

Présidente : Dr Thérèse STAUB

Service National des Maladies Infectieuses

Vice-présidente : Dr Isabel de la FUENTE GARCIA

Expert permanent en infectiologie pédiatrique
Société luxembourgeoise de pédiatrie

Secrétaire : Dr Silvana MASI

Direction de la Santé,
Division de la Médecine scolaire et de la santé des
enfants et adolescents

Membres :

Dr Michael SIEREN

Société Luxembourgeoise de
Pneumologie

Dr Jean SERVAIS

Société Médicale
Luxembourgeoise de
Géronto-Gériatrie

Thibault FERRANDON

Fédération Luxembourgeoise
des Laboratoires d'Analyses
Médicales

Dr Véronique HEYMANS

Association des Médecins-
Dentistes

Dr Yaiza RIVERO

Direction de la Santé,
Médecin-Chef de pôle de
Médecine Préventive et
Santé des Populations

Dr Monique PERRIN

Laboratoire National de
Santé

Dr Jean-Claude SCHMIT

Direction de la Santé,
Directeur

Dr Xavier BAIRIN

Cercle des Médecins
Généralistes

Dr Nguyen TRUNG NGUYEN

Laboratoire National de
Santé

Dr Anne VERGISON

Direction de la santé
Division de l'Inspection
sanitaire

Valérie BINDER

Direction de la Santé,
Risque de santé et
programme de vaccination

Expert permanent :

Dr Vic ARENDT

Service national des maladies
infectieuses

**Recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses concernant
l'immunisation passive contre le RSV par des nouveaux anticorps
monoclonaux
Juillet 2023**

Le CSMI recommande l'immunisation contre le RSV pour la population pédiatrique définie comme à risque de développer une infection respiratoire sévère.

L'administration de Nirsevimab, un anticorps monoclonal spécifique anti-RSV est recommandée pour :

- Tous les nouveau-nés naissant en période de haute circulation du virus RSV (du 1^{er} octobre jusqu'au 30 mars) avec une injection intramusculaire de préférence avant la sortie de la maternité ;
- En rattrapage en 2023, les enfants non immunisés, nés après le 1^{er} janvier 2023 avec une injection intramusculaire au début de la saison de haute circulation du virus RSV (à partir d'octobre 2023) ;
- A partir de 2024, tous les nourrissons de moins de 6 mois, nés en dehors de la période de haute circulation du RSV (avril à septembre) avec une injection intramusculaire au début de la saison de haute circulation du virus RSV ;
- Les enfants âgés de plus de 12 mois présentant des affections sous-jacentes qui augmentent le risque d'infection grave par le RSV (une injection intramusculaire /an ; jusque l'âge de 2 ans) (spécifications page 6).

1. Introduction

Le virus RSV (Respiratoire Syncytial Virus) est l'agent infectieux principal responsable des infections respiratoires basses (bronchiolites et pneumonies) chez les nourrissons et les jeunes enfants de < 5 ans, conduisant à l'hospitalisation d'environ 3% des enfants infectés. Les épidémies saisonnières annuelles d'infections à RSV affectent de manière disproportionnée les jeunes enfants, en particulier au cours de leur première année de vie. Toutes les formes de maladie à RSV entraînent un certain fardeau pour le système de santé, tant financièrement que logistiquement.

Bien que les enfants présentant certaines comorbidités (prématurés, enfants avec cardiopathies cyanogènes ou maladies pulmonaires sévères) soient à risque d'infection grave conduisant à l'insuffisance respiratoire sévère, l'admission aux soins intensifs et le décès lié à l'infection la majorité des enfants infectés et des enfants hospitalisés sont des enfants en bonne santé. Au Luxembourg et dans l'hémisphère Nord en général, l'infection à RSV sévit sous la forme d'épidémies saisonnières entre début octobre et fin mars avec des pics en hiver à la mi-décembre.

On estime qu'en 2015, environ 3,2 millions de jeunes enfants dans le monde ont été hospitalisés en raison d'infections respiratoires basses associées au RSV, alors que 59 600 (48 000–74 500) enfants de moins de 5 ans sont décédés à l'hôpital du RSV dans le monde.

Cette même étude a évalué le fardeau économique des infections RSV dans le monde. Le coût direct global de la prise en charge hospitalière et ambulatoire des infections respiratoires basses par le RSV chez les jeunes enfants en 2017 était estimé à environ 4,82 milliards d'euros (IC à 95 %, 3,47-7,93 démontrant le fardeau économique substantiel aux systèmes de santé, aux gouvernements et à la société des infections RSV chez les jeunes enfants. A ces coûts, se rajoutent les coûts indirects non évaluables dans cette étude (les coûts des congés sociaux/arrêts maladies des parents, les coûts des consultations ambulatoires/consultations aux urgences).

