

## Le fardeau de la bronchiolite : pas qu'en 2022 !

Les bronchiolites constituent un lourd fardeau de santé publique avec en moyenne 25 000 hospitalisations/an de nourrissons de moins de deux ans [1]. Si l'on considère l'ensemble des détresses respiratoires aiguës durant la saison épidémique, et donc potentiellement imputables au VRS, l'impact est d'environ 50878 (43715 à 54616) hospitalisations par an entre 2010 et 2018, chez l'enfant de moins de cinq ans. Dans cette étude, 69% des enfants hospitalisés ont moins de 1 an, et 33 % moins de 3 mois soit respectivement 35 106 et 16 790 nourrissons [2]. Une augmentation progressive des hospitalisations d'environ 25% a été observée au cours des 10 dernières années [2]. La durée moyenne de séjour est de 3 nuits. Une prise en charge en USIC est nécessaire pour 7% des nourrissons de moins de 3 mois hospitalisés. L'épidémie de VRS donne lieu à une dizaine de décès par an survenant dans les 2/3 des cas chez des nourrissons avec comorbidités. La part réelle du VRS dans ces hospitalisations reste mal connue, puisque la réalisation de tests viraux n'est pas recommandée en pratique clinique. Les données françaises récentes montrent toutefois que le VRS est retrouvé jusque dans 88% des prélèvements de nourrissons avec une première bronchiolite modérée ou sévère, isolé ou associé à d'autres virus [3]. Les hospitalisations surviennent dans 87% des cas chez des enfants nés à terme sans aucune comorbidité. La moitié d'entre eux sont nés hors saison du VRS. Le coût des arrêts de travail des parents et de leur remplacement contribue également au fardeau économique de cette pathologie.

Pour les autres nourrissons, certains présentent des comorbidités associées à un risque accru d'hospitalisation lors d'une bronchiolite : la prématurité notamment extrême (odd ratio (OR) à 2,6), la dysplasie bronchopulmonaire (OR à 1,35) et les cardiopathies congénitales avec retentissement hémodynamique (OR à 3,37) , qui justifient actuellement d'une prévention par palivizumab [1]. D'autres comorbidités présentent un risque accru d'hospitalisations et ne sont ciblés par aucune stratégie médicamenteuse notamment [1] :

- dystrophie musculaire (OR à 4,35)
- maladie pulmonaire congénitale et/ou anomalies bronchiques, fistule trachéo-œsophagienne congénitale, hernie diaphragmatique, maladie du sommeil, mucoviscidose
- trisomie 21, anomalies congénitales du système nerveux, anomalies chromosomiques autres que la trisomie 21
- greffes d'organes solides et de cellules souches (ORs respectifs à 9,76 et 5,83),
- cardiomyopathie, hypertension artérielle pulmonaire, CHD non significative sur le plan hémodynamique, maladie cardiovasculaire survenant pendant la période périnatale
- fente palatine

Le risque global d'hospitalisation, maximal la première année, est environ divisé par deux (OR 0.4) chez les 13-18 mois comparativement aux 7-12 mois en population globale et reste donc conséquent pour ces pathologies à haut risque [1].

Les épidémies de bronchiolites sont responsables chaque hiver d'une mise en tension des structures de soins pédiatriques et de déprogrammations de soins chirurgicaux ou médicaux, retardant par conséquent ces prises en charges. En 2022 l'intensité de l'épidémie a conduit à une crise sanitaire en pédiatrie. Santé publique France a en effet constaté un doublement du nombre de nourrissons avec

bronchiolite ayant eu recours à une consultation urgente, le nombre estimé étant de 100 000 nourrissons sur la dernière épidémie 2022/23.

Sur le plan individuel les hospitalisations de très jeunes nouveau-nés sont très anxiogènes pour l'enfant et les parents, avec un impact sur la parentalité et sur le maintien de l'allaitement maternel.

Au-delà des bronchiolites, le VRS est également responsable de séquelles de virose graves pouvant nécessiter des thérapeutiques d'exception et menant parfois à une insuffisance respiratoire chronique. Les hospitalisations pour bronchiolites à VRS sont également associées à un risque d'asthme et d'altérations fonctionnelles respiratoires dès l'âge de 6 ans [4]. Même s'il existe des avis divergents dans la littérature [5], plusieurs méta-analyses ont pu mettre en évidence que les enfants exposés à une infection respiratoire basse précoce à VRS ont un risque accru de wheezing ultérieur. Brunwasser et al, a pu déterminer un OR significatif à 3.39 [6]. Ce résultat étant toujours significatif pour l'asthme persistant à l'âge de 6 ans (OR 2.64). Regnier et al. a pu similairement sur un regroupement de 82008 nourrissons et 1533 hospitalisations pour VRS montrer un OR pour asthme à 3.84 [7].

