



RIPA 2024



Bronchiolite à VRS : Prévention Où en sommes nous?



Didier Pinquier



Emmanuel Grimprel

*Liens d'INTERET:

Déclaration liens d'intérêt: [file \(infovac.fr\)](https://file.infovac.fr)

Disponibles sur [Accueil — Transparence Santé \(sante.gouv.fr\)](https://www.sante.gouv.fr/accueil)

- Liens d'intérêt potentiels déclarés : aucun
- Membres de la Commission Technique des Vaccinations (HAS)
- Déclaration Publique d'Intérêts (DPI) consultable sur : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>



Bronchiolite à VRS : Prévention

Où en sommes nous?



RIPA 2024



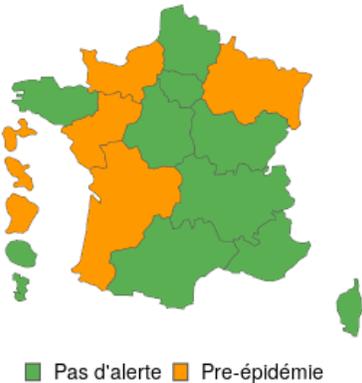
Aix les Bains
19 Janvier 2024

L'épidémie arrive...



Emmanuel Grimprel

2023
sem 39



Aujourd'hui,
LE 23 octobre 2002

LE MOT DU MÉDECIN

ON VA TOUS CREVER

C'était pas si terrible...



Didier Pinquier



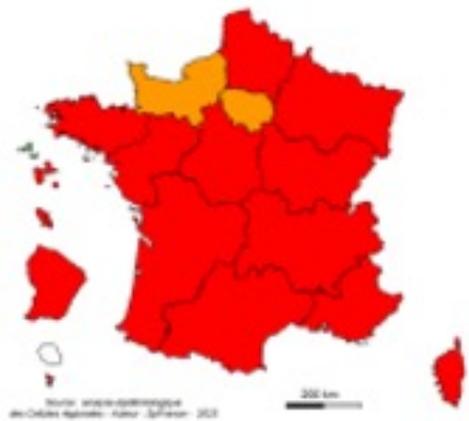
2024
sem 01



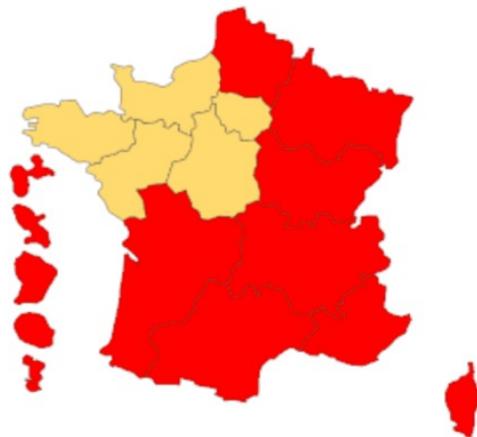


Bronchiolite à VRS : Prévention

Où en sommes nous?



2023 sem 01



■ Epidémie ■ Post-épidémie

2024 sem 01



RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



La prévention de la bronchiolite

Bien connaitre sa cible

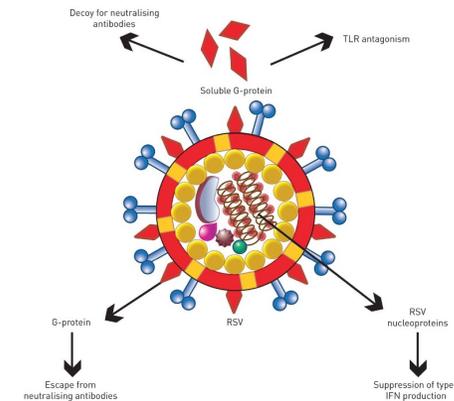


- Maladie infectieuse
 - Contagiosité
 - Patients vulnérables
 - Transmission
 - Facteurs d'exposition
 - Facteurs évitables



Eur Respir J 2015; 45: 774–89

Respiratory syncytial virus (RSV) proteins antagonise the host immune response.



Giovanni A. Rossi, and Andrew A. Colin Eur Respir J 2015;45:774-789

©2015 by European Respiratory Society

- Interaction Virus/Hôtes
 - Réponse immunitaire
 - Immaturité
 - Balance TH1/TH2



RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



L'immunité complexe du VRS

- Immunité post-infectieuse :
 - Anticorps neutralisants : inoculation et propagation du virus.
 - Cellules T (cytotoxiques, helper, régulatrices et mémoires) : élimination virale et guérison.
- **Le VRS agit également de façon délétère sur les réponses du système immunitaire inné et adaptatif.**
 - Altère l'activité et la différenciation des cellules immunitaires
 - Réponse **lymphocytaire T et cytokinique orientée Th2, hyper inflammatoire ;**
 - **Formes plus sévères : jeune âge et immunosénescence.**
 - Affecte le développement d'une **mémoire immunologique cellulaire**
 - Protection clinique partielle, progressive mais de durée limitée ;
 - **Réinfections à tout âge, toute la vie, chaque hiver.**





La piste longue et difficile des vaccins

- Échec d'un premier vaccin VRS utilisé chez le nourrisson :
 - Vaccin inactivé / formol (1969)
 - Maladie aggravée chez les vaccinés¹
 - Primo immunisation => réponse Th2 et Ac facilitants^{2,3}.
- Nécessité de concevoir un vaccin qui oriente correctement la primo réponse immunitaire (Th1) chez le nourrisson (vivant atténué ?)
- Progrès : les protéines virales, la réponse immunitaire et la protection

=> vaccins sous-unitaires protéiques PréFusion

- Adaptés à l'adulte (sujets âgés) : immunisation de rappel sur une réponse déjà orientée correctement
- Pas encore chez le nourrisson

1. Kim HW et al. Am J Epidemiol 1969; 89: 422-34.
2. Murphy BR et al. J Clin Microbiol 1986; 24:197-202.
3. Waris ME et al. J Virol 1996; 70: 2852-60.





PREVENTION

La prévention de la bronchiolite aigüe du jeune nourrisson : options ≠



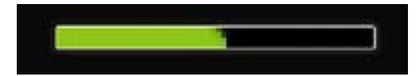
Étape 1 : traitement antiviral



Étape 2 : mesures non pharmacologiques



Étape 3 : immunisation passive



Étape 4 : immunisation active



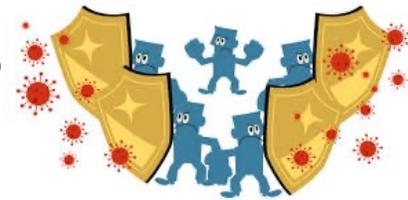
RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



La prévention de la bronchiolite aigüe du jeune nourrisso

Les mesures non pharmacologiques ++++



- **Allaitement maternel**
- **Lavage de mains**
- **Aération....**
- **Masque?**

- **Distanciation sociale**



MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION
Liberté
Égalité
Fraternité

Contre la bronchiolite, un traitement préventif et des gestes simples.

Un **traitement préventif** pour les bébés de moins de 1 an existe, parlez-en à un professionnel de santé.
Pour les enfants de moins de 2 ans, je respecte des **gestes simples**:

Se laver les mains avant et après chaque change, tétée, repas ou câlin.	Éviter d'emmener son enfant dans les endroits publics confinés.
Aérer régulièrement l'ensemble du logement.	Ne pas partager ses biberons, sucettes ou couverts non lavés.
Porter un masque en cas de rhume, toux ou fièvre.	Ne pas fumer à côté des bébés et des enfants.

En cas de symptômes, j'appelle d'abord mon médecin. S'il n'est pas disponible, je fais le 15 avant d'aller aux urgences.
Plus d'informations sur www.sante.gouv.fr/bronchiolite

Santé publique France

*** X2,5**
Hospitalisation RSV

IL NE SAIT PAS ENCORE PARLER
MAIS IL TOUSSE DÉJÀ TRÈS BIEN

+12% DE BRONCHITES, +12% DE CRISES D'ASTHME, +50% D'OTTES CHEZ LES ENFANTS EXPOSÉS AU TABAC.

- **Lutte contre les agressions des voies respiratoires**
 - **Tabagisme passif.....**

* <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.765850>





La prévention de la bronchiolite aigüe du jeune nourrisson

Les mesures non pharmacologiques



➤ Allaitement maternel

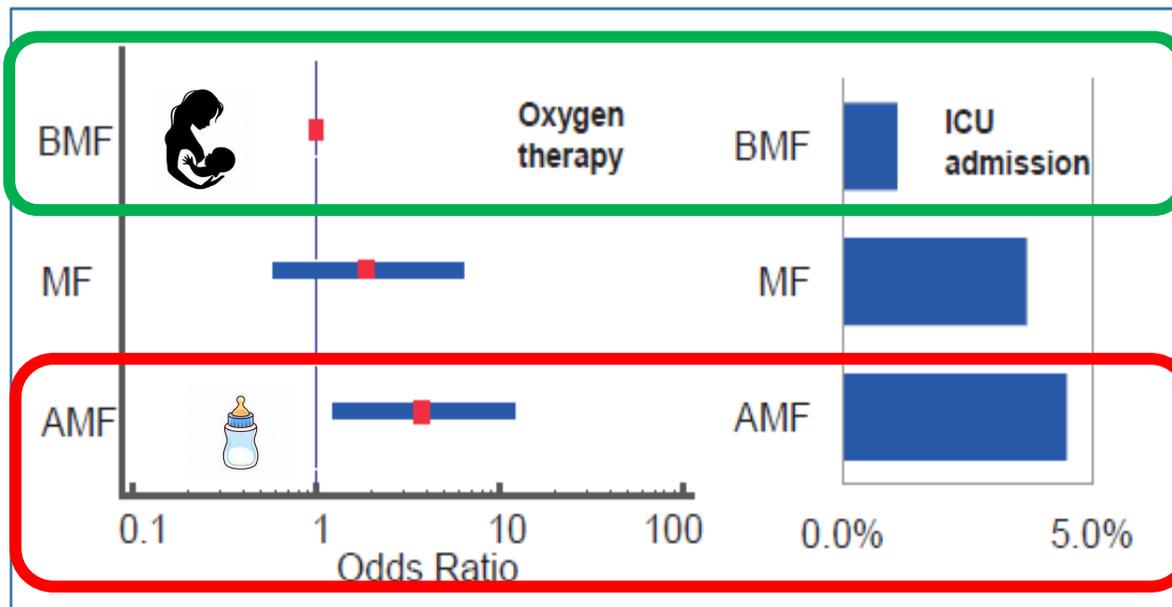
Positive association of breastfeeding on respiratory syncytial virus infection in hospitalized infants: a multicenter retrospective study

