

Immunisation VRS

JPA le 15 Octobre 2024

Dr ABADA

Pole mère enfant

Service de pédiatrie

CHIVA



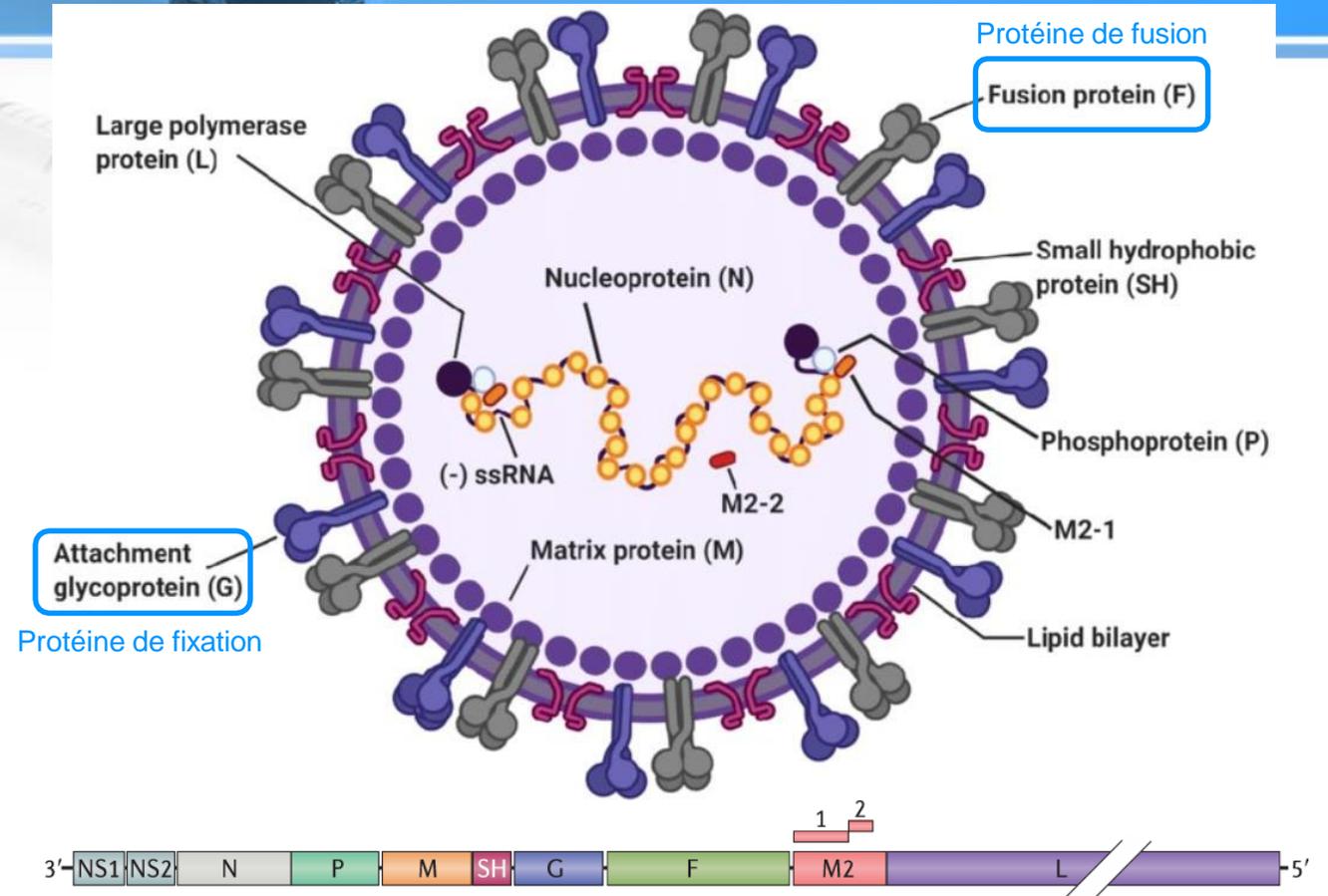
Le Virus Respiratoire Syncytial

Virus à ARN simple brin

- Genre: Pneumovirus
- Famille: Paramyxoviridae
- Deux sous-groupes principaux:
 - VRS A
 - VRS B

La différence entre les sous-groupes dépend de la séquence d'acides aminés de la protéine de fixation G du VRS

- Les infections dues au VRS A sont les plus fréquentes (60% de VRS A)²
- La diversité des génotypes des souches du VRS-B est plus importante³





VRS

- **Définition** : virus respiratoire à ARN enveloppé de sous-groupe A ou B très commun et très contagieux qui est responsable d'infections aux voies respiratoires, dont les poumons
- **Transmission** : exposition directe ou indirecte aux sécrétions respiratoires contenant le virus (contact/gouttelettes)
- **Symptômes** : congestion ou rhinorrhée, mal de gorge, toux, fatigue, fièvre pouvant mener à une :
 - infection grave des voies respiratoires ou des poumons
 - bronchiolite chez les nourrissons

*Primo-infection au VRS ne confère pas une immunité protectrice complète



Épidémiologie et fardeau du VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons

VRS : bilan de la saison 2023-2024, surveillance virologique

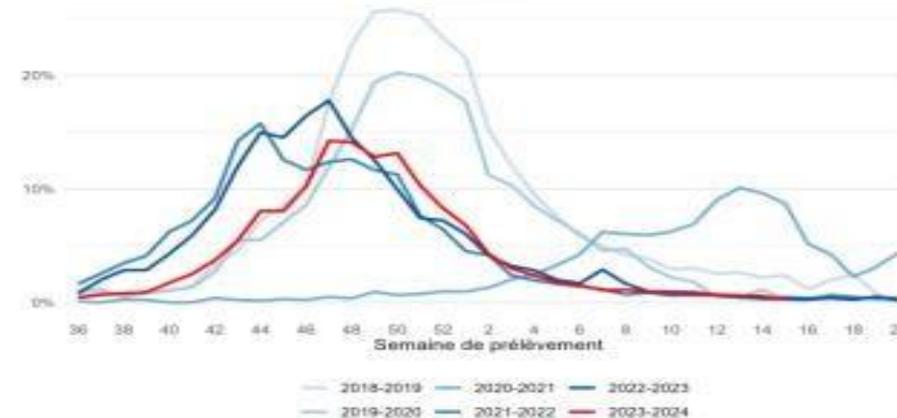
Le taux de positivité du VRS parmi les prélèvements réalisés en ville par les médecins du réseau Sentinelles était de 5,3% à la mi-octobre (S42) en début d'épidémie, de 21,5% fin novembre (S47), lorsque la valeur maximale a été observée et de 5,9% début janvier (S01) en fin de l'épidémie. Le taux de positivité des prélèvements réalisés en milieu hospitalier (réseau RENAL) était de 3,7% en S42, de 14,2% en S47 et de 6,8% en S01.

Taux de positivité* pour VRS des prélèvements réalisés en France hexagonale

Médecine de ville



Hôpital



Source : réseau Sentinelles, DUMG Rouen, CNR

* Prélèvements tous âges. Les proportions sont rapportées aux nombres de prélèvements pour lesquels le pathogène a été testé, tous symptômes confondus

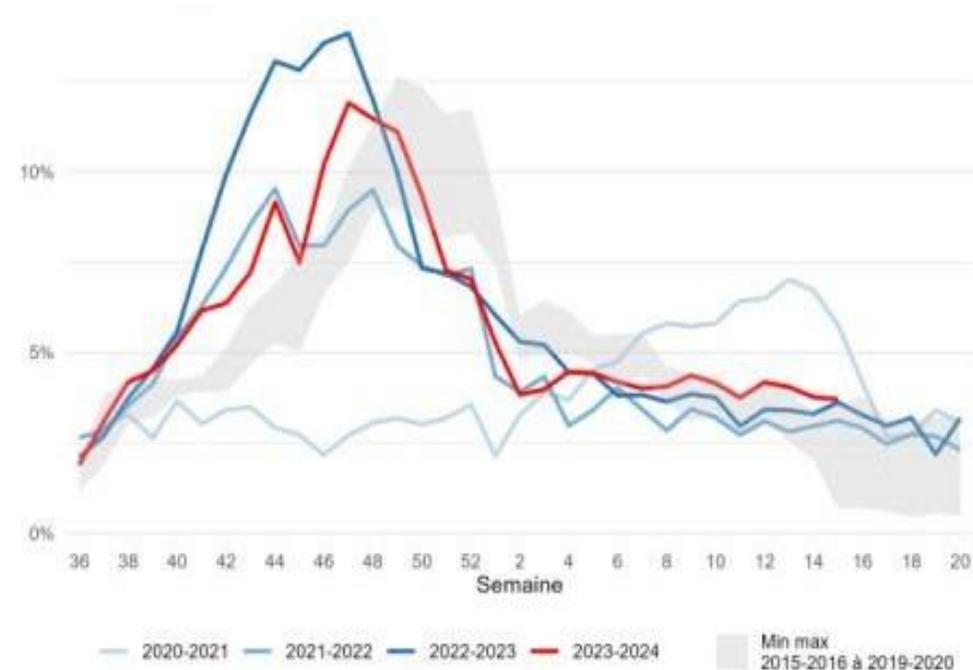
Bronchiolites : bilan de la saison 2023-2024, caractéristiques de l'épidémie

Infections respiratoires aiguës



- **Epidémie précoce** dans l'hexagone, débutée mi-octobre, soit 4 semaines plus tôt qu'habituellement observé et achevée début janvier
- **Durée d'épidémie classique**, soit 12 semaines
- **Part des hospitalisations pour bronchiolite des < 2 ans** parmi l'ensemble des hospitalisations après passage aux urgences **de 44,3%** au pic épidémique fin novembre
- **Intensité comparable à celles des épidémies avant l'émergence de la COVID-19** mais inférieure à celle de la saison dernière (2022-23) qui était particulièrement importante

