. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18966
- [15] R. Cohen, C. Levy, A. Rybak et al. Immune debt: Recrudescence of disease and confirmation of a contested concept. *Infectious Diseases Now* Volume 53, Issue 2, March 2023, 104638
- [16] J. Hartnett , P. Donga , G. Ispas et al. Risk factors and medical resource utilization in US adults hospitalized with influenza or respiratory syncytial virus in the Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022 Sep;16(5):906-915. doi: 10.1111/irv.12994.
- [17] R.Assathiany et Al *Le pédiatre* 312,2022-5
- [18] C. Rosas-Salazar, T. Chirkova,T. Gebretsadik et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet* 2023, 19 april. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00811-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00811-5)
- [19] L. Garegnani , L. Styrnisdóttir , P. Roson Rodriguez et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16;11(11):CD013757. doi: 10.1002/14651858.CD013757.pub2.
- [20] M P. Griffin , Y. Yuan , T. Takas et Al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 ;383:415-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1913556
- [21] L. L Hammitt , R. Dagan , Y. Yuan et al.. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *NEJM*. 2022. Mar 3;386(9):837- 846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275
- [22] E A F Simões , S. A Madhi , W. J Muller 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* 2023; Mar;7(3):180-189. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00321-2)
- [23] B. Kampmann , S A Madhi , I. Munjal et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *NEJM* 2023; 388:1451-1464. DOI: 10.1056/NEJMoa2216480)

Fiche réalisée par : Catherine Weil-Olivier, Odile Launay, Isabelle Hau, Franck Thollot, Maeva Lefebvre, Didier Pinquier, Robert Cohen.

Mise à Jour : Juin 2023