Min Jeong Jang, MD^{1*}, Yong Joo Kim, MD, PhD^{2*}, Shinye Hong, MD², Jaeyoon Na, MD², Jong Hee Hwang, MD, PhD³, Son Moon Shin, MD, PhD⁴, Yong Min Ahn, MD, PhD¹

Vol. 63, No. 4, 135-140, 2020
<https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00402>

↘ O2

↘ ICU



adjusted OR, 3.807
[1.22–11.90] _{IC95}; *P*=0.021)





La prévention de la bronchiolite aiguë du jeune nourrisson

Les mesures non pharmacologiques

➤ Lavage de mains



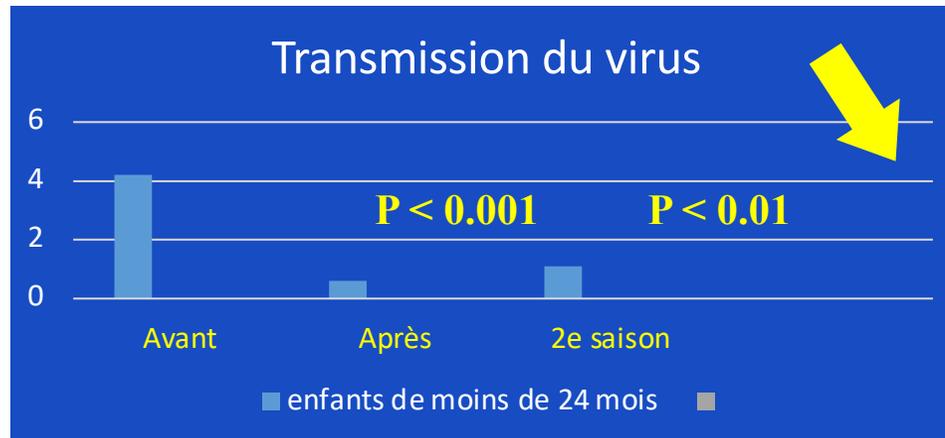
Effectiveness of handwashing with soap for preventing acute respiratory infections in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis

Ian Ross, Sarah Bick, Philip Ayieko, Robert Dreilbelbis, Jennyfer Wolf, Matthew C Freeman, Elizabeth Allen, Michael Brauer, Oliver Cumming

Lancet 2023; 401: 1681-90



In random effects meta-analysis of 27 comparisons, interventions promoting handwashing with soap reduced ARI by **about 17% (relative risk 0.83 [95% CI 0.76–0.90])**, compared with no handwashing intervention.



Isaac D.1991.Arch Dis Child;66 : 227-31



RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



La prévention de la bronchiolite aigüe du jeune nourrisson

Les mesures non pharmacologiques

Distanciation sociale, collectivité : grèves, vacances scolaires, intempéries...

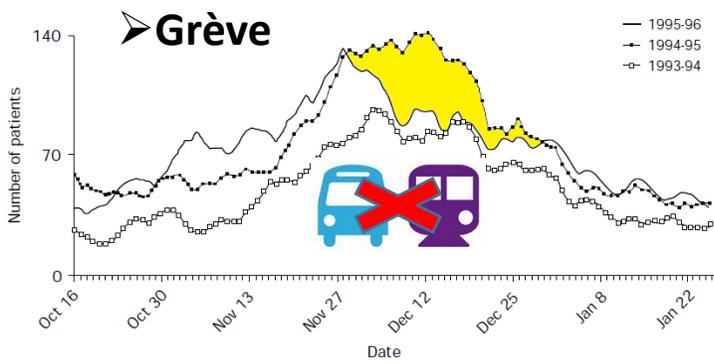
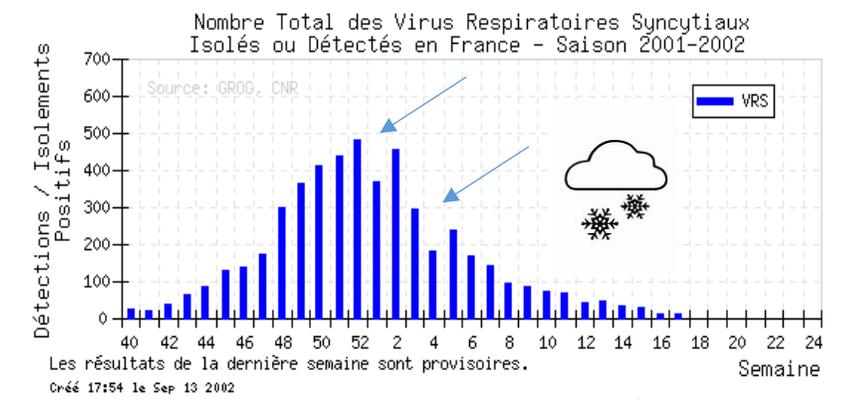


Figure: Trends in emergency paediatric consultations during bronchiolitis epidemics, Paris, France, 1993-95

Lancet Vol 348 • December 21/28, 1996

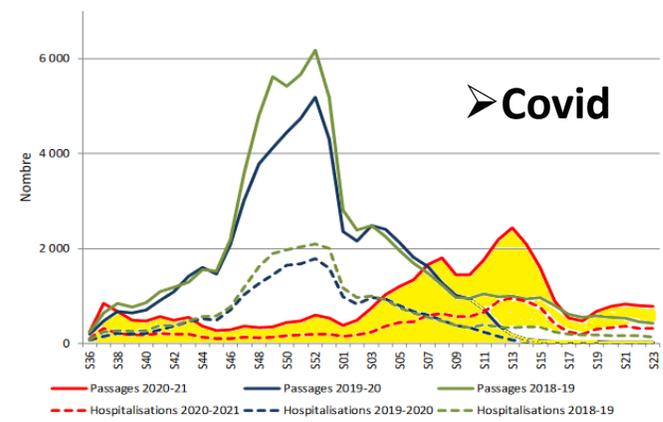
➤ Vacances scolaires, Neige



VRS communautaires 2001/2002 (Grog)



Figure 1 : Passages et hospitalisations suite aux passages aux urgences* pour bronchiolite en France métropolitaine, enfants de moins de 2 ans, 2018-2021



Bilan surveillance bronchiolite Situation au 23/06/2021



Les premiers jours de bébé à la maison

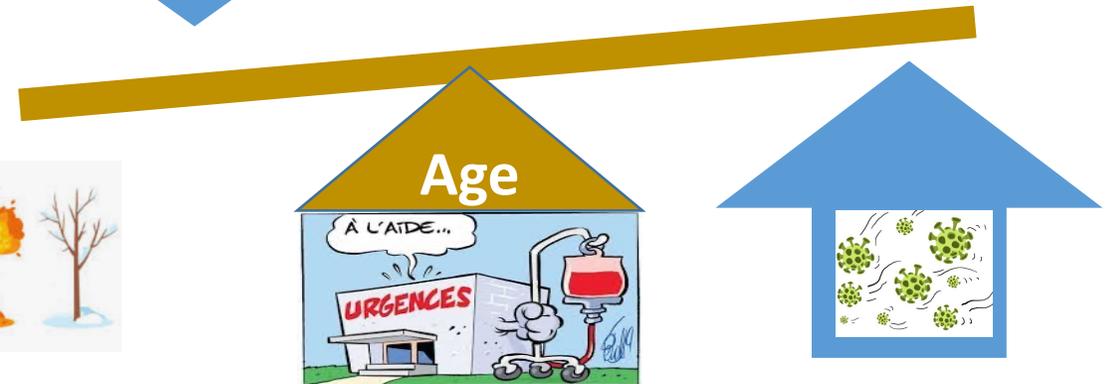




La prévention de la bronchiolite aigüe du jeune nourrisson

Rôle des Ac et de la circulation virale

- Anticorps protecteurs
 - Transfert placentaire
 - Cinétique des Ac
 - Influence saisonnière
- Circulation virale



Nouveaux nés à risque
Naissance Septembre- Décembre 2023

1. Age et mois de naissance
2. Taux Ac maternel transmis
3. Exposition à la circulation épidémique
4. Terrain



RIPA 2024

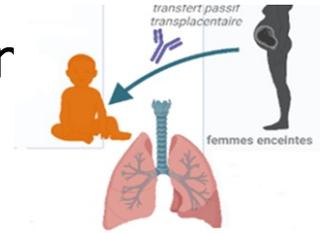
Aix les Bains
19 Janvier 2024



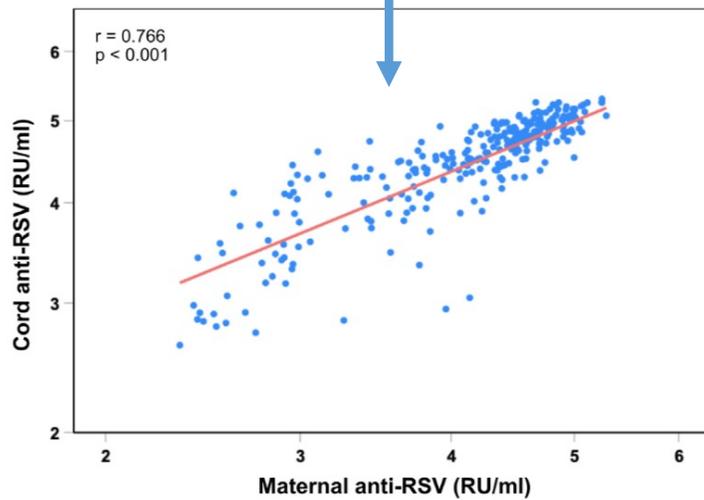
La prévention de la bronchiolite aiguë du jeune nourrisson