Part de la bronchiolite parmi les actes SOS Médecins chez les enfants de moins de 2 ans



Source : SOS Médecins

Bronchiolites : bilan de la saison 2023-2024, cas graves en réanimation

Caractéristiques des nourrissons admis en service de réanimation pour une bronchiolite en France au cours de la saison 2023-2024, données au 12 avril 2024

	Bronchiolite N = 668	
	N	%
Sexe		
Garçon	363	(56%)
Fille	284	(44%)
Non renseigné	21	
Classes d'âge (mois)		
< 1	87	(13%)
1-2	253	(39%)
3-5	154	(24%)
6-11	100	(15%)
12-24	60	(9%)
Non renseigné	14	
Agents pathogènes (seul ou en co-infection)*		
VRS	436	(69%)
Rhinovirus	133	(21%)
Métapneumovirus	47	(7%)
Entérovirus	39	(6%)
Parainfluenzae virus	23	(4%)
Virus grippal	21	(3%)
Adénovirus	20	(3%)
SARS-CoV-2	19	(3%)
Coronavirus saisonnier	15	(2%)
Bocavirus	8	(1%)
Autre pathogène	16	(2%)
Non identifié/Non recherché/Non renseigné	38	

	Bronchiolite N = 668	
	N	%
Présence de comorbidité(s) et/ou prématurité**		
Prématurité	111	(17%)
Pathologie cardiaque	48	(7%)
Pathologie pulmonaire	40	(6%)
Traitement préventif pour le VRS		
Nirvesimab (Beyfortus)	143	
Palivizumab (Synagis)	10	
Non renseigné	1	
Assistance ou aide ventilatoire la plus invasive		
Aucune/Non renseignée	18	(3%)
Ventilation non invasive	414	(62%)
Oxygénothérapie à haut-débit	191	(29%)
Ventilation invasive	43	(6%)
Assistance extracorporelle	2	(<1%)
Décès		
	1	(<1%)

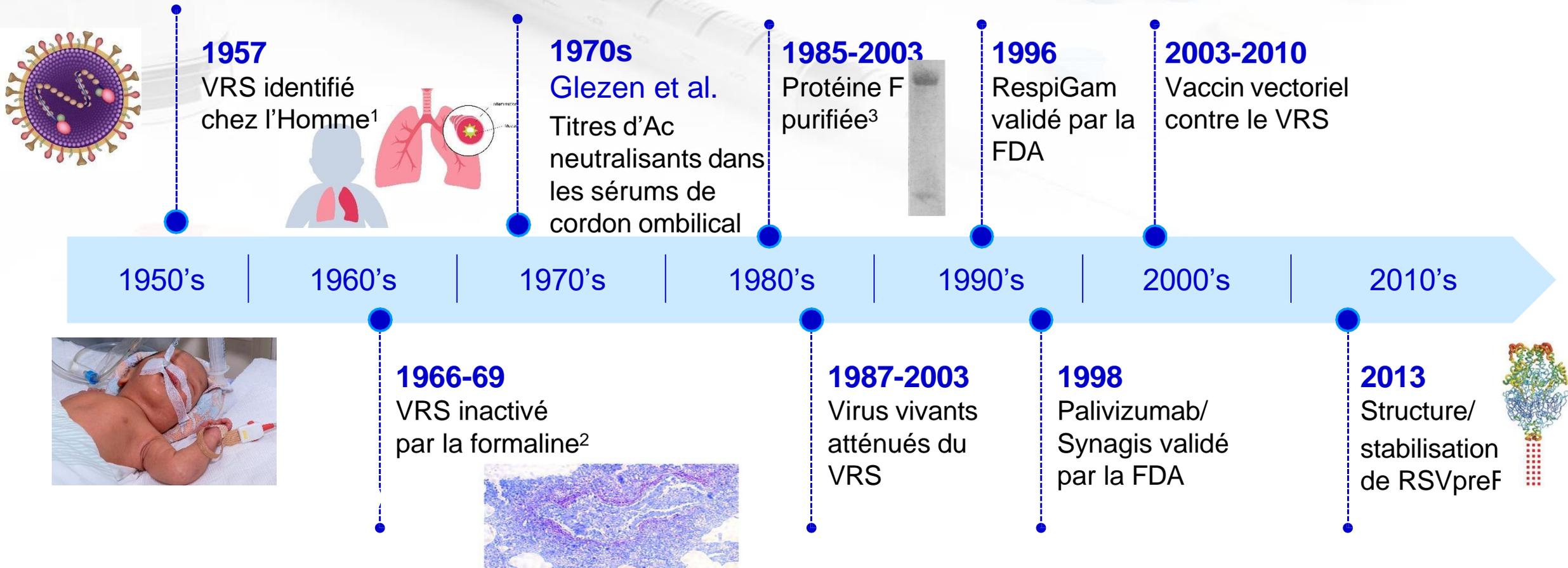
Source : réseau de services de réanimation sentinelles pédiatriques.

Compte tenu des arrondis, la somme des pourcentages peut être différente de 100%.

* Plusieurs agents pathogènes possibles pour un patient (co-infections). Le total est supérieur à 100%.

** Seules les comorbidités les plus fréquentes sont décrites. Plusieurs comorbidités possibles pour un patient.

Principales étapes de la R d'un vaccin contre le VRS et d'un anticorps monoclonal



1. Gonik B. *Health Sci Pract.* 2019 Dec 23;7(4):515-520. doi: 10.9745/GHSP-D-19-00121. PMID: 31791975; PMCID: PMC6927832. 2. Fernando P. Polack et al. *J Exp Med* 2002;196:859-865. 3. Walsh., *J Gen Virol* 66:409; 1985. 4. McLellan., *Science* 342: 592; 2013

- **Palivizumab**

- Anticorps monoclonal
- Approuvé en '99
- Procédure d'administration lourde
 - Injection intramusculaire mensuelle
 - Pendant 5-6 mois

- €€€

- Uniquement les nés à H risque



Bronchiolite
Plusieurs vaccins ou anticorps contre le VRS*

Femmes enceintes (pour protéger le bébé) Personnes âgées (d'au moins 50 ans) Nourissons

Groupes pharmaceutiques	Pfizer	GSK	Moderna	Sanofi
Type de produit	Vaccin recombinant	Vaccin recombinant	Vaccin à ARNm messager	Anticorps monoclonal injectable
Nom commercial	Abrysvo	Azevry	ARNm-1345	Bevfortus
Cible	👤 👤	👤	👤	👤
Efficacité revendiquée contre les formes graves	62% 82% 	83% 83% 	84% 83% 	83% 83%
Niveau d'autorisation en Europe	Autorisation accordée	Autorisation accordée	Autorisation demandée	Autorisation accordée

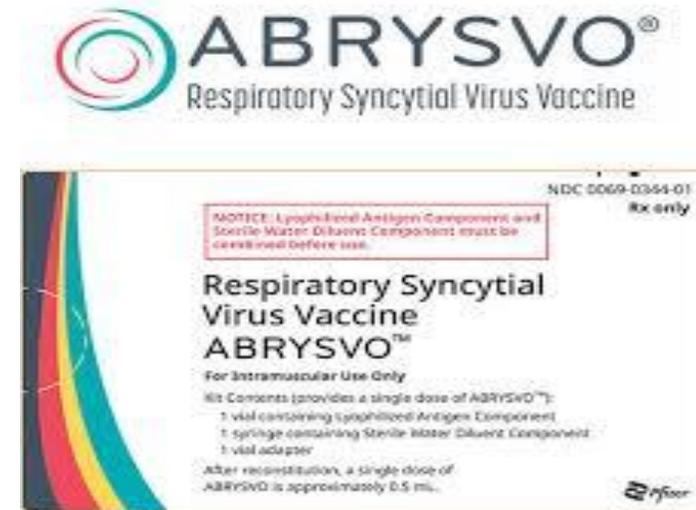
* Virus respiratoire syncytial.

22 septembre 2023 - Sources : groupes pharmaceutiques et EMA.

Le Parisien

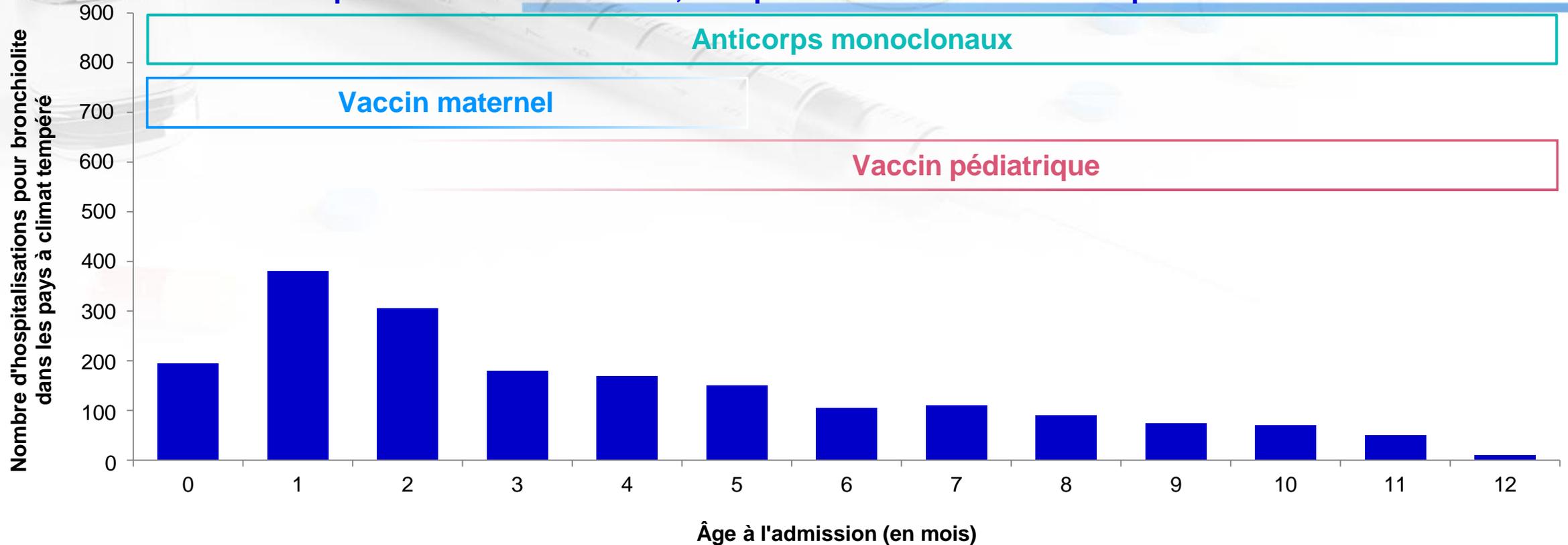
Nouvel espoir

- Nirsevimab(Beyfortus®) Vaccin(Abrysvo®)