## Quelles stratégies de prévention ?

### Des gestes barrières et l'indispensable éviction du tabac

La stratégie actuelle de prévention de la bronchiolite repose tout d'abord sur les mesures barrières qui permettent de limiter la transmission virale. Les gestes barrières ont participé à limiter l'épidémie de bronchiolite pendant la première phase épidémique du COVID durant laquelle la bronchiolite saisonnière était restée très limitée. L'éducation des parents aux mesures barrières reste donc un des aspects clef de la prévention.

Le tabagisme pendant la grossesse et le tabagisme actif des parents est un facteur de risque indépendant de développer une bronchiolite grave, et son éviction est une mesure de prévention indispensable.

### Une offre récente de traitements préventifs pour tous les nourrissons

La stratégie médicamenteuse actuelle de prévention de la bronchiolite n'est centrée que sur les patients les plus à risque, le palivizumab n'étant utilisé dans son AMM que chez de grands prématurés ou des patients avec cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique. Le coût, la fréquence mensuelle d'administration n'avait pas permis d'envisager une politique de prévention plus large.

L'autorisation par l'EMA le 16/09/2022 du nirsevimab et l'avis de la commission de transparence de l'HAS du 19/07/2023 permettent désormais de modifier la stratégie de prévention nationale des bronchiolites à VRS.

Cet anticorps de haute affinité pour le VRS et avec une meilleure stabilité permet une seule administration par saison épidémique de VRS et a démontré une efficacité comparable au palivizumab pour les prématurés de 29 à 34+6 SA dans l'étude Melody de phase II b [8] et a montré une efficacité chez les enfants nés à terme et ou ayant une prématurité tardive (35 à 37 SA) de moins de un an entrant dans leur première saison de VRS en réduisant le taux d'infections à VRS modérées à sévères nécessitant une prise en charge médicale de manière significative de 75% sur une période de 5 mois post-injection dans l'étude Melody de phase III [9]. Le taux d'hospitalisation était réduit de 62% même si cette valeur ne franchissait pas la significativité. Cette étude, centrée sur les bronchiolites modérées à sévères, ne permet toutefois pas de conclure dans la mesure où les nourrissons avec bronchiolites étaient peu nombreux. La publication de l'étude poolée des phases IIb et III renforce les données disponibles avec une réduction des hospitalisations de 77.3% qui franchit la significativité [10].

L'étude Harmonie de phase III n'est pas encore publiée mais ses résultats ont été récemment repris dans l'avis de la commission de transparence de l'HAS. Cette étude a inclus 8058 nourrissons nés à terme et ou ayant une prématurité tardive (35 à 37 SA) et a montré une réduction significative de 83.2% 95%IC [67,8%-92%] des hospitalisations liées au VRS soit 11/4037 (0,3%) vs 60/4021 (1,5%) bronchiolites respectivement dans le groupe traité et le groupe placebo.

L'étude de phase II/III Medley a confirmé la sécurité d'utilisation dans les populations à risque éligibles au palivizumab suivantes : nouveau-nés prématurés < 35 SA, cardiopathes et bronchodysplasiques lors de leur première et deuxième saison épidémique [11,12]. Des données d'efficacité comparatives à celle du palivizumab non publiées mais reprises dans l'avis de l'HAS comme critère exploratoires semblent rassurantes.

Les données de sécurité de l'ensemble de ces études n'ont rapporté aucun accident anaphylactique sévère, complication théoriquement possible après une injection d'anticorps. Des effets indésirables non graves d'intensité légère à modéré peu fréquents jusqu'à quelques jours après injection ont été décrits :

- éruption cutanée (rash) 0.7%
- fièvre 0.5 %
- réaction au point injection 0.3%

L'impact de la prévention des bronchiolites légères dont le fardeau économique (consultations non programmées, arrêts parentaux) est probablement majeur mais insuffisamment évalué. Malgré ces limites, des évaluations médico-économiques dans d'autres systèmes de santé que la France sont en faveur d'une prévention de tous les nourrissons par ce produit, sous réserve d'un coût limité du produit [13].