Ac anti VRS à la naissance

Corrélation Taux d'Ac anti VRS / Protection



1. Corrélation mère/enfant

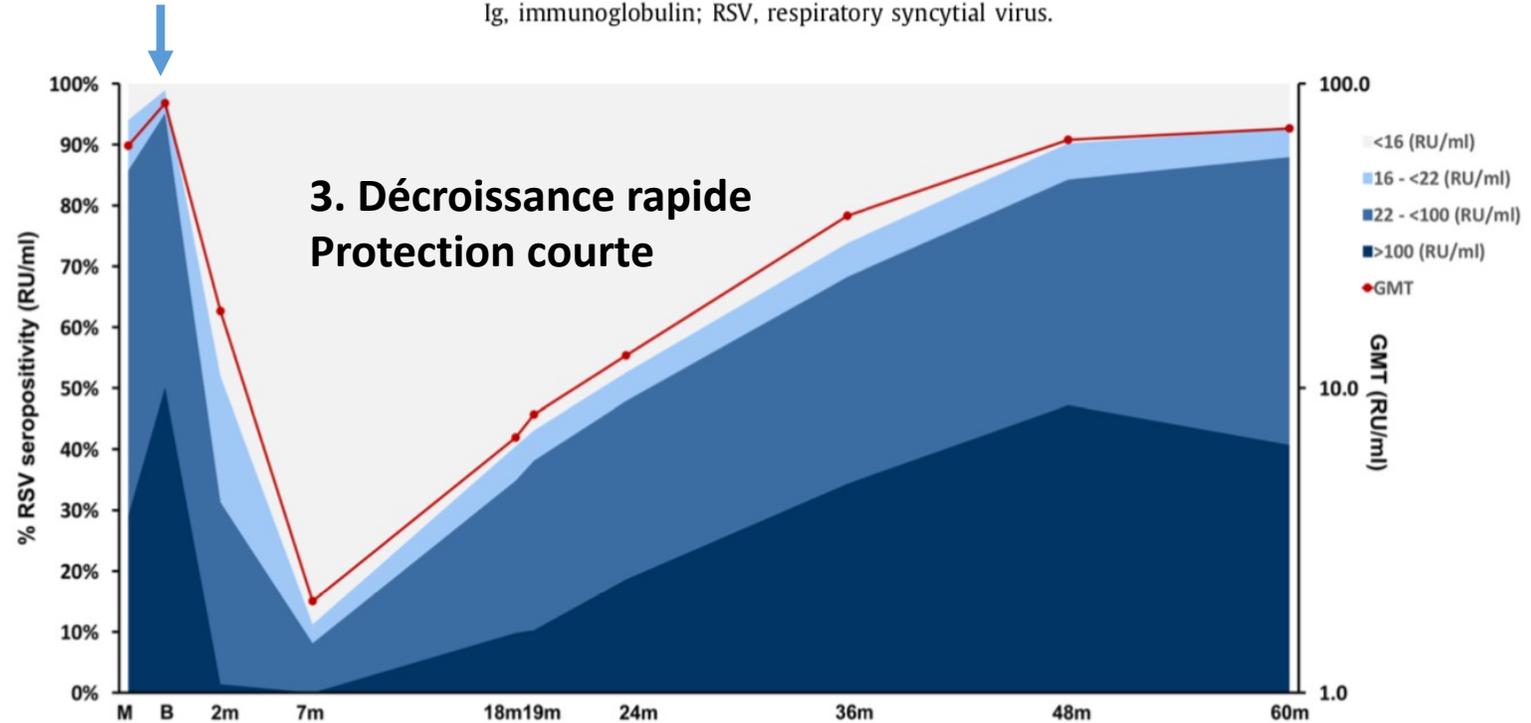


International Journal of Infectious Diseases

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.10.039>

2. Enfant > mère

Figure 1. Sample collection for anti-RSV IgG testing. Ig, immunoglobulin; RSV, respiratory syncytial virus.



4. Ac anti VRS chez > 90% des enfants à la naissance à des concentrations variables et des différences selon le mois de naissance

RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024

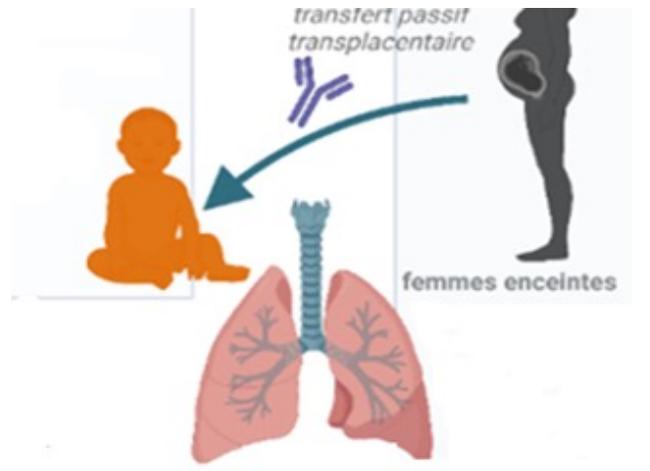
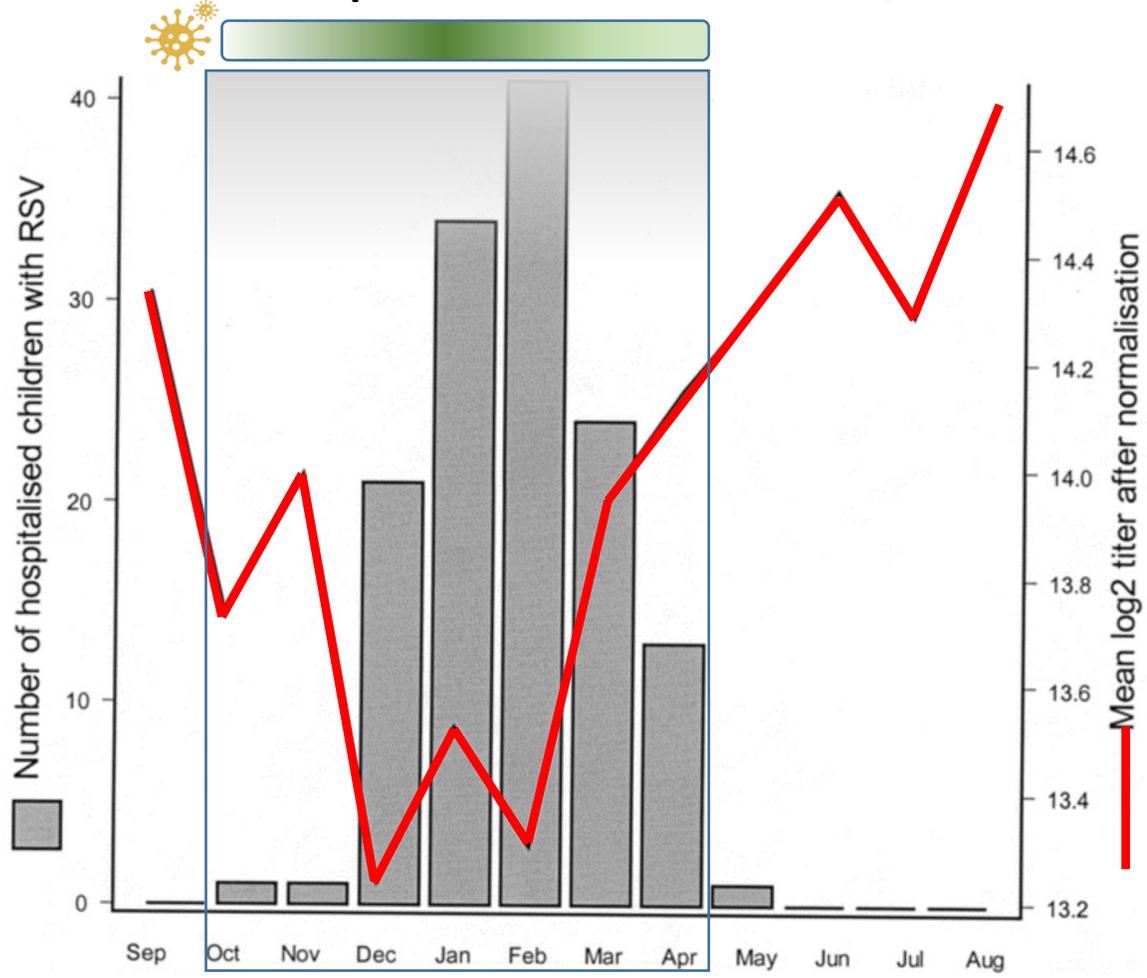


La prévention de la bronchiolite aigüe du jeune nourrisson

Variation saisonnière du titre d'Ac anti VRS maternel

Corrélation : Hospitalisations du nourrisson / Taux d'Ac maternels

Le Saux N. PIDJ : 2003 p563-4



Septembre à avril



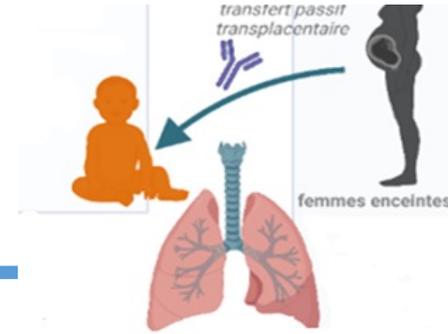
RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