Trois stratégies visent à prévenir la maladie à VRS chez les nourrissons

L'immunisation maternelle protège les nourrissons au cours des premiers mois de leur vie, lorsque le fardeau du VRS est le plus élevé



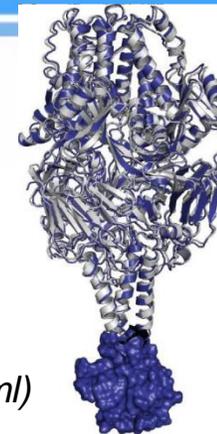
L'immunisation maternelle est la première occasion de fournir une protection dès le 1^{er} jour de vie.

Developpement d'un candidat vaccin RSVpreF

Vaccin Protéique Recombinant

Sous-unitaire, bivalent, constitué de protéines F en conformation pré-fusion stabilisées

- Séquences basées sur les souches RSV A et RSV B
- Non adjuvanté
- Dosage **120 µg** (1 dose contient 60 µg de chaque antigène de la protéine de pré-fusion, dans une injection de 0,5 ml)



Indications proposées



Immunisation maternelle

Immunisation des femmes enceintes pour prévenir les infections respiratoires basses dues au VRS chez les nourrissons de la naissance à 6 mois



Adultes âgés

Immunisation active pour la prévention des infections respiratoires basses dues au VRS chez les adultes de plus de 60 ans

Populations ciblées dans l'AMM



Adulte âgé

Indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS)

Reco HAS → Juillet 2024



Femme enceinte

Indiqué pour la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (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

Reco HAS → Mai 2024



L'avis HAS en 5 points clés...

1. Place des deux stratégies et accessibilité

La vaccination maternelle et l'immunisation passive par Ac monoclonaux **sont deux stratégies alternatives.**

Afin d'optimiser la mobilisation et l'acceptabilité des PDS et des parents, la **HAS préconise une accessibilité des deux médicaments (vaccin et anticorps monoclonaux) dans les maternités.**

Les deux stratégies de prévention des infections à VRS soient présentées et expliquées au(x) futur(s) parent(s) pendant la grossesse afin de permettre leur décision éclairée quant à la protection du nourrisson

2. Période d'administration

La HAS recommande que le vaccin **Abrysvo®** soit administré uniquement entre **32 et 36 SA**

Dans l'attente de données de pharmacovigilance supplémentaire, afin de limiter le potentiel surrisque de naissance prématurée et compte tenu du manque de données d'efficacité vaccinale chez les nouveau-nés prématurés

Administration entre **septembre et janvier**
(France métropolitaine)

Compte tenu du caractère saisonnier du VRS ainsi que des données d'efficacité contre les formes sévères du VRS, montrant une protection pendant les 6 premiers mois après l'accouchement

Le vaccin **peut être administré en même temps** qu'un vaccin contre la **grippe** ou contre la **Covid-19**

Conformément à son AMM, un **intervalle minimum de 2 semaines** est recommandé entre l'administration du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (**dTca**) et l'administration du vaccin contre le **VRS**



4. Revaccination lors d'une grossesse ultérieure

La HAS ne se prononce pas sur la pertinence d'une revaccination lors de grossesses ultérieures chez une femme enceinte déjà vaccinée au cours d'une grossesse antérieure

En l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité d'une dose additionnelle de vaccin dans le cadre d'une grossesse consécutive et dans l'attente de données complémentaires



5. Cas particuliers

Dans les cas où la vaccination n'a pas été réalisée chez la femme enceinte ou lorsqu'elle n'est probablement pas efficace (**nouveau-nés prématurés, intervalle entre la vaccination et la naissance de moins de 14 jours**), la HAS préconise un rattrapage par immunisation passive par Ac monoclonaux

Chez les femmes immunodéprimées, la HAS recommande **préférentiellement l'administration d'anticorps monoclonaux chez le nourrisson.**

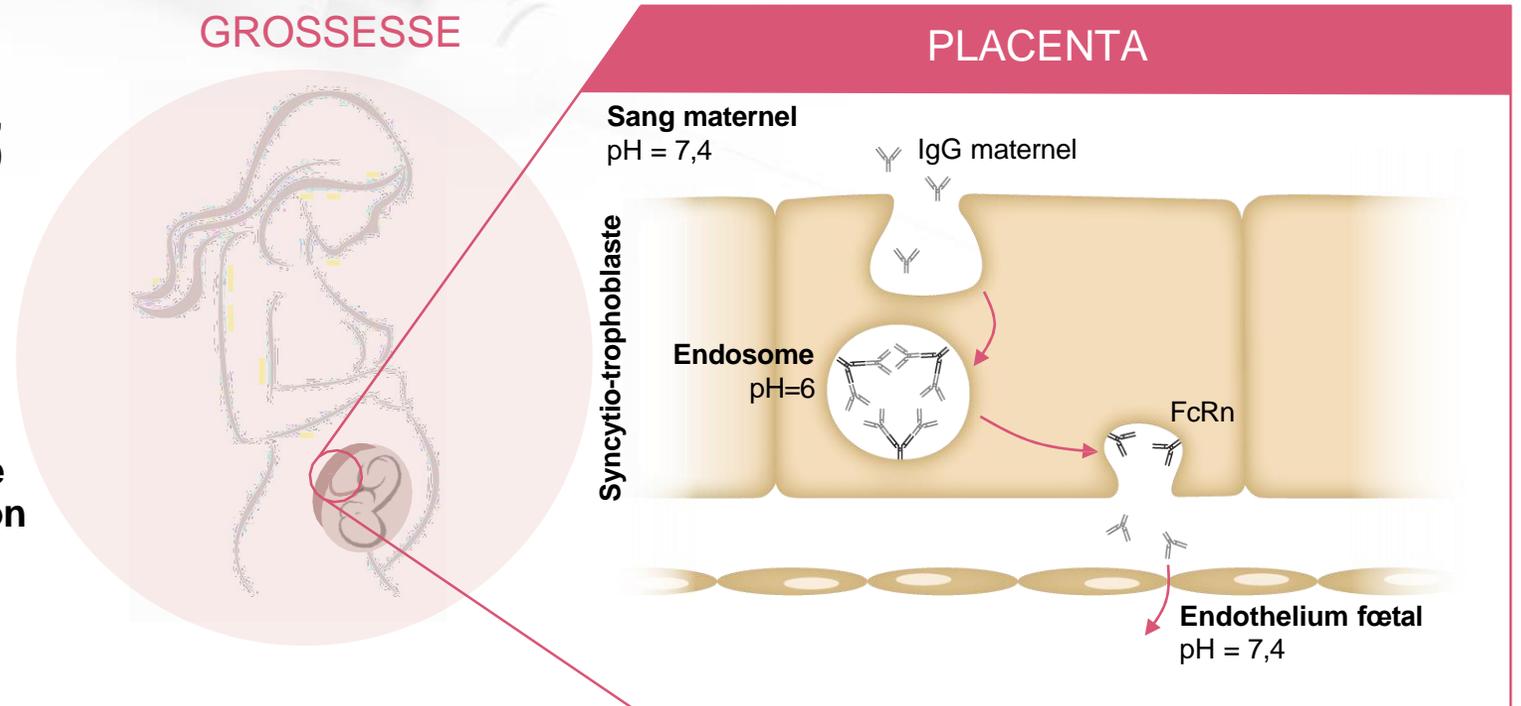
En l'absence de données d'efficacité et d'immunogénicité chez les femmes immunodéprimées

Le transfert transplacentaire d'anticorps maternels augmente au cours de la grossesse

Mécanismes de transfert actif et unidirectionnel d'anticorps à travers le placenta via le récepteur FcRn³

- Le transfert d'anticorps est minime au cours du premier trimestre, mais **dès la 30^{ème} SA**, le taux d'anticorps IgG du fœtus atteint environ 50 % du taux d'anticorps maternels et continue d'augmenter de façon marquée¹