D'autres stratégies utilisant des stratégies de vaccination chez la femme enceinte en inhibant la protéine F pré-fusion seront également être mises en œuvre à court terme mais pas pour la saison à venir. L'EMA a autorisé en juillet 2023 le vaccin bivalent ciblant la protéine F de pré-fusion. Les résultats de l'étude de phase III montrent que la réduction des formes graves est de 81.8% à 3 mois et 69,4% à 6 mois. La réduction des formes de bronchiolites non graves est de 57.1% à 3 mois mais ne s'avère pas significative à 6 mois de vie [14].

### Mise à disposition de doses de nirsevimab pour la saison 2023-2024

La mise à disposition du nirsevimab (Beyfortus®) **pour tous les nourrissons nés à partir du 6 février 2023 (date de fin de l'épidémie 2022-2023) vient d'être annoncée par la DGS.**

Ces nouvelles informations laissent espérer un impact significatif sur les parcours de soins des nourrissons et de leur famille et conduisent à la mise en place dès le 15 septembre 2023 d'un **programme de prévention saisonnière universel pour tous les enfants qui vont être exposés à leur première saison épidémique de VRS, soient ceux nés après le 6 février 2023** pour cette année (donc tous les nouveau-nés qu'ils soient à terme ou pas y compris ceux anciennement éligibles au palivizumab).

Ce programme va se décliner :

- Pour les nourrissons nés avant le 15 septembre**, l'immunisation sera majoritairement réalisée en ambulatoire par le pédiatre ou le médecin traitant ou en PMI ou encore en milieu hospitalier selon les contextes. Pour respecter une injection dans les **deux mois précédant la saison épidémique**, le traitement doit être proposé dès la mise à disposition, le pic des anticorps étant atteint en 5 jours en moyenne.

**-Pour les nouveau-nés nés après la mise à disposition du nirsevimab et pendant toute la période épidémique, l'administration devra être proposée et pratiquée en maternité par les médecins ou les sages-femmes, ou par un infirmier diplômé d'état sur prescription médicale.**

L'administration se fait par voie intramusculaire, à la posologie de 50 mg pour les moins de 5 Kg et de 100 mg au-delà. L'immunisation passive par nirsevimab est possible de manière concomitante à une vaccination. Un antécédent d'épisode viral y compris une bronchiolite non documentée n'est pas une contre-indication. En cas d'antécédent de bronchiolite caractéristique documentée à VRS, le nirsevimab n'est par contre plus indiqué.

La mise à disposition se fait par une commande auprès de Sanofi par un circuit passant par les pharmaciens et sur prescription médicale. L'état prend en charge le coût de cette immunisation passive. Le traitement est par conséquent gratuit pour les patients. Le **délai de livraison des pharmacies d'officine après une commande est estimé à 3-4 jours** et jusqu'à 5-6 jours en cas de week-end.

**Une campagne d'information nationale portée par l'Etat** auprès du grand public et surtout des futurs parents doit être menée dès septembre 2023 pour expliquer les mesures préventives habituelles et informer sur le rationnel et les modalités pratiques de cette nouvelle stratégie d'immunisation passive.

### **Un accès au nirsevimab au-delà de un an pour les plus vulnérables ?**

Une variation d'AMM en cours est attendue à l'automne et pourrait permettre au nirsevimab d'être officiellement utilisé au cours de la deuxième saison épidémique pour les nourrissons vulnérables actuellement concernés par la deuxième saison de palivizumab, avec une dose envisagée plus importante (200 mg). Le profil de sécurité de ce dosage dans cette tranche d'âge et chez ce type de patient a été étudié sur la seconde saison de l'étude de phase 2/3 MEDLEY et a permis d'obtenir en juillet 2023 une AMM de la FDA (Food and Drug Administration) couvrant cette indication.

### **Position de la SP2A**

**Compte tenu de l'impact majeur et croissant des épidémies à VRS, sanitaire et économique, la SP2A appelle à une stratégie de prévention ciblant l'ensemble des nourrissons au cours de leur première année de vie.**

**1-Cette prévention passe d'abord par un renforcement des mesures d'hygiène à apprendre aux jeunes parents et de maîtrise de l'environnement dont le rationnel scientifique a été rapporté dans les recommandations HAS 2019 sur le premier épisode de bronchiolite aiguë du NRS de moins de 12 mois. Ces mesures préventives ont également un effet pour les autres virus respiratoires.**