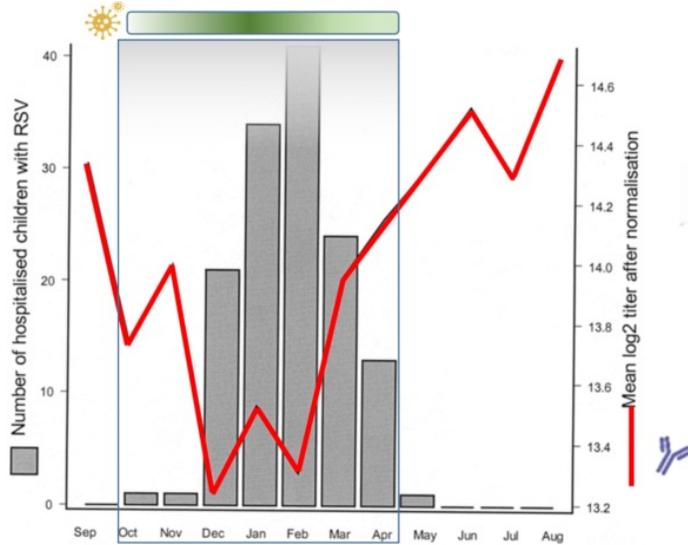
Prévention des infections à VRS

Hospitalisation

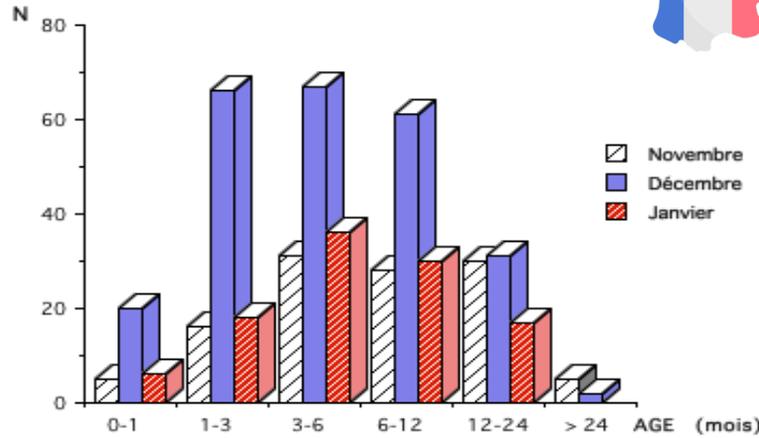


Données françaises

Corrélation : Hospitalisations du nourrisson / Taux d'Ac maternels

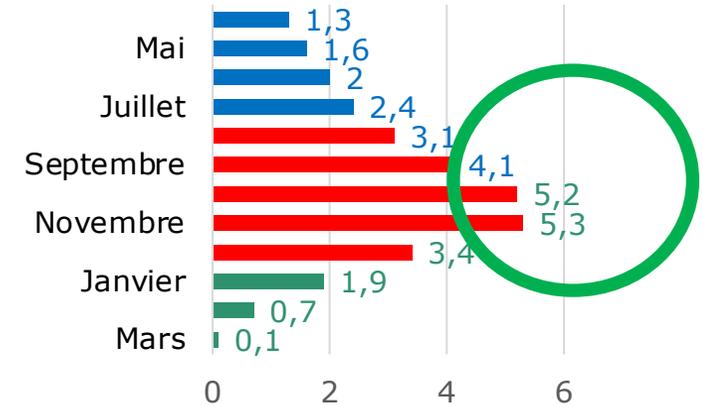


Le Saux N. PIDJ : 2003 p563-4



Période	Nov.	Déc.	Jan.	Total
Age moyen (mois) Enfants examinés	9,1	6,7	6,9	7,5
Age moyen (mois) Enfants hospitalisés	7,2	4,7	5,6	5,6
Durée moyenne (jours) Enfants hospitalisés	5,2	6,7	7,2	6,3

Risque d'hospitalisation associée au VRS chez les enfants lors de la première saison suivant la naissance (%):



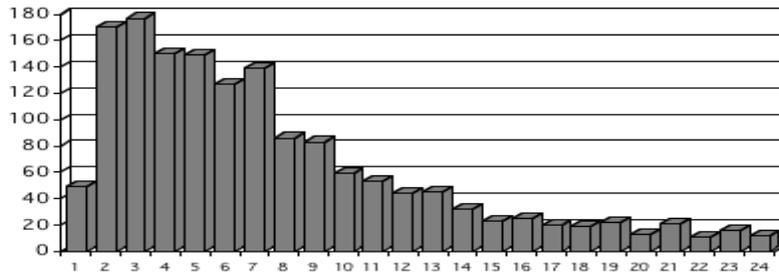
Demont BMC Infect Dis. 2021;21(1):730.





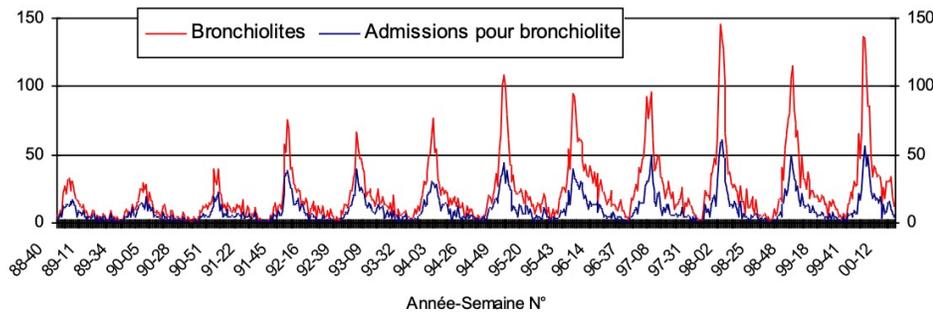
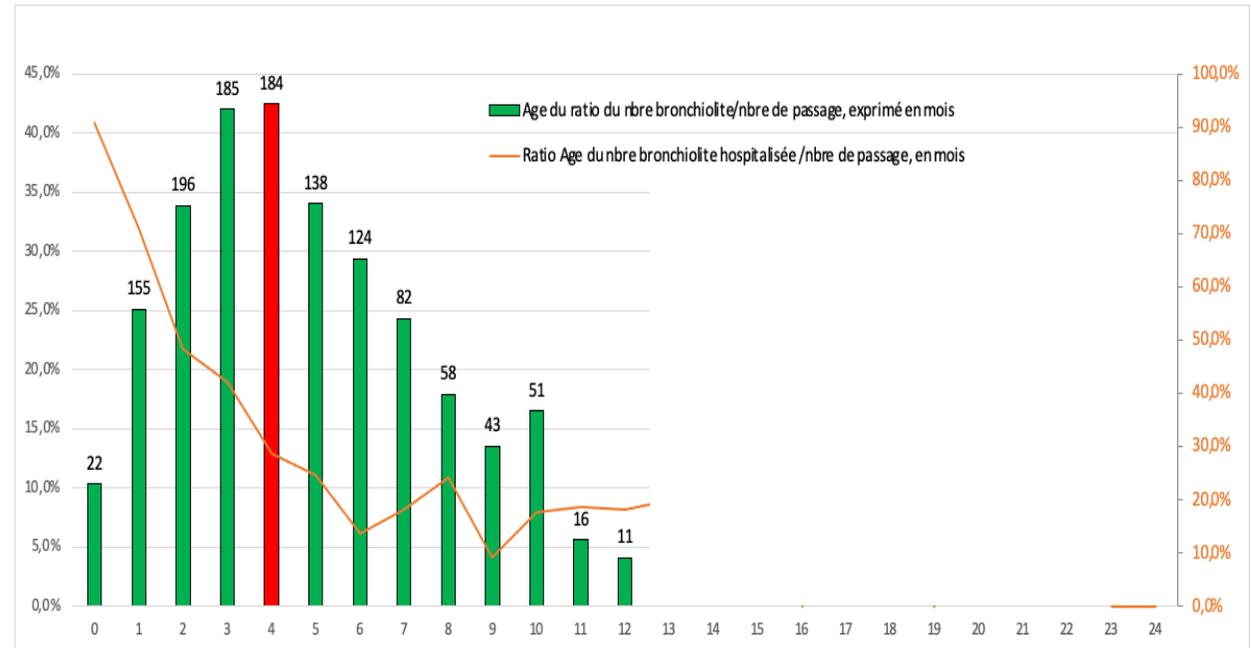
Taux d'hospitalisation selon l'âge

Distribution selon l'âge (mois)



- Augmentation du pic d'année en année (1990-2000)
 - Augmentation +++ des 0-3 mois
 - Modification environnementale?
 - Mode de garde ?
 - Comportement familial ?
 - Pollution ?

Age des bronchiolites en 2022/23 aux urgences du CHU de Rouen



D2IM
Courtoisie JP Leroy





La prévention de la bronchiolite aigüe

Quelle(s) stratégie(s)



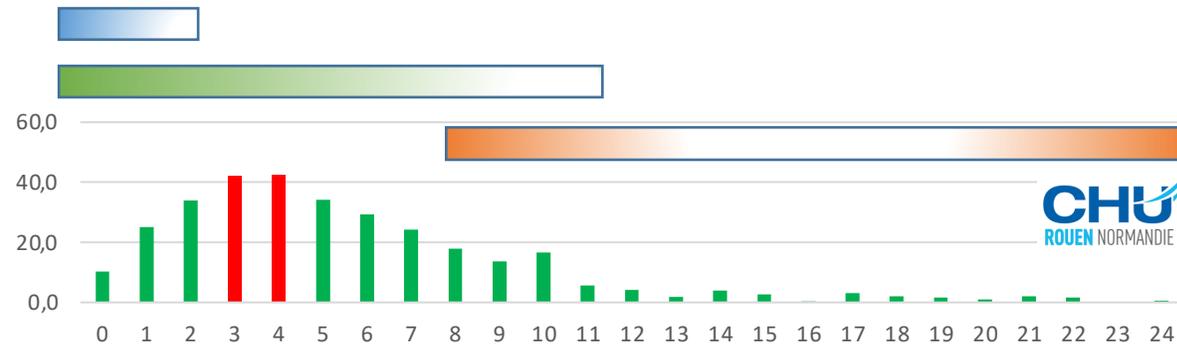
Vaccination du nourrisson ?