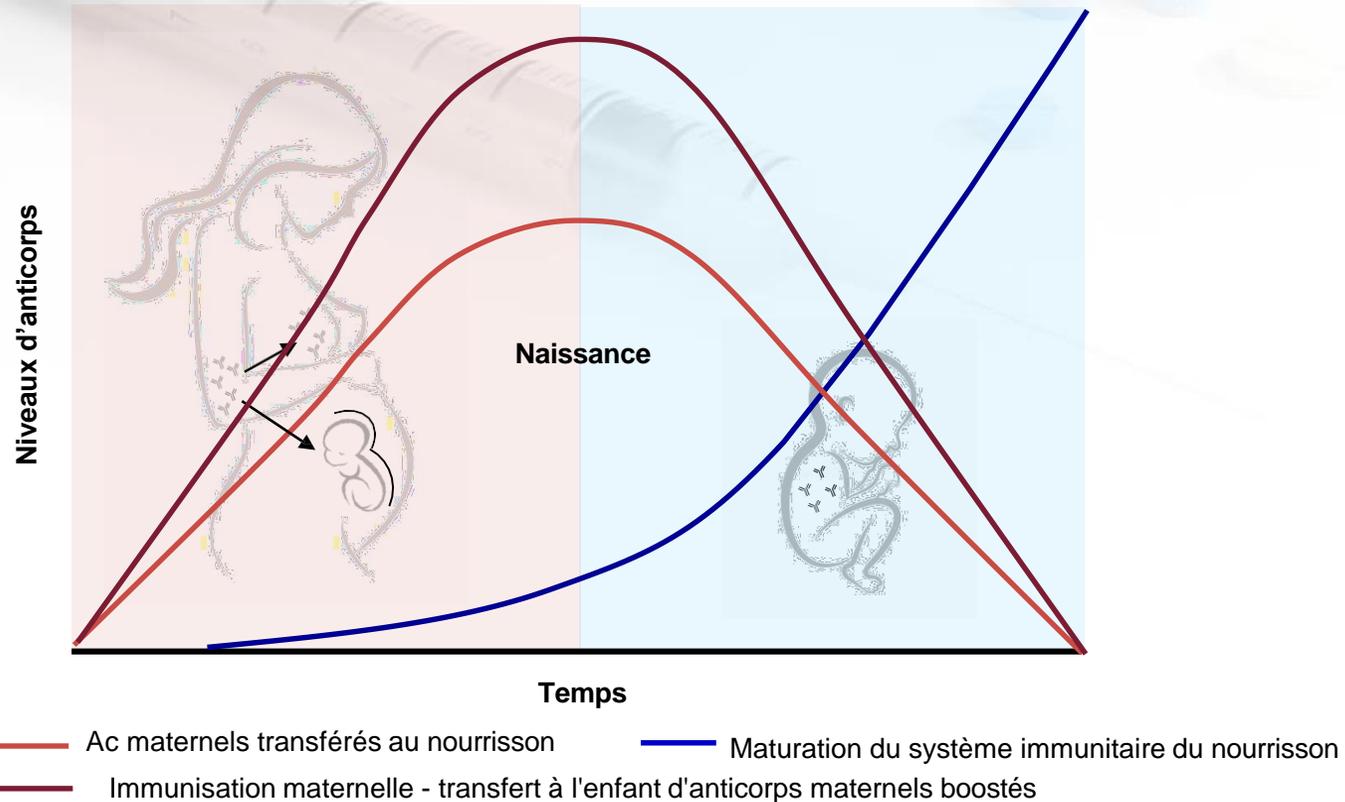
- Lors d'une grossesse normale à terme (≥ 37 SA), la **concentration d'anticorps maternels dans le sang du fœtus tend à dépasser la concentration dans le sang maternel (CMR > 1.0)**^{1,2}



CMR, cord-to-maternal titer ratio.

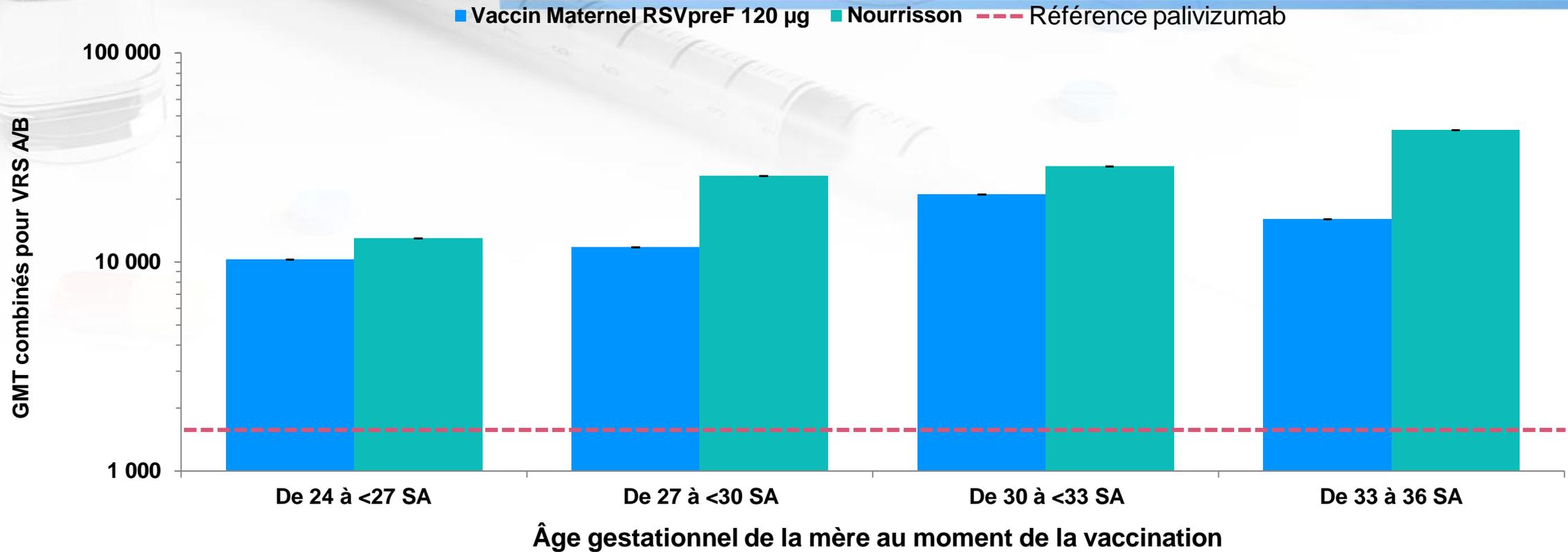
1. Atwell JE, et al. *Vaccine*. 2022;40(32):4361-4370. 2. World Health Organization. [Definitions and indicators in family planning maternal & child health and reproductive health used in the WHO Regional Office for Europe](#). Updated January 2001. Accessed April 5, 2023. 3. Albrecht M, Arck PC. *Front Immunol*. 2020;11:555. doi:10.3389/fimmu.2020.00555

Les anticorps maternels sont transférés au fœtus pendant la grossesse et protègent les nouveau-nés contre les agents pathogènes après la naissance



L'immunité du nourrisson dépend fortement des anticorps maternels transférés jusqu'à la maturation du système immunitaire de l'enfant.

Les titres neutralisants (GMT) à la naissance sont plus élevés chez les **nourrissons** quel que soit l'âge gestationnel de la **mère** au moment de la vaccination

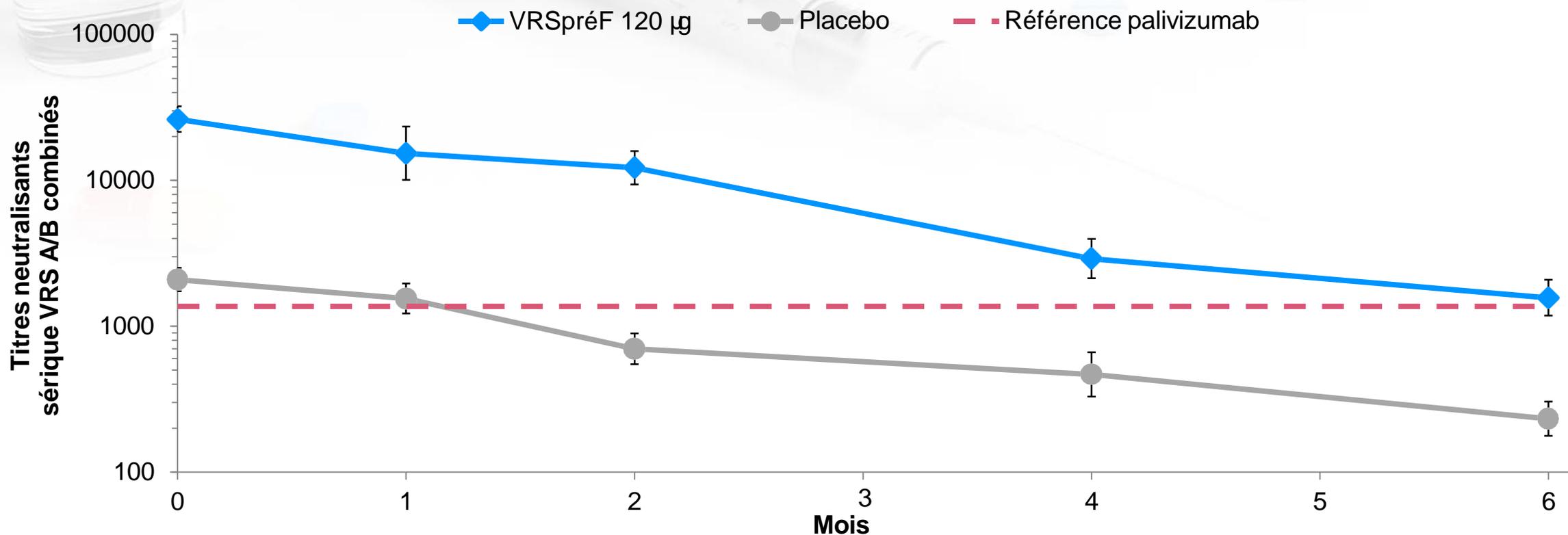


Taux de transfert transplacentaire	De 24 à <27 SA	De 27 à <30 SA	De 30 à <33 SA	De 33 à 36 SA
	1.18	2.21	1.46	2.69

Palivizumab reference line = 50% A/B neutralizing titer of a 100ug/mL palivizumab dose, demonstrated to be efficacious in preventing infant RSV-associated ICU admission (Forbes ML, Kumar VR, Yogev R, et al. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2789-94.)