- . Se laver les mains avant et après contact avec le nourrisson
- . Nettoyer la table à langer
- . Limiter durant la période épidémique les visites au cercle des adultes très proches et non malades
- . Éviter les embrassades du nourrisson en dehors du cercle familiale proche
- . Éviter au maximum durant la période épidémique les réunions de familles, les lieux très fréquentés et clos comme les supermarchés, les restaurants ou les transports en commun, surtout si l'enfant a moins de trois mois
- . Éviter dans la mesure du possible la garde en collectivité avant 3 mois
- . Exclure tout tabagisme dans les lieux de vie et de transport du nourrisson

**2-Cette prévention désormais va pouvoir reposer sur des stratégies médicamenteuses applicables en population générale (vaccinales chez la femme enceinte à moyen terme et d'immunisation passive chez le nouveau-né et le nourrisson pour la saison 2023-2024).**

A-La SP2A recommande une prévention systématique de la bronchiolite à VRS chez tous les nourrissons nés après le 6/02/2023 par nirsevimab selon les préconisations de l'HAS et de la DGS.

B-La SP2A -au vu des données de sécurité et d'efficacité de la 2<sup>ème</sup> saison de l'étude Medley, les données d'études épidémiologiques sur les populations à risque, la décision de la FDA- appuie pour une issue favorable à la demande de variation d'AMM du T4 2023 concernant les nourrissons vulnérables qui vont traverser leur deuxième saison épidémique.

A ce titre, la SP2A recommande l'extension de l'injection du nirsevimab aux nourrissons en 2<sup>ème</sup> saison épidémique présentant des critères de vulnérabilité associés aux co-morbidités énoncées dans les recommandations HAS 2019 soit :

- Prématurité < 36 SA
- Dysplasie broncho-pulmonaire,
- Ventilation néonatale prolongée
- Cardiopathie congénitale avec shunt non opérée (retentissement hémodynamique),
- Déficits immunitaires,
- Pathologies avec risque accru de toux inefficace et fatigabilité musculaire (les maladies neuro musculaires, polyhandicaps, trisomie 21, etc.),
- Enfants présentant une indication de traitement par palivizumab (SYNAGIS) ;

**3-La SP2A recommande le suivi à court comme à moyen terme en vie réelle de l'efficacité de cette stratégie sur les bronchiolites à VRS, la diversité et l'écologie virale et leurs conséquences à moyen terme.**

Le présent avis ne concerne que la saison 2023-2024, dans l'attente :

- Des résultats épidémiologiques observés lors de cette première saison d'utilisation du nirsevimab en vie réelle
- De la mise à disposition de la vaccination maternelle. Une stratégie alternative ou combinée pourra alors sans doute être proposée.

Pour le Conseil scientifique de la SP2A,  
Pr Lisa Giovannini-Chami  
Pr Christophe Delacourt  
Pr Cyril Schweitzer

## Bibliographie :

- [1] Fauroux B, Hascoët J-M, Jarreau P-H, Magny J-F, Rozé J-C, Saliba E, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: A French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009-2013). *PLOS ONE* 2020;15:e0229766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766>.
- [2] Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis* 2021;21:730. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06399-8>.
- [3] Petat H, Gajdos V, Angoulvant F, Vidalain P-O, Corbet S, Marguet C, et al. High Frequency of Viral Co-Detections in Acute Bronchiolitis. *Viruses* 2021;13:990. <https://doi.org/10.3390/v13060990>.
- [4] Zomer-Kooijker K, van der Ent CK, Ermers MJJ, Uiterwaal CSPM, Rovers MM, Bont LJ, et al. Increased risk of wheeze and decreased lung function after respiratory syncytial virus infection. *PLoS One* 2014;9:e87162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087162>.
- [5] Driscoll AJ, Arshad SH, Bont L, Brunwasser SM, Cherian T, Englund JA, et al. Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine* 2020;38:2435–48. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.020>.
- [6] Brunwasser SM, Snyder BM, Driscoll AJ, Fell DB, Savitz DA, Feikin DR, et al. Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2020;8:795–806. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30109-0).
- [7] Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:820–6. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829061e8>.
- [8] 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* 2020;383:415–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>.
- [9] 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* 2022;386:837–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110275>.
- [10] Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, 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;S2352-4642(22)00321-2. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00321-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00321-2).
- [11] Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Nguyen KA, et al. Safety of Redosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2023;12:477–80. <https://doi.org/10.1093/jpids/piad052>.
- [12] 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* 2022;386:892–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2112186>.
- [13] Hodgson D, Koltai M, Krauer F, Flasche S, Jit M, Atkins KE. Optimal Respiratory Syncytial Virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales. *Vaccine* 2022;40:7151–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.041>.
- [14] Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023;388:1451–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>.