Vaccination maternelle



Ac neutralisants avec extension de demi vie



Age des bronchiolites en 2022/23 aux urgences

PRODUIT DISPONIBLE

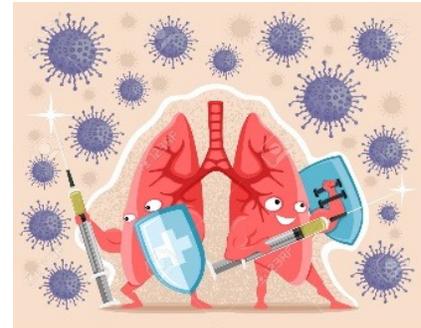
RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



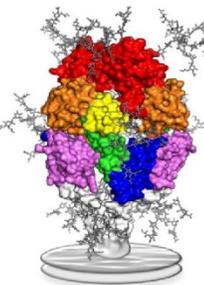
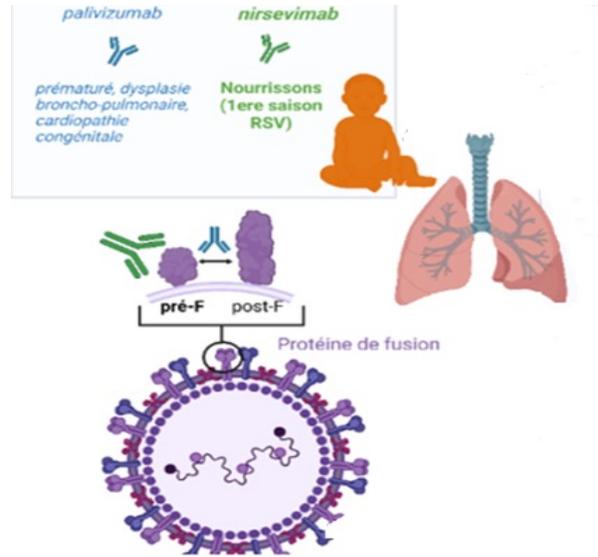
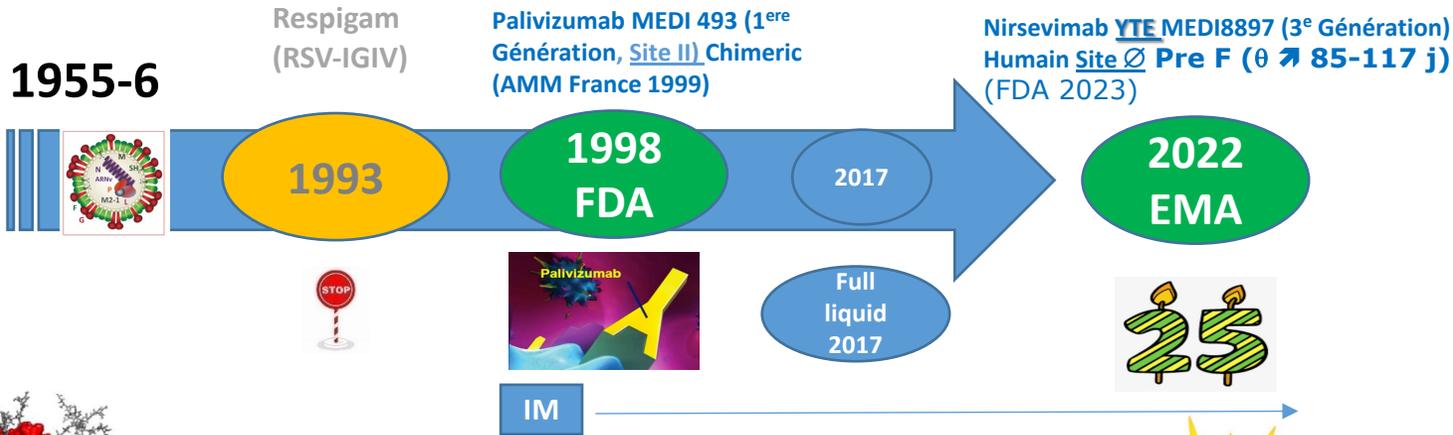


Les Anticorps anti RSV



➤ Thérapie ciblée et spécifique

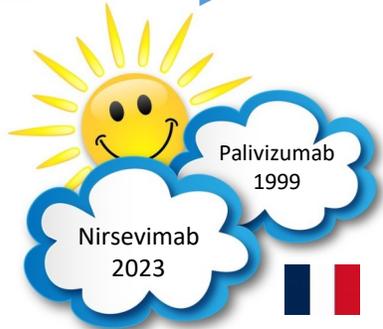
- Une immunoglobuline
- Ac neutralisant le VRS



2013

➤ Deux produits

- Ciblent la même glycoprotéine de fusion
- Sites antigéniques différents
- Des pharmacocinétiques très différentes



Simoes. Inf Dis Ther.2018
Rodriguez-Fernandes PIDJ .2021





La prévention de la bronchiolite aigüe

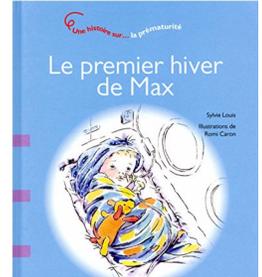
Situation actuelle

P

Astra Zeneca

Palivizumab

 **PRODUIT DISPONIBLE**



- **Population très ciblée**
 - < 6 mois et < 35 SA (< 29 SA+CLD)
 - < 2 ans et CHD et ou CLD

- **Complexe**
 - Circuit du médicament
 - Calcul de doses
 - Multiples injections



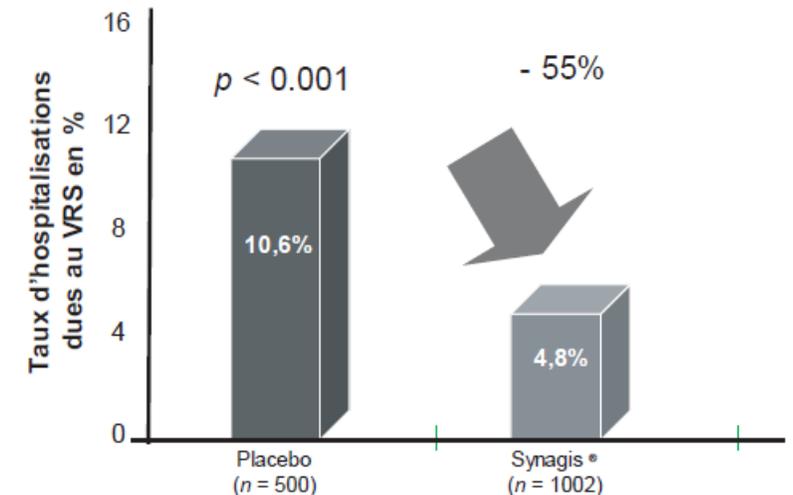
- **Coût**

AMM : 15 mg/kg

En pratique

< 3 kg : 50 mg

> 3 kg : 100 mg



Archives de pédiatrie 12 (2005) 10-13

Pediatrics 1998. 102 (3) : 531-7

RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024





La prévention de la bronchiolite aigüe

Situation actuelle

Astra Zeneca ^P

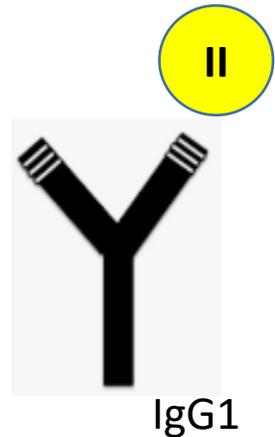
Palivizumab

Palivizumab est le plus ancien anticorps thérapeutique anti-infectieux

- FDA et AMM Européenne 1998
- demi vie 19-27 j

 **PRODUIT DISPONIBLE**

	Age/Saison	Hospitalisation VRS
Impact Study <small>PEDIATRICS</small> <small>1998. 102 (3) : 531-7</small>	< 35SA et > 6 mois < 2ans avec CLD	-55%
MAKI Study <small>NEJM FREE FULL TEXT</small> <small>2013. 368(19):1791-9.</small>	33-35 SA < 6 mois	-82%



RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024





Astra Zeneca,
Sanofi
Nirsevimab

P

✓ **AUTHORISED**
This medicine is authorised for use in the European Union.



Monoclonal antibody 75% effective in infants against respiratory viral infection

Nirsevimab could become the first immunisation against respiratory syncytial virus for all infants.

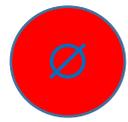
- **Paris, 4 novembre 2022.**

L'agence Européenne des médicaments (EMA) a donné une autorisation l'utilisation du **Beyfortus® (nirsevimab)** dans la prévention des IVRI des jeunes nourrissons au cours de leur 1^{ère} saison d'exposition au VRS



- **Disponible en France : septembre 2023.**

Commande DGS ; limitée 250.000 doses ; principalement nouveau-né en maternité



IgG1-YTE

➔ $t_{1/2}$



RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



ORIGINAL ARTICLE

Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

RESEARCH SUMMARY

Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants

Dreyfus SB et al. DOI: 10.1056/NEJMed2019189

CLINICAL PROBLEM
Respiratory syncytial virus (RSV) is a common seasonal cause of acute lower respiratory tract infections in young children and a leading cause of hospitalization in infants. The safety of the RSV-neutralizing monoclonal antibody nirsevimab and the effect of nirsevimab on hospitalizations for RSV-associated lower respiratory tract infections when administered in healthy infants are unclear.