Les titres neutralisants chez le nourrisson persistent et restent élevés jusqu'à l'âge de 6 mois

Moyenne géométrique des titres neutralisants à 50 % VRS A/B combinés par mois

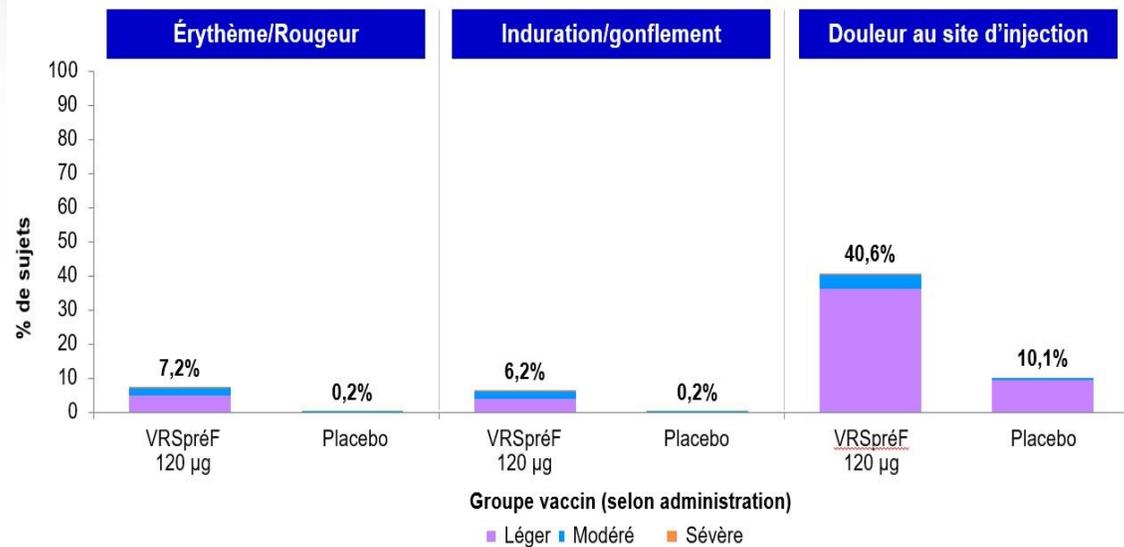


Ligne de référence du palivizumab = titre neutralisant A/B à 50 % d'une dose de palivizumab de 100 ug/ml, dont l'efficacité a été démontrée pour prévenir l'admission du nourrisson en USI associée au VRS (Forbes ML, Kumar VR, Yogev R, et al. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2789-94.)

Réactions locales et systémiques chez la femme enceinte

Les réactions locales sollicitées étaient légères à modérées et se sont résolues rapidement

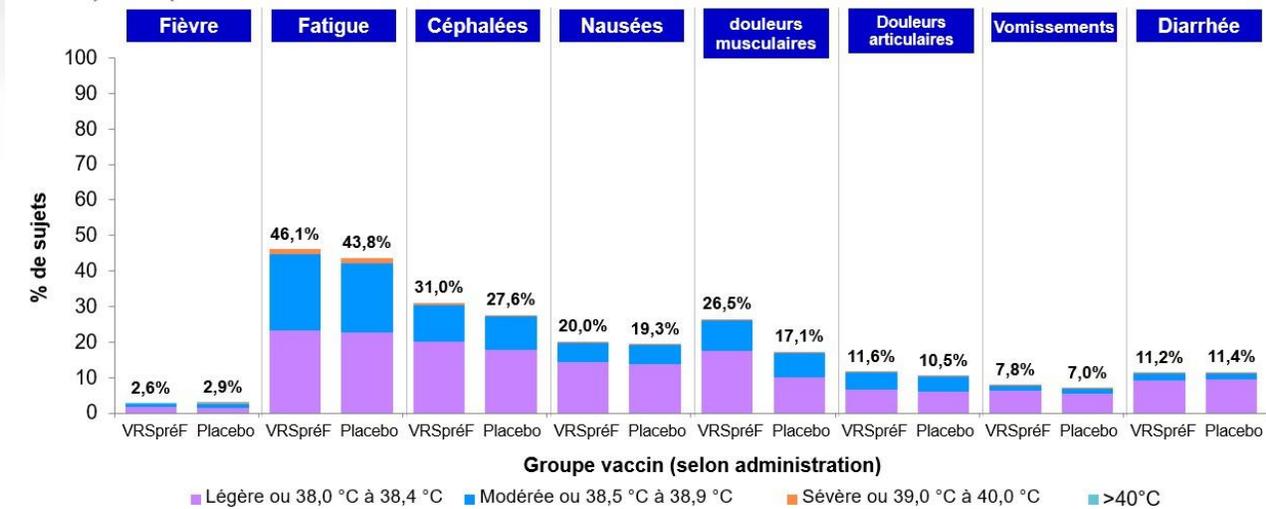
Mères participantes



Réactions locales, par sévérité maximale, dans les 7 jours suivant la vaccination

Les événements systémiques sollicités étaient légers à modérés et se sont résolus rapidement

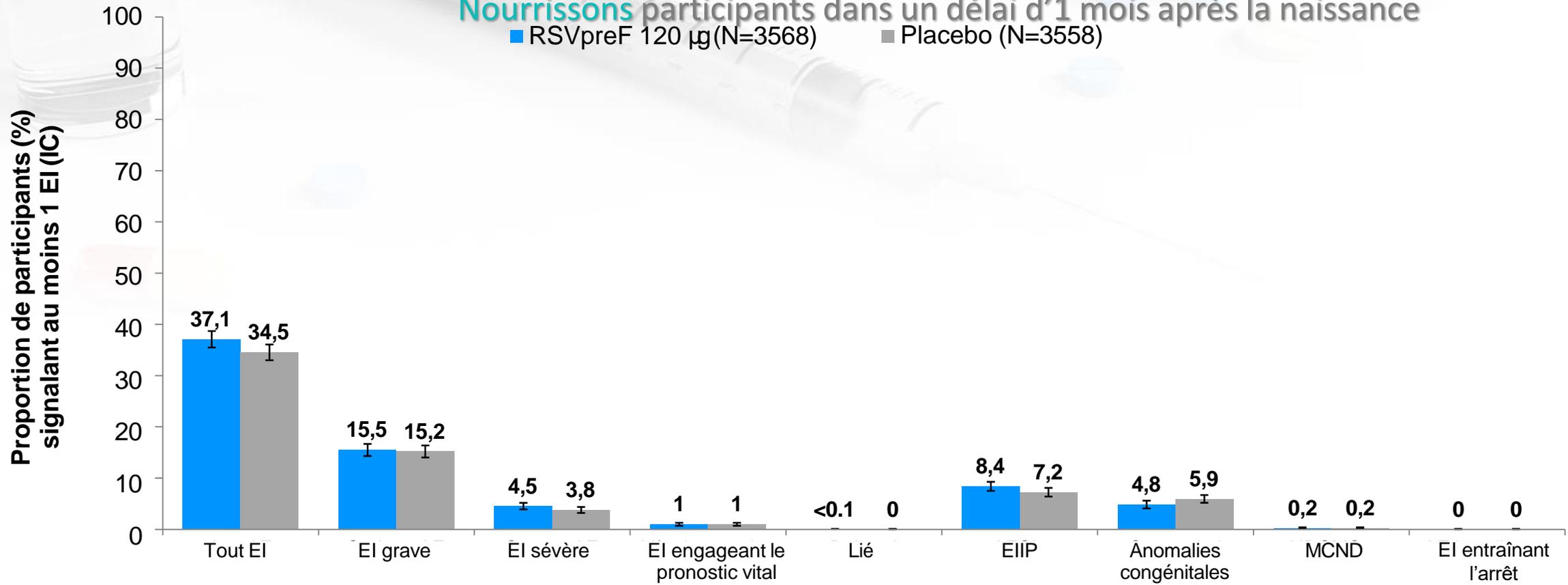
Mères participantes



Réactions locales, par sévérité maximale, dans les 7 jours suivant la vaccination

Événements indésirables comparés entre VRSpréF et placebo

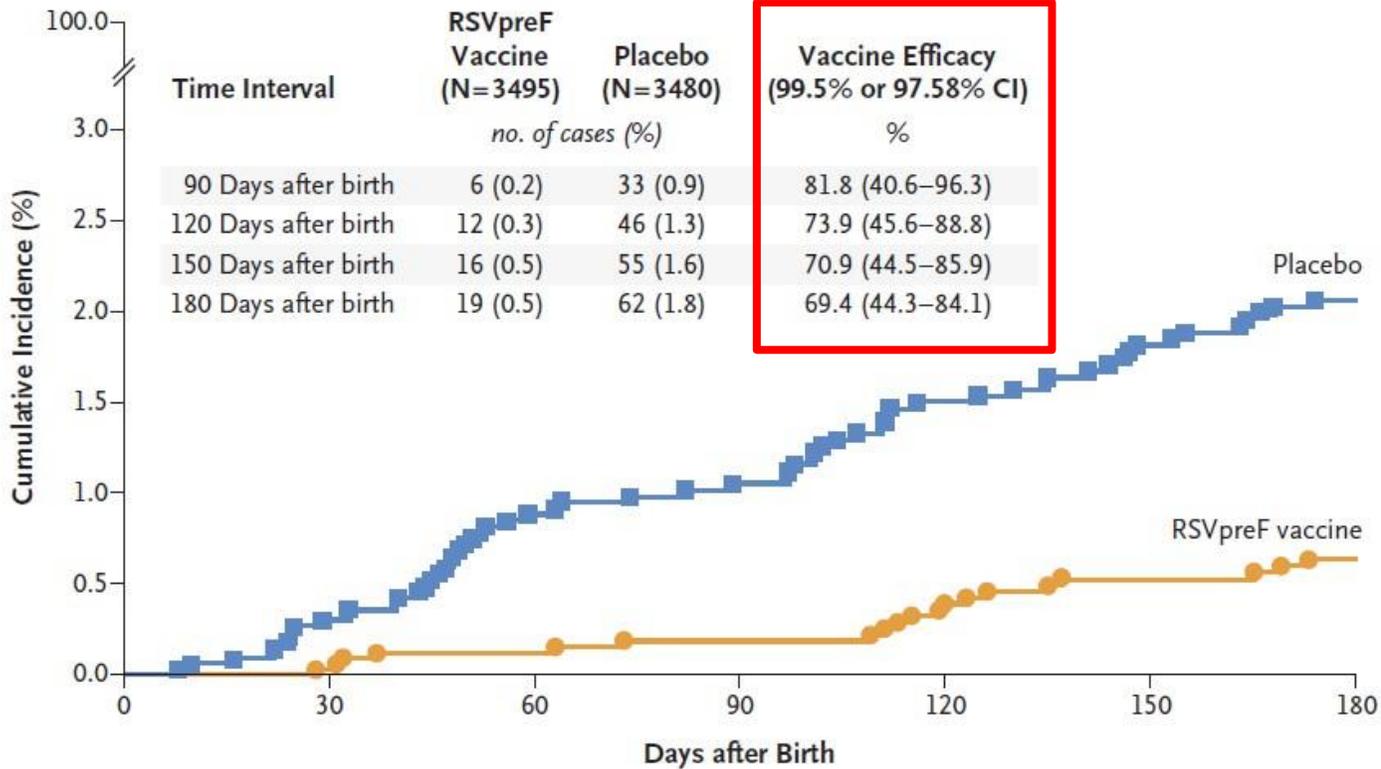
Nourrissons participants dans un délai d'1 mois après la naissance
 ■ RSVpreF 120 µg (N=3568) ■ Placebo (N=3558)