CLINICAL TRIAL
Design This phase 3b, open-label, pragmatic, randomized trial conducted in France, Germany, and the United Kingdom examined the safety of nirsevimab and the effect of nirsevimab on RSV-associated hospitalizations in infants who were 5-7 months of age, had been born at a gestational age of 29 weeks, were entering their first RSV season, and were not eligible to receive palivizumab.

Intervention RSV-infected infants who met the trial criteria were assigned to receive a single intramuscular injection of nirsevimab (50 mg if they weighed <5 kg or 100 mg if they weighed ≥5 kg) or standard care (no intervention). The primary end point was hospitalizations for RSV-associated lower respiratory tract infections during the RSV season.

RESULTS
Efficacy Hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infections occurred in significantly fewer infants in the nirsevimab group than in the standard-care group.

Safety The incidence of adverse events was similar in the two trial groups, and most of the events were grade 1 or 2 in severity.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS
• The duration of the efficacy assessment and safety follow-up was short (3 months) for the majority of infants.
• The trial design did not include blinding of the group assignments; the parents and legally acceptable representatives knew whether their infant had received nirsevimab or standard care, which may have affected health-care-seeking behavior or RSV testing behavior.

Links: Full Article | NEJM Quick Take | Editorial

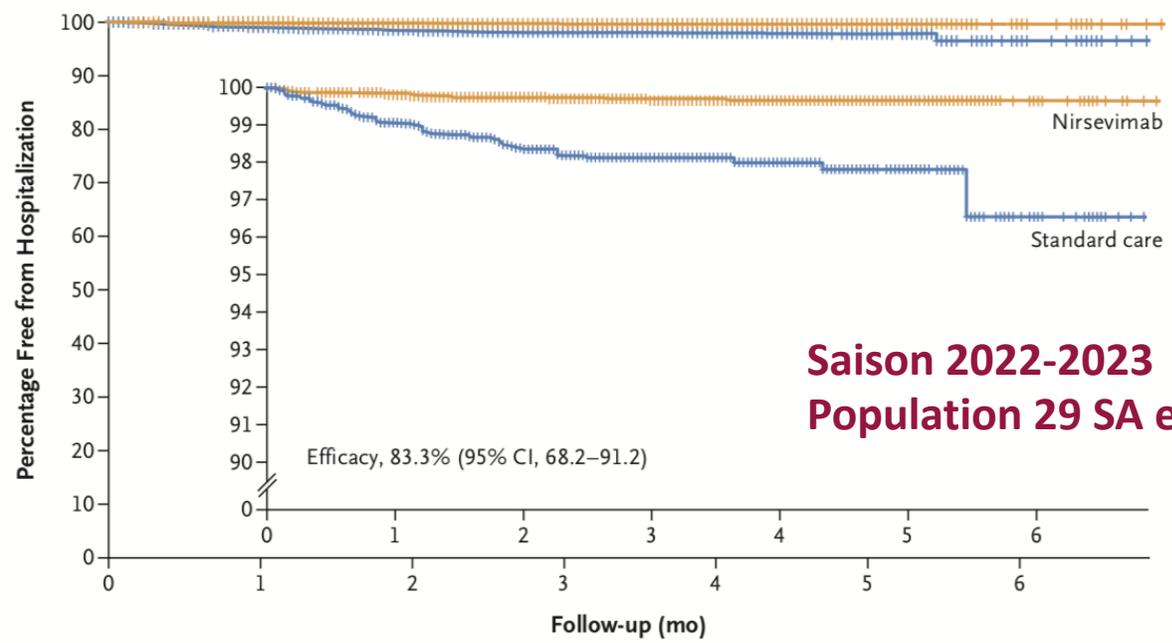


Hospitalization for RSV-Associated Lower Respiratory Tract Infection
(Effect: 83.3% [95% CI, 68.2–91.2])



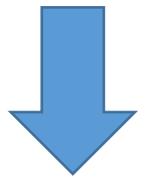
CONCLUSIONS
Nirsevimab protected infants against hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infections in conditions that approximated real-world settings.

Etude en condition réelle d'utilisation



-83,3%
568,2-91,2)

Saison 2022-2023
Population 29 SA et +



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Nirsevimab	4037	3559	2713	1695	698	190	24
Standard care	4021	3345	2456	1491	601	175	22



RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



ORIGINAL ARTICLE



Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants

Subgroup	Nirsevimab <i>no. of infants with event/total no. (%)</i>	Standard Care <i>no. of infants with event/total no. (%)</i>	Efficacy (95% CI)
Age at randomization			
≤3.0 mo	5/1962 (0.3)	43/1954 (2.2)	89.6 (73.8 to 96.8)
>3.0 to 6.0 mo	4/959 (0.4)	9/953 (0.9)	58.7 (-47.9 to 90.7)
>6.0 mo	2/1116 (0.2)	8/1114 (0.7)	76.5 (-17.9 to 97.6)
Weight at randomization			
<5 kg	7/1537 (0.5)	35/1524 (2.3)	82.1 (59.1 to 93.3)
≥5 kg	4/2500 (0.2)	25/2497 (1.0)	85.2 (57.0 to 96.2)
Gestational age			
<37 wk	4/567 (0.7)	17/541 (3.1)	78.3 (33.5 to 94.7)
≥37 wk	7/3434 (0.2)	41/3434 (1.2)	84.4 (64.9 to 94.1)
Sex			
Male	7/2087 (0.3)	37/2108 (1.8)	82.4 (60.0 to 93.4)
Female	4/1950 (0.2)	23/1913 (1.2)	84.4 (54.2 to 96.1)
Timing of randomization			
During the RSV season	11/4020 (0.3)	59/4001 (1.5)	83.0 (67.3 to 91.9)
Before the RSV season	0/17 (0.0)	1/20 (5.0)	NC



RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



Espagne : Galice

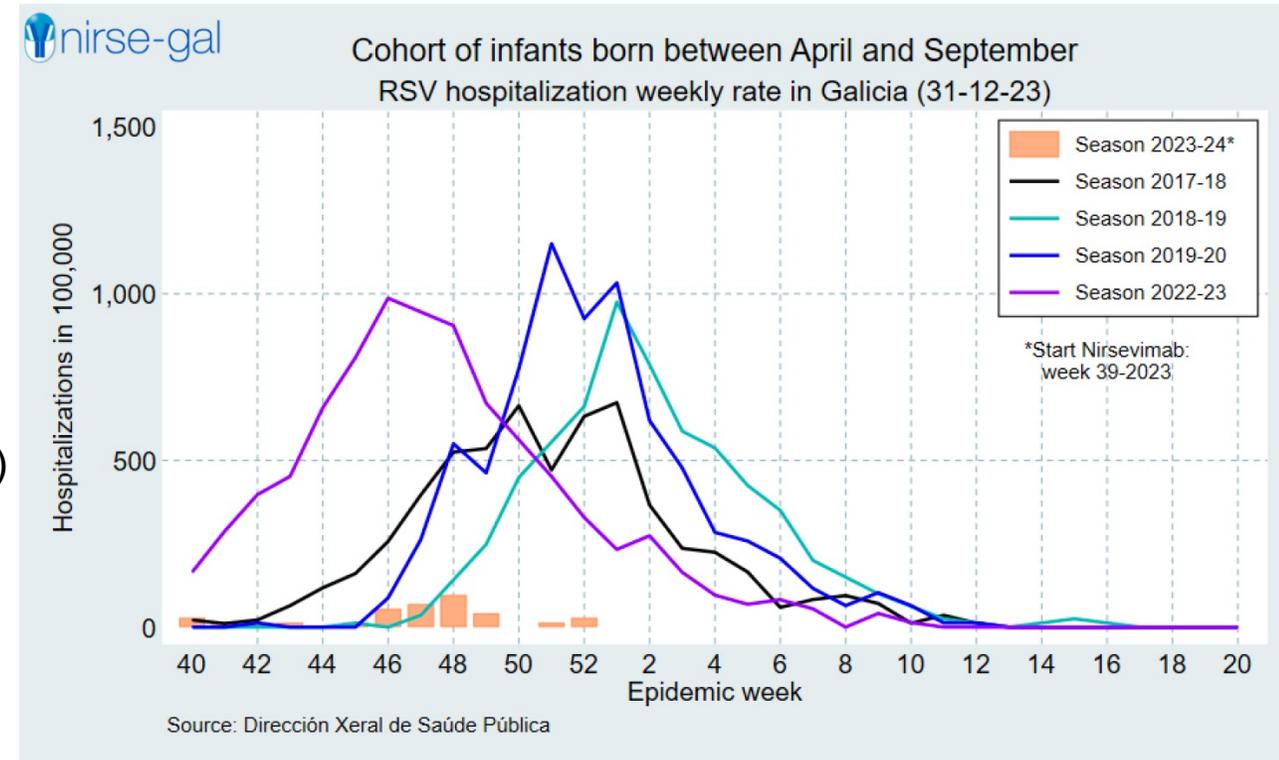
FOLLOW-UP REPORT ON IMMUNIZATION WITH NIRSEVIMAB IN GALICIA



- Saison hivernale 2023-24
- Cibles de l'immunisation :
 1. Nouveau-nés : à la naissance
 - nés entre 25/9/23 et 31/3/2024
 2. Rattrapage nourrissons :
 - < 1 an (nés 1/4/2023 -> 24/9/2023)
 - > 1 an à haut risque (nés 1/10/2023 -> 31/3/2023)
- Taux d'immunisation obtenus

Nouveau-nés : 92,8%

Rattrapage nourrisson < 1 an: 85,8%



https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/7358/Report_RSV_week1.pdf

RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024





Où en est-on en France après 4 mois de la campagne ?



Données du réseau Oscour - Données du 09 janvier 2024

La bronchiolite est en diminution dans toutes les classes d'âge (moins de 1 mois, 1 à 2 mois, 3 à 5 mois, 6 à 11 mois et 12 à 23 mois).

En comparaison aux données des saisons 2015-2016 à 2022-2023, **et à ce stade de l'épidémie**, les activités liées à la bronchiolite **chez les moins 3 mois** sont comparables à celles des saisons avant l'émergence de la Covid-19. **Proches ou légèrement inférieures de celles de la saison 2021-2022 et inférieures à celles de la saison 2022-2023.**

Les données syndromiques du réseau Oscour ne permettent pas d'identifier les nourrissons ayant pu bénéficier de ce traitement préventif, ni d'identifier les nourrissons ayant une bronchiolite à VRS

Il faut développer des systèmes de veille dédiés

RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024



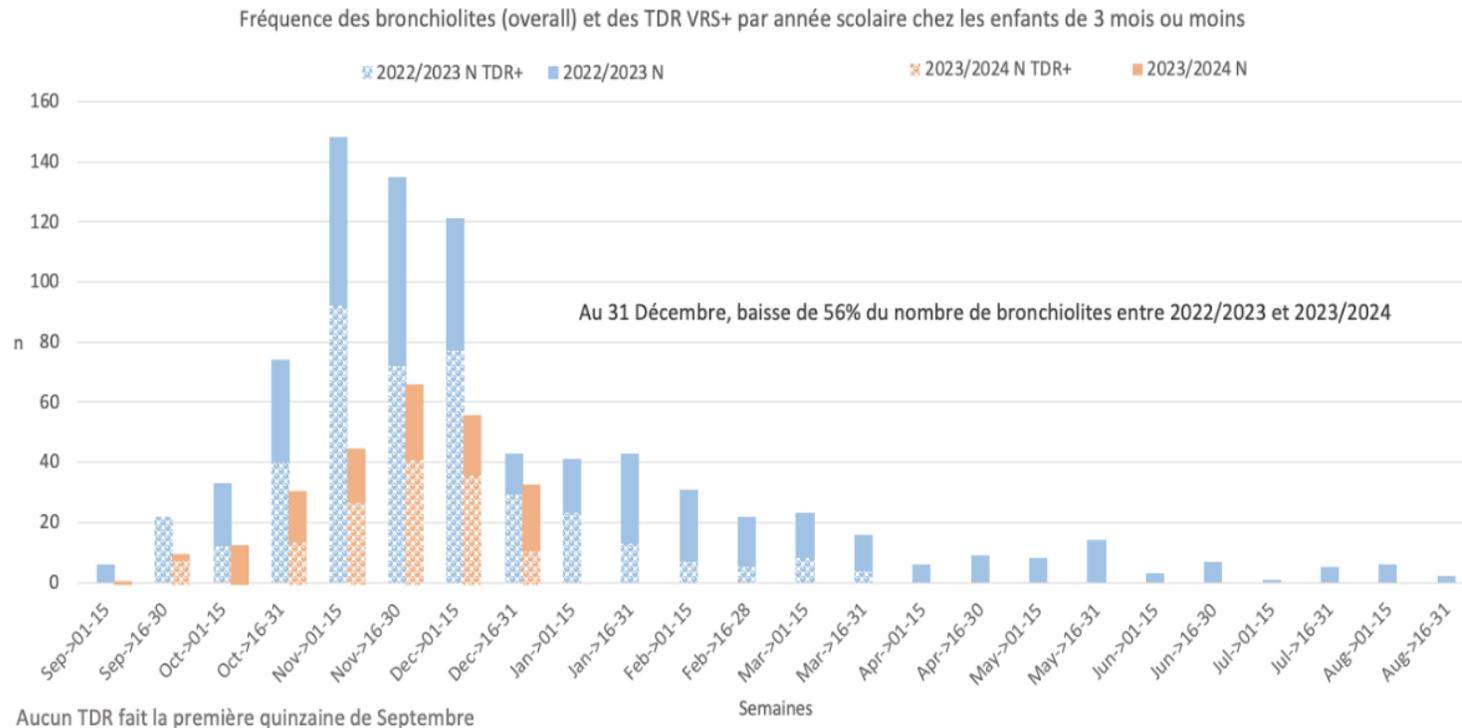


Où en est-on en France après 4 mois de la campagne ?



Epidémie de bronchiolites - Réseau PARI - 31 Décembre 2023

Données au 31 Décembre 2023. Réseau PARI (ACTIV/AFP)



Fréquence des bronchiolites (overall) et des TDR VRS+ par année scolaire chez les enfants de 4 à 24 mois

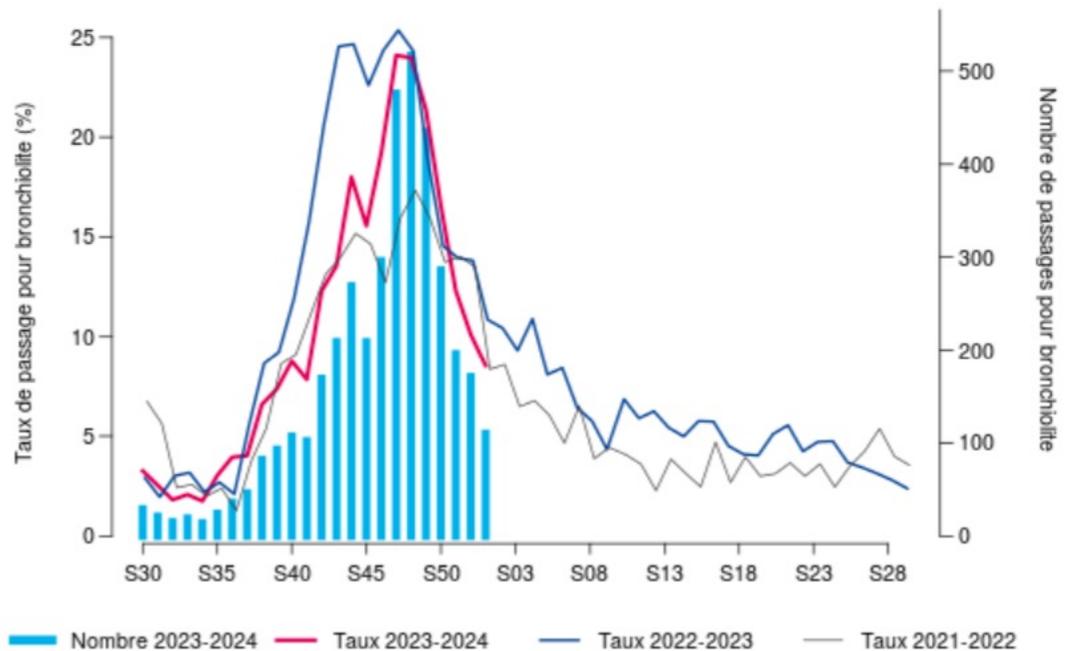




Où en est-on en France après 4 mois de la campagne ?

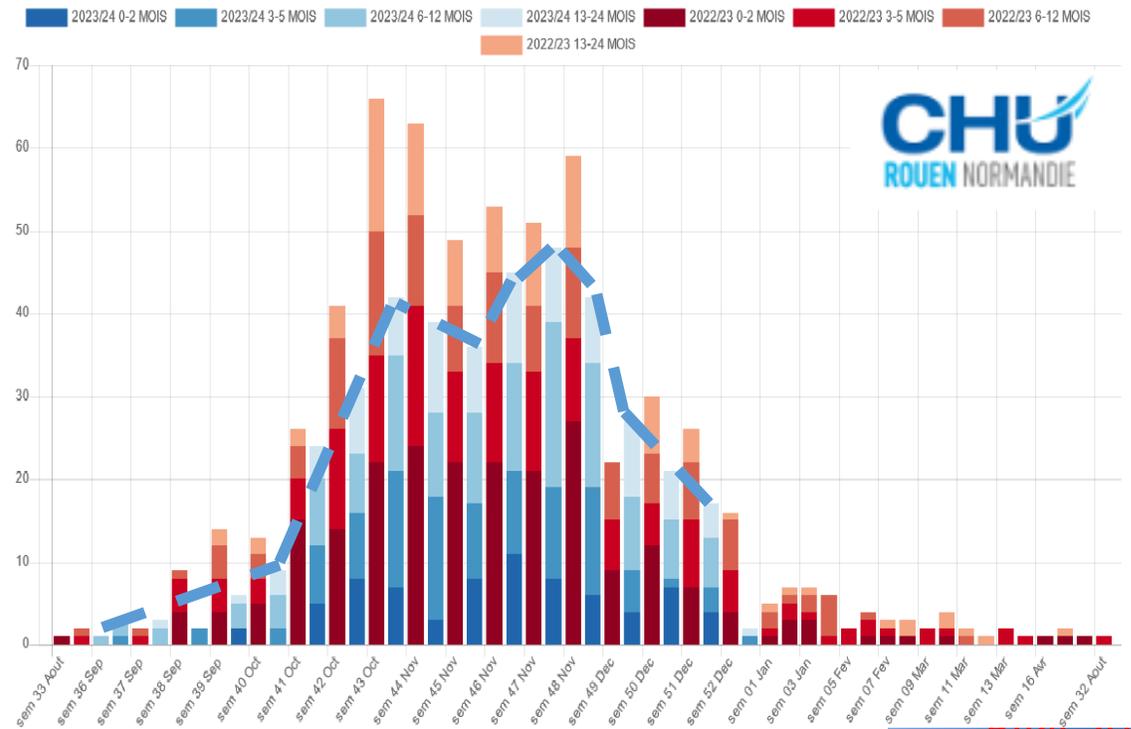


Évolution hebdomadaire du nombre de passages (axe droit) et proportion d'activité (axe gauche) pour bronchiolite chez les moins de 2 ans en Normandie, *Oscour®*, 2021-2024.