La sévérité de l'événement est déterminée par l'investigateur. a. Intervalle de confiance (IC) bilatéral exact calculé à l'aide de la méthode de Clopper et Pearson.
 EI = événement indésirable ; EIIP = événements indésirables d'intérêt particulier ; MCND = maladies chroniques nouvellement diagnostiquées

sévère positive au VRS

A Medically Attended Severe RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
Placebo	3480	3292	2973	2899	2833	2776	2749
RSVpreF vaccine	3495	3349	3042	2981	2916	2867	2820

- Efficacité vaccinale à 3 mois 81,8%
- Efficacité à 6 mois 69,4%

*IC à 99,5 % pendant 90 jours, IC à 97,58 % pendant 120/150/180 jours. LI IC > 20 % pour tous les moments.

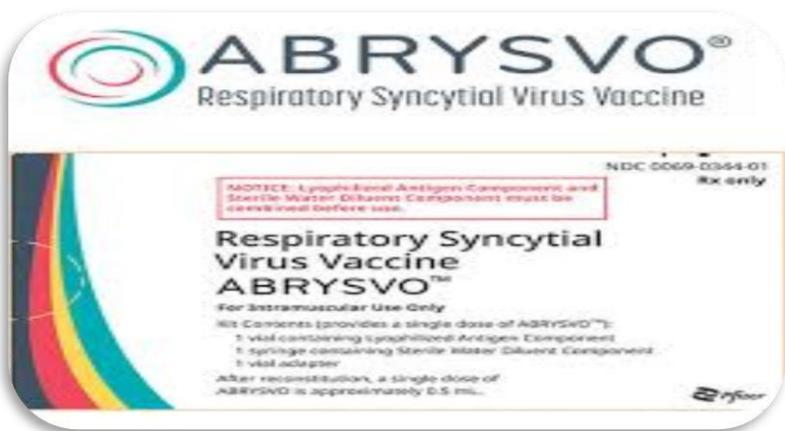
Procédure de Bonferroni et prise en compte des résultats des critères d'évaluation principaux.

IVRI SM = infection des voies respiratoires inférieures suivie médicalement

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité satisfaisait aux critères d'homologation, limite inférieure >20%**

Comment Réduire les infections graves causées par le virus respiratoire syncytial chez les nourrissons

- Par :





(Beyfortus^{MC})

Nirsévimab

Indications

- Nouveau-nés qui naissent pendant la saison du VRS
- Nourrissons âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS qui ne l'ont pas déjà reçu
- Nourrissons âgés de 6 ou 7 mois au début de la saison du VRS qui ne l'ont pas déjà reçu et qui présentent certaines conditions (voir diapo suivante)
- Nourrissons âgés de 8 à 18 mois au début de leur 2^e saison du VRS et qui présentent certaines conditions (voir diapo suivante)

IMPORTANT : pendant la saison du VRS, le nirsévimab doit être administré le plus tôt possible après la naissance



- Réduire les infections graves causées par le virus respiratoire syncytial chez les nourrissons
- Le nirsévimab est **un agent d'immunisation passive** (un anticorps monoclonal humain) qui permet une protection immédiate contre l'infection
- Il agit en neutralisant le VRS par l'inhibition de sa fusion avec la cellule

Nouveaux produits immunisants disponibles

Noms commerciaux	Type de produit	Précisions
RSVpreF (Abrysvo) ^{MC}	Vaccin	Administrer aux personnes enceintes entre la 32 ^e et 36 ^e semaine de grossesse
Nirsévimab (Beyfortus) ^{MC}	Anticorps monoclonal	Administrer aux nouveau-nés et nourrissons* pendant la saison du VRS



- Les anticorps sont donnés directement au nourrisson
 - par rapport au vaccin chez la personne enceinte où l'immunité dépend du transfert transplacentaire d'anticorps
- La protection est élevée et de longue durée (au moins 5 mois)
- Le produit a un excellent profil d'innocuité



(Beyfortus^{MC})

Nirsévimab

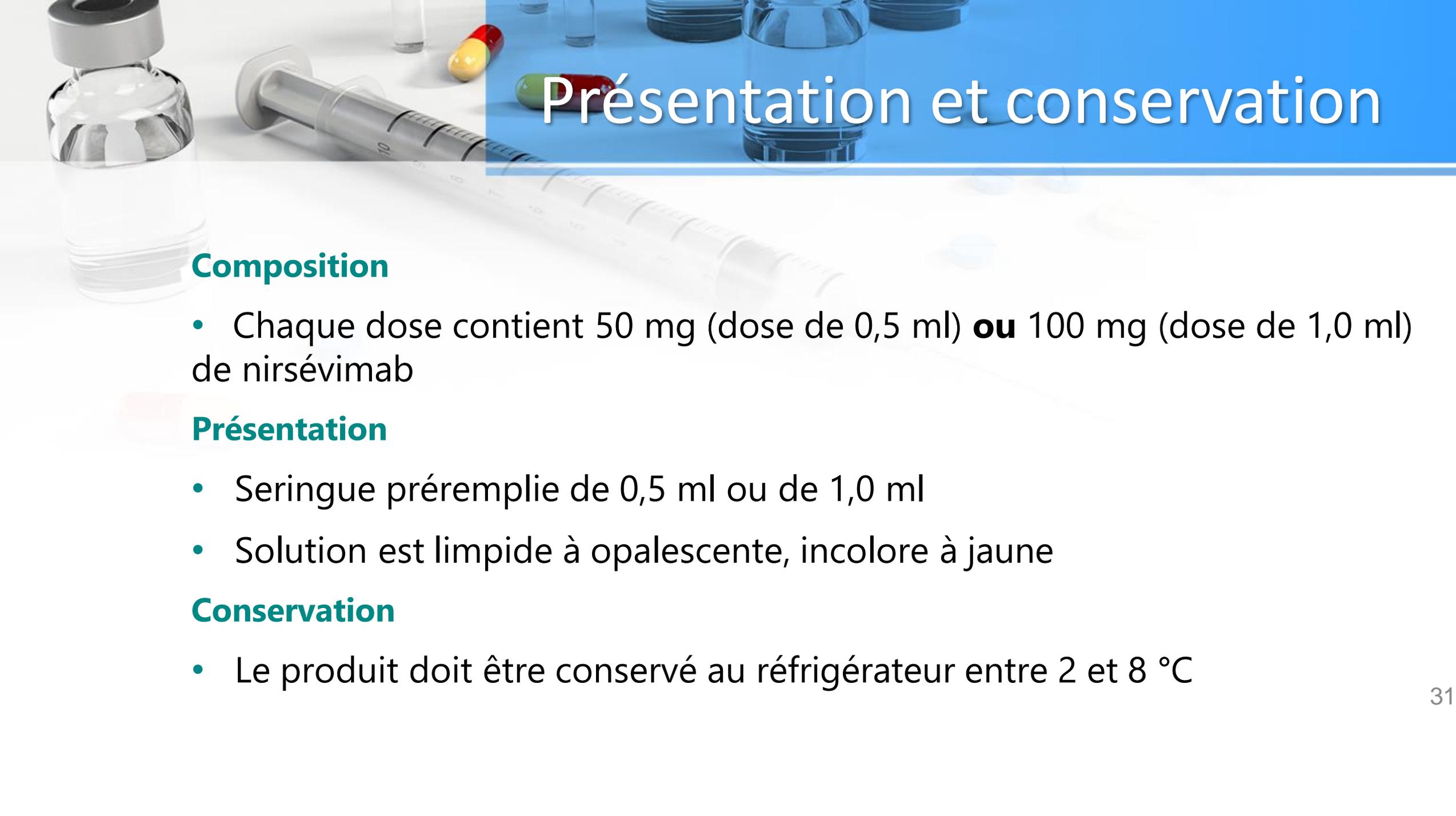
Indications

- Nouveau-nés qui naissent pendant la saison du VRS
- Nourrissons âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS qui ne l'ont pas déjà reçu
- Nourrissons âgés de 6 ou 7 mois au début de la saison du VRS qui ne l'ont pas déjà reçu et qui présentent certaines conditions (voir diapo suivante)
- Nourrissons âgés de 8 à 18 mois au début de leur 2^e saison du VRS et qui présentent certaines conditions (voir diapo suivante)

IMPORTANT : pendant la saison du VRS, le nirsévimab doit être administré le plus tôt possible après la naissance