Taux de passages BRL/Total

Evolution du nb de patients à virologie VRS positive, par semaine et par tranche d'âge, sur les deux dernières saisons épidémiques



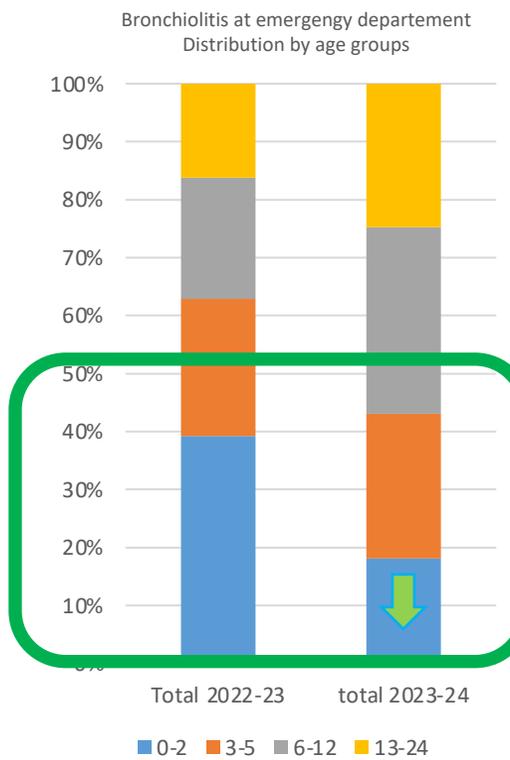
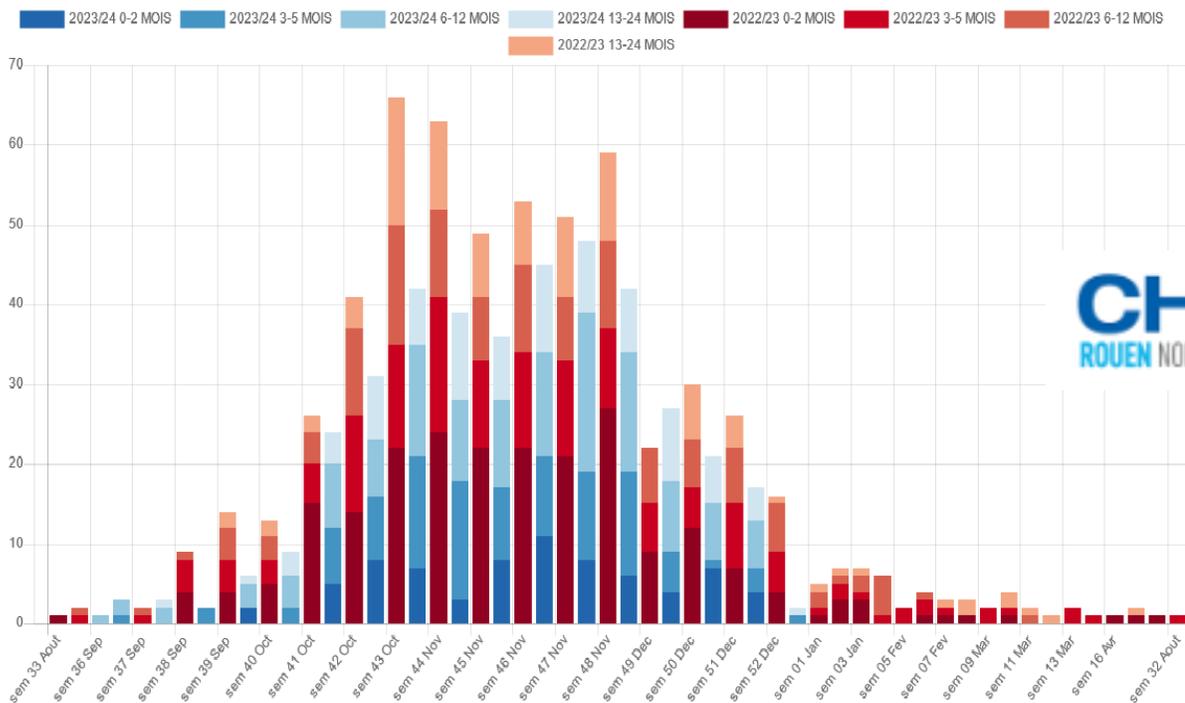
RIFA 2024



Aix les Bains
19 Janvier 2024

Où en est-on en France après 4 mois de la campagne ?

Evolution du nb de patients à virologie VRS positive, par semaine et par tranche d'âge, sur les deux dernières saisons épidémiques



39% vs 18%

Ratio : -54%

Il y a une différence à la fois de la distribution des classes d'âge et du nombre des moins de 3 mois
Cette tendance ajustée sur les années 2013-19 reste significative pour les passages aux urgences et les hospitalisations pour bronchiolite

Il est nécessaire de développer des outils ciblés pour pouvoir suivre l'impact dans les années à venir

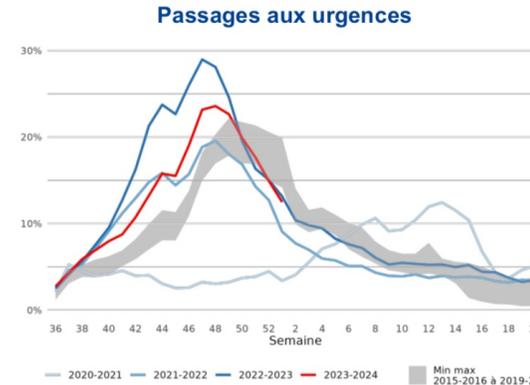




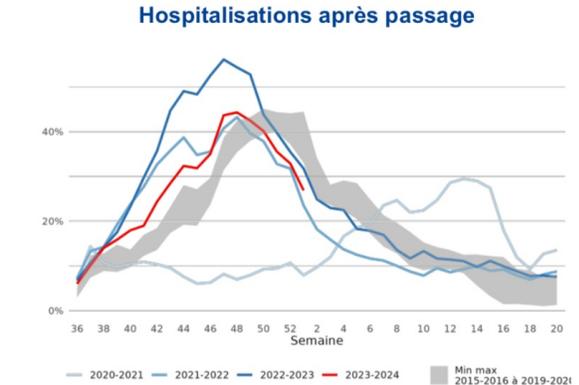
Observation d'une saison forte, d'un décalage et d'une baisse chez les plus jeunes...

- Les études sont en cours
- Surprise : l'acceptation
 - A disposition sur site
 - Gratuité pour les établissements
 - Non obligatoire
 - Efficace
 - Nouveau-né
 - Disposition des effecteurs, sage femme, fenêtre de tir très courte
 - Mobilisation des sage-femmes
 - Indisponibilité en ville
- En France, l'année prochaine
 - L'immunothérapie : OUI
 - Cibles ?
 - Maternité +++, rattrapage ?
 - Circuits de dispensation ?
 - Vaccination de la femme enceinte?

Part de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans



Source : réseau OSCOUR®



Source : réseau OSCOUR®





RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024

Quelles stratégies...



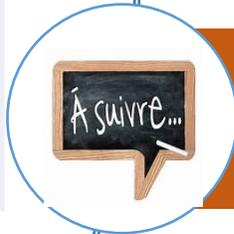
Palivizumab
Administrations multiples, coût important
Population cible restreinte

Coût
Multiple injection
Dispensation contrainte



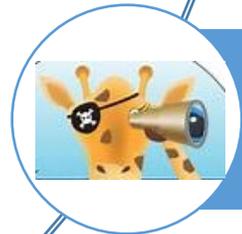
Nirsevimab, Ac neutralisant avec longue demi-vie
Une seule injection par saison
Apporter une protection dès la naissance

Maternité
Disponibilité?
Gratuité



Vaccination maternelle 32-36 SA (à partir de septembre?)
Protection dès la naissance
Transmission transplacentaire d'AC maternels (demi vie de 21j)

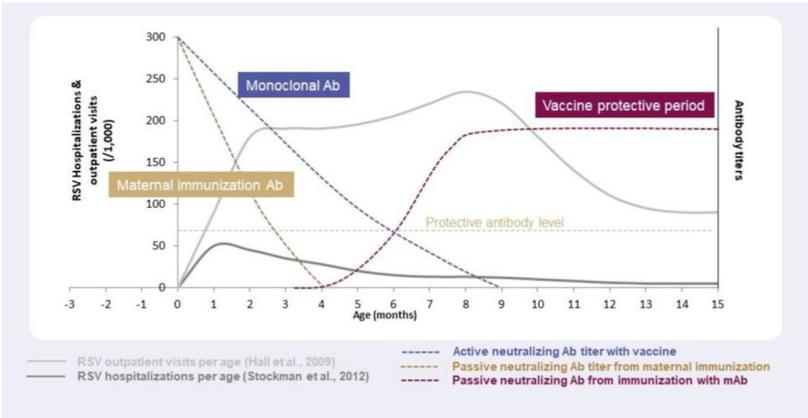
Acceptation
Quand vacciner?
Prématuré?
Durée de protection?



Vaccination du nourrisson
Peu efficace avant 6 mois
Plutôt pour 2^e saison



Disponibilité?
Pour la 2^e saison?



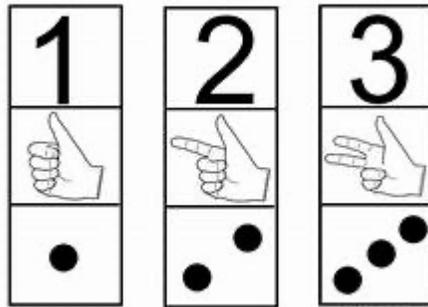


Bronchiolite du jeune nourrisson

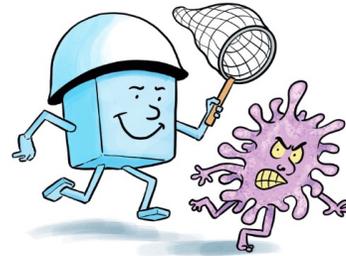
La prévention notre meilleur outil



Allaitement



Gestes barrières
Environnement



Immunisation

Chaos des urgences Pédiatriques

Attention
Le traitement
ne supprimera pas les épidémies
ni les hospitalisations



RIPA 2024

Aix les Bains
19 Janvier 2024

Prévention universelle? VRS / Bronchiolite Le contexte