Tableau 1. Conditions particulières

Conditions particulières	Âgés de 6 ou 7 mois au début de la saison du VRS	Âgés de 8 à 18 mois au début de leur 2 ^e saison du VRS
Nés à moins de 37 semaines de grossesse	X	-
Résidant dans une communauté isolée	X	-
Dysplasie bronchopulmonaire	X	X
Maladie pulmonaire chronique	X	X
Cardiopathie congénitale ou cardiomyopathie significative sur le plan hémodynamique	X	X
Hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave	X	X
Syndrome de Down	X	X
Fibrose kystique	X	X
Entrave importante à l'évacuation des sécrétions des voies aériennes, en raison d'un trouble neuromusculaire ou d'une anomalie congénitale des voies aériennes supérieures	X	X
Greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide	X	X



Présentation et conservation

Composition

- Chaque dose contient 50 mg (dose de 0,5 ml) **ou** 100 mg (dose de 1,0 ml) de nirsévimab

Présentation

- Seringue préremplie de 0,5 ml ou de 1,0 ml
- Solution est limpide à opalescente, incolore à jaune

Conservation

- Le produit doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C



Situations particulières

- **Personne ayant été vaccinée durant la grossesse**

Le nouveau-né ou le nourrisson d'une personne ayant reçu le vaccin contre le VRS plus de 2 semaines avant l'accouchement n'a pas besoin de recevoir le nirsévimab s'il est né à terme, en bonne santé et ne réside pas dans une communauté éloignée et isolée

- **Nourrissons a ou a eu une infection confirmée par le VRS dans la même saison**

L'administration du nirsévimab n'est pas contre-indiquée, mais non nécessaire. En l'absence de confirmation, il est préférable d'administrer le nirsévimab

A photograph of medical supplies including a syringe, vials, and pills. The top right portion of the image is overlaid with a blue banner containing the text 'Contre-indications'.

Contre-indications

- **Anaphylaxie suivant l'administration d'une dose antérieure du même produit ou d'un autre anticorps monoclonal contre le VRS, notamment le palivizumab**



Comment répondre aux parents hésitants ou qui refusent ?

En cas d'hésitation :

- **s'inspirer de l'approche de l'entretien motivationnel :**
 - **écouter les parents s'exprimer sur leurs craintes tout en tentant d'en déterminer les sources**
- **répondre à leurs questions**
- **fournir des ressources crédibles**
- **construire et préserver la confiance**
- **se rappeler que la décision finale revient aux parents et rester disponible pour des questions**



En cas de refus :

- **respecter le choix et l'approche des parents et ne pas tenter de les convaincre**
- **répondre aux questions que les parents peuvent avoir**
- **éviter la confrontation**
- **garder la porte ouverte et demeurer disponible pour en reparler**

Immunsation contre le virus respiratoire syncytial (VRS)

BEYFORTUS® (Nirvesimab) 50mg et 100mg

Solution injectable en seringue pré remplie

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

Anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant à action prolongée dirigé contre le Virus respiratoire syncytial (VRS).

D'après les données cliniques et pharmacocinétiques, **la durée de protection est d'au moins 5 mois.**

Remarque : il s'agit d'un anticorps monoclonal et non d'un vaccin → immunisation passive.

INDICATIONS

Prévention des infections respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et nourrissons au cours de leur première saison d'exposition au VRS :

- **Nourrissons nés à partir du 01 Janvier 2024**
- **Nouveaux nés dès la naissance à partir du 15 septembre 2024**

Option thérapeutique de première intention en alternative au Synagys®.

POSOLOGIES

Deux posologies en fonction du poids de l'enfant :

- **Poids < 5kg** : utilisation d'une seringue à 50mg / 0,5 ml
- **Poids ≥ 5kg** : utilisation d'une seringue à 100mg/ 1 ml

Conditionnement **unitaire**.

CIRCUIT DE DISTRIBUTION

A L'HÔPITAL

= dès la naissance et avant la sortie de la maternité

- Prescription par un médecin ou une sage-femme.
 - Commande directement auprès du **laboratoire SANOFI** en remplissant le formulaire en ligne (multiple de 30 doses par spécialité dans la mesure du possible).
- Commande initiale correspondant à 1 mois de stock est recommandé*
- BEYFORTUS® n'est **pas** inscrit sur la liste des médicaments qui peuvent être vendus au public par les pharmacies à usage intérieur

EN OFFICINE

= En cas de non-administration à l'hôpital

- Délivrance sur prescription médicale* (médecin, sage-femme).
- Commande directement auprès des grossistes.
- Pris en charge dans les conditions de **droit commun** pour les assurés sociaux, avec possible application du **tiers payant**.

PAR LES SERVICES DEPARTEMENTAUX DE PROTECTION MATERNELLE ET INFANTILE

- Prescription par un médecin ou une sage-femme.
- Commande directement auprès du **laboratoire SANOFI** en remplissant le formulaire en ligne (multiple de 30 doses par spécialité dans la mesure du possible)



Beyfortus® 50 mg (boîte violette)



Beyfortus® 100 mg (boîte bleue)

ADMINISTRATION

Seringue pré remplie prête à l'emploi (conservation 2°C-8°C).

- **Après sortie du réfrigérateur**, utilisation possible dans les 8h et à l'abri de la lumière.
- Administration par **médecin, infirmiers ou sage-femme.**



Administration INTRA-MUSCULAIRE

- De préférence dans la partie **antérolatérale** de la cuisse.
- Possibilité de **co-administration** avec tous les vaccins.

TRAÇABILITÉ

Pour les patients

Traçabilité dans le **cahier de santé** de l'enfant (date, dose, lot, étiquette)

Pour les établissements de santé

- Traçabilité dans le **dossier patient**

En cours d'hospitalisation :

- dans le périmètre suivant : séjour en maternité, en néonatalogie ou en pédiatrie, entre le **15 septembre** et la **fin de cette campagne de prévention**.
- le coût du BEYFORTUS® fera l'objet d'une **compensation forfaitaire de 285 €** versée à tous les établissements de santé utilisateurs **en cas de déclaration des unités communes de dispensation (UCD)** administrées dans le cadre d'une hospitalisation via
 - le fichier « FICHCOMP AP-AC » pour les ets ex DG
 - le fichier « RSF H » ainsi que sur le bordereau S34-04, avec mention du code PHX pour les ets ex OQN

Les codes UCD et les codes indications (NNIRS01) disponibles dans la NOTICE TECHNIQUE N° ATIH-311-4-2024 du 06/08/2024 (modifiée le 16/09/2024)

Rattrapage

AVIS HAS : VACCINATION MATERNELLE CONTRE LE VRS : UNE NOUVELLE POSSIBILITÉ POUR PROTÉGER LE NOUVEAU-NÉ

Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients respectifs des 2 stratégies vaccinales contre le VRS

	Vaccination maternelle pendant la grossesse (ABRYSVO)	Anticorps monoclonal administré au nourrisson (BEYFORTUS)
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Permet aux parents de choisir une stratégie qui ne nécessite pas d'injection à leur nouveau-né - Le nouveau-né est protégé dès la naissance par les anticorps neutralisants maternels transférés par voie transplacentaire - Pourrait être plus résistant à d'éventuelles mutations du virus au niveau de la protéine F 	<ul style="list-style-type: none"> - L'efficacité et la sécurité du BEYFORTUS ont été confirmés en vie réelle dans plusieurs pays en 2023-2024 - Efficacité et sécurité chez les nouveau-nés prématurés - Peut être administré aux nourrissons jusqu'à 2 ans dans certains cas
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - L'efficacité protectrice peut-être réduite si trop peu d'anticorps sont fabriqués (femme enceinte immunodéprimée) ou transmis au nouveau-né (naissance prématurée ou moins de 14 jours après la vaccination) - L'efficacité vaccinale, maximale à la naissance baisse régulièrement dans le temps et est plus faible 6 mois après - Une augmentation des naissances prématurées a été mise en évidence avec un vaccin maternel autre que ABRYSVO. Ce risque n'est pas confirmé pour ABRYSVO mais il fait l'objet d'une surveillance renforcée 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'une injection chez le nourrisson, à réaliser le plus tôt possible après la naissance, de préférence avant la sortie de la maternité en phase pré-épidémique ou épidémique - Risque potentiel (non prévisible) d'émergence de mutations virales susceptibles de diminuer à terme la sensibilité du VRS au BEYFORTUS, justifiant l'intérêt de disposer d'une alternative vaccinale

Dans 3 situations, l'immunisation passive avec BEYFORTUS est à privilégier :

- ☞ Lorsque la vaccination ne sera probablement pas efficace (nouveau-nés prématurés, intervalle de moins de 14 jours entre la vaccination et la naissance)
- ☞ Dans le cas d'une nouvelle grossesse chez une mère précédemment vaccinée, faute de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité d'une dose additionnelle de vaccin
- ☞ S'agissant des femmes immunodéprimées, en l'absence de données d'efficacité et d'immunogénicité du vaccin dans cette population

► Un document d'information par la HAS sera mis à leur disposition au démarrage de la campagne

La HAS préconise de rendre accessible les 2 médicaments (vaccin et anticorps monoclonaux) dans les maternités afin d'optimiser la mobilisation et l'acceptabilité des professionnels de santé et des parents.

La HAS précise :

- Que le vaccin ABRYSVO peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe
- Qu'il est recommandé de respecter un intervalle minimum de 2 semaines avant une vaccination contre la diphtérie-tétanos-coqueluche (voir AMM)
- Que la mise en place de gestes barrières constituent une mesure de protection complémentaire de la vaccination maternelle et de l'immunisation du nourrisson par anticorps monoclonal contre le VRS

HAS 13/06/2024 Vaccination maternelle contre le VRS : une nouvelle possibilité pour protéger le nouveau-né https://www.has-sante.fr/jcms/p_3522378/en/vaccination-maternelle-contre-le-vrs-une-nouvelle-possibilite-pour-protoger-le-nouveau-ne
 RCP ABRYSVO : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230823160227/anx_160227_fr.pdf
 RCP BEYFORTUS https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_fr.pdf

Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients respectifs des 2 stratégies vaccinales contre le VRS

	Vaccination maternelle pendant la grossesse (ABRYSVO)	Anticorps monoclonal administré au nourrisson (BEYFORTUS)
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Permet aux parents de choisir une stratégie qui ne nécessite pas d'injection à leur nouveau-né • Le nouveau-né est protégé dès la naissance par les anticorps neutralisants maternels transférés par voie transplacentaire • Pourrait être plus résistant à d'éventuelles mutations du virus au niveau de la protéine F 	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité et la sécurité du BEYFORTUS ont été confirmés en vie réelle dans plusieurs pays en 2023-2024 • Efficacité et sécurité chez les nouveau-nés prématurés • Peut être administré aux nourrissons jusqu'à 2 ans dans certains cas
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité protectrice peut-être réduite si trop peu d'anticorps sont fabriqués (femme enceinte immunodéprimée) ou transmis au nouveau-né (naissance prématurée ou moins de 14 jours après la vaccination) • L'efficacité vaccinale, maximale à la naissance baisse régulièrement dans le temps et est plus faible 6 mois après • Une augmentation des naissances prématurées a été mise en évidence avec un vaccin maternel autre que ABRYSVO. Ce risque n'est pas confirmé pour ABRYSVO mais il fait l'objet d'une surveillance renforcée 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessité d'une injection chez le nourrisson, à réaliser le plus tôt possible après la naissance, de préférence avant la sortie de la maternité en phase pré-épidémique ou épidémique • Risque potentiel (non prévisible) d'émergence de mutations virales susceptibles de diminuer à terme la sensibilité du VRS au BEYFORTUS, justifiant l'intérêt de disposer d'une alternative vaccinale

AVIS HAS : VACCINATION MATERNELLE CONTRE LE VRS : UNE NOUVELLE POSSIBILITÉ POUR PROTÉGER LE NOUVEAU-NÉ



- **Dans 3 situations, l'immunisation passive avec BEYFORTUS est à privilégier :**
- Lorsque la vaccination ne sera probablement pas efficace (nouveau-nés prématurés, intervalle de moins de 14 jours entre la vaccination et la naissance)
- Dans le cas d'une nouvelle grossesse chez une mère précédemment vaccinée, faute de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité d'une dose additionnelle de vaccin
- S'agissant des femmes immunodéprimées, en l'absence de données d'efficacité et d'immunogénicité du vaccin dans cette population
-
- **► Un document d'information par la HAS a été mis à lors du démarrage de la campagne**
- La HAS préconise de rendre accessible les 2 médicaments (vaccin et anticorps monoclonaux) dans les maternités afin d'optimiser la mobilisation et l'acceptabilité des professionnels de santé et des parents.
-



- La HAS précise :
- Que le vaccin ABRYSCO peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe
- Qu'il est recommandé de respecter un intervalle minimum de 2 semaines avant une vaccination contre la diphtérie-tétanos-coqueluche (voir AMM)
- Que la mise en place de gestes barrières constituent une mesure de protection complémentaire de la vaccination maternelle et de l'immunisation du nourrisson par anticorps monoclonal contre le VRS



Zirésovir chez les nourrissons hospitalisés atteints d'une infection par le virus respiratoire syncytial

Published September 25, 2024
N Engl J Med 2024;391:1096-1107

- Le virus respiratoire syncytial (VRS) est l'une des principales causes de maladies graves chez les nourrissons, sans traitement efficace. Les résultats d'un essai de phase 2 suggèrent que le ziresovir pourrait être efficace dans le traitement des nourrissons hospitalisés pour une infection par le VRS.
- Dans un essai de phase 3, multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo mené en Chine, nous avons recruté des participants âgés de 1 à 24 mois hospitalisés pour une infection au VRS. Les participants ont été assignés au hasard, selon un ratio de 2:1, à recevoir du ziresovir (à une dose de 10 à 40 mg, selon le poids corporel) ou un placebo, administré deux fois par jour, pendant 5 jours.
- Le critère d'évaluation principal était l'évolution entre la valeur initiale et le jour 3 (défini comme 48 heures après la première administration) du score clinique de bronchiolite de Wang (les scores totaux vont de 0 à 12,
- La population traitée comprenait tous les participants atteints d'une infection confirmée par le VRS qui ont reçu au moins une dose de ziresovir ou de placebo ;



- La population T comprenait 244 participants et la population témoin 302. La réduction par rapport à la valeur initiale du score clinique de bronchiolite de Wang au jour 3 était significativement plus importante avec le ziresovir qu'avec le placebo (-3,4 points [intervalle de confiance à 95 %

Ziresovir in Hospitalized Infants with RSV Infection

A PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Based on the NEJM publication: Ziresovir in Hospitalized Infants with Respiratory Syncytial Virus Infection by S. Zhao et al. (published September 26, 2024)

In this trial, researchers assessed the efficacy and safety of ziresovir for treating respiratory syncytial virus (RSV) infection in hospitalized children 1 to 24 months of age.

Each year, RSV infections cause an estimated 3.6 million hospitalizations and up to 124,900 deaths worldwide among children 5 years of age or younger.

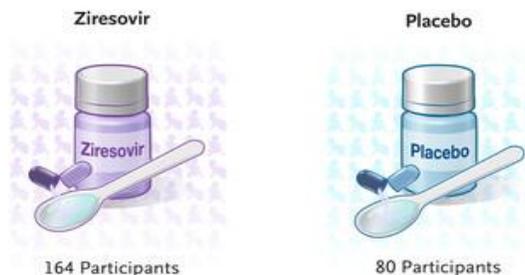
WHY WAS THE TRIAL DONE?

No RSV vaccines are approved for children, and the only currently approved RSV treatment, aerosolized ribavirin, has limited efficacy and an unfavorable safety profile. In a recent phase 2 trial, ziresovir — a selective, orally administered RSV F protein inhibitor — showed promise for treating RSV infection in infants and young children. Additional data are needed.



HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

Infants and children hospitalized with RSV infection were assigned to receive ziresovir (10 mg, 20 mg, or 40 mg, depending on body weight) or placebo orally every 12 hours for 5 days. The primary efficacy end point was the change from baseline to day 3 in lower respiratory tract infection-related signs and symptoms, as assessed with the Wang bronchiolitis clinical score (range, 0 to 12, with higher scores indicating greater severity of signs and symptoms). The key secondary end point was the change in the RSV viral load from baseline to day 5.



PARTICIPANTS

WHO 311 children, 1 to 24 months of age (244 in intention-to-treat population, 302 in safety population)

Mean age, 6.2 months (safety population) and 6.3 months (intention-to-treat population)

Male: 74%; Female: 26%

CLINICAL STATUS

RSV infection confirmed by virologic methods within 36 hours before the first dose of ziresovir or placebo

Wang bronchiolitis clinical score of at least 5 at the first dose

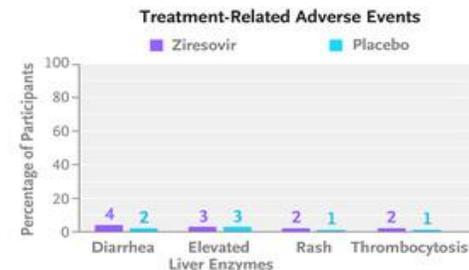
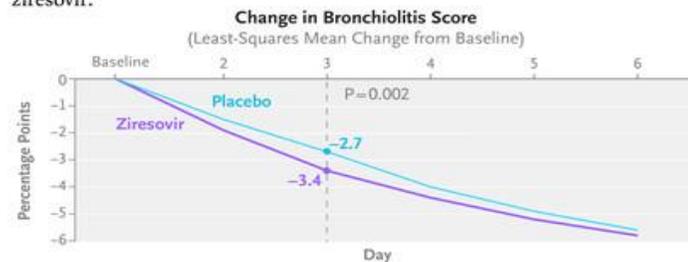
First dose received within 7 days after symptom onset

TRIAL DESIGN

- PHASE 3
- DOUBLE-BLIND
- RANDOMIZED
- PLACEBO-CONTROLLED
- LOCATION: 30 CLINICAL SITES IN CHINA

RESULTS

From baseline to day 3, the Wang bronchiolitis clinical score decreased (improved) significantly more in the ziresovir group than in the placebo group. The change in the RSV viral load from baseline to day 5 also favored ziresovir.



The most common treatment-related adverse events with ziresovir were diarrhea, elevated liver-enzyme level, rash, and thrombocytosis.

CLINICAL SCORE COMPONENTS



All components of the Wang bronchiolitis clinical score — respiratory rate, wheezing, respiratory muscle contraction, and general condition — improved with ziresovir as compared with placebo.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The trial used the Wang bronchiolitis clinical score, which is not fully validated in studies of RSV infection.
- The trial was conducted in China; the findings may not be applicable to other regions.
- The researchers did not track the time to the discontinuation of supplemental oxygen or nebulizer use as potential clinical markers of improvement.

LINKS: FULL ARTICLE | NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL

FURTHER INFORMATION

Trial registration: ClinicalTrials.gov number, NCT04231968

Trial funding: Shanghai Ark Biopharmaceutical

Full citation: Zhao S, Shang Y, Yin Y, et al. Ziresovir in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 2024;391:1096-107. DOI: 10.1056/NEJMoa2313551

For personal use only. Any commercial reuse of NEJM Group content requires permission. Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



ENDROITS OUBLIÉS LORS DU LAVAGE DES MAINS



- Endroits souvent oubliés
- Endroits moins fréquemment oubliés
- Endroits pas oubliés



- HAS 13/06/2024 Vaccination maternelle contre le VRS : une nouvelle possibilité pour protéger le nouveau-né https://www.has-sante.fr/jcms/p_3522378/en/vaccination-maternelle-contre-le-vrs-une-nouvelle-possibilite-pour-protger-le-nouveau-ne
- RCP ABRYSSVO :
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230823160227/anx_160227_fr.pdf RCP BEYFORTUS
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_fr.pdf



**Fin de la
présentation**



**Merci pour
votre attention**

48 48