A la Kannerklinik (service national de pédiatrie spécialisée et service national de soins intensifs pédiatriques) environ 200 enfants sont hospitalisés chaque année pour des infections respiratoires à RSV (données CHL 2018 et 2019). Lors des épidémies, les hôpitaux pédiatriques sont sous énormes pressions avec régulièrement une suroccupation des lits hospitaliers en soins normaux et soins intensifs et du personnel médical et paramédical insuffisant, ayant également comme conséquence un report des séjours hospitaliers programmés (chirurgie).

Il est estimé que les infections respiratoires à RSV touchent 60 % des enfants de moins de 1 an et près de 100 % des enfants de moins de 2 ans, parfois plus d'une fois par saison. C'est l'une des principales causes de consultation en médecine générale et aux urgences pédiatriques, ainsi que la principale cause d'hospitalisation en période d'incidence maximale. Près de 70 % des hospitalisations pour bronchiolite sont dues au RSV. Selon une étude récente, en Europe, un enfant sur 56 de moins de 2 ans, nouveau-né à terme, est admis en raison d'une infection par le RSV. C'est la deuxième cause de mortalité infectieuse dans le monde chez les enfants âgés de 1 à 12 mois, juste derrière le paludisme. De plus, son impact sur la population adulte est de plus en plus décrit, notamment les plus de 65 ans, où le RSV est responsable d'environ 1,5 million d'épisodes d'infection des voies respiratoires basses.

Après une diminution transitoire des infections à RSV entre mai 2020 et mars 2021 dans le contexte de la pandémie au SARSCoV2 et des mesures de protection mises en place contre les infections respiratoires, les cas d'infection au RSV sont en augmentation depuis février 2021 avec des épidémies hivernales et estivales inhabituelles (par exemple lors de l'été 2021). L'épidémie hivernale de RSV 2022/2023 a été particulièrement virulente. L'analyse détaillée des hospitalisations liées aux infections RSV entre novembre et décembre 2022 (période de 2 mois) à la Kannerklinik CHL (centre national de pédiatrie) a montré une hospitalisation de 280 cas pendant cette période, dont 30 ayant nécessité une admission dans le service de soins intensifs. Parmi ces patients, 64% d'entre eux étaient âgés de moins de 6 mois. Concernant les

admissions aux soins intensifs pour infection RSV pendant cette période, 73% avaient entre 0 et 6 mois de vie. A noter que parmi les enfants admis en soins normaux une grande proportion d'entre eux ont bénéficié de soins continus avec de l'oxygénothérapie et de l'oxygénothérapie à haut débit.

Par ailleurs, des nouvelles données ont démontré l'important impact du RSV dans d'autres infections respiratoires ultérieures comme les infections invasives à pneumocoque. Dans la surveillance épidémiologique des infections respiratoires basses survenues après la pandémie du COVID-19, le RSV a été le principal acteur causal de la pneumonie et d'autres maladies respiratoires liées au pneumocoque. Il est probable que l'immunisation contre le RSV puisse avoir un effet protecteur contre les infections invasives à pneumocoque ou autres infections respiratoires.

Dans une étude de cohorte prospective et observationnelle menée dans plusieurs pays d'Amérique, d'Europe et d'Asie, 2 401 enfants ont été suivis pendant 24 mois à partir de la naissance. Les infections respiratoires basses suspectées ont été détectées par le biais d'une surveillance active (par les contacts réguliers) et passive. Le RSV et d'autres virus ont été détectés à partir d'écouvillons naso-pharyngés à l'aide de méthodes basées sur la PCR. Le RSV a été détecté dans 40 % des infections respiratoires basses (IRB) chez les enfants de 0 à 2 mois et dans environ 20 % des IRB chez les enfants plus âgés. D'autres virus ont été co-détectés dans 29,2 % des prélèvements naso-pharyngés positifs pour le RSV.

2. Vaccination passive des nourrissons contre le RSV

Le Palivizumab (anticorps monoclonal utilisé en prophylaxie contre le RSV), utilisé depuis 1998, est autorisé chez les prématurés de ≤ 35 semaines de gestation et chez les enfants de moins de 2 ans atteints de dysplasie broncho-pulmonaire ou de cardiopathie congénitale significative sur le plan hémodynamique. Actuellement, l'immunisation passive par le Palivizumab est donc recommandée uniquement chez les enfants avec des comorbidités médicales (enfants prématurés, enfants nés avec certaines cardiopathies ou maladies pulmonaires) et se fait sous forme d'injections intramusculaires tous les 30 jours pendant la saison épidémique du RSV (5 injections administrées entre octobre et mars).

Les nouvelles connaissances sur la configuration spatiale de la protéine de fusion du RSV in vivo (sous ses formes de pré-fusion et de post-fusion) et sur les sites liés par des anticorps neutralisants ont permis le développement de nouveaux traitements préventifs prometteurs : vaccins (pour les > 65 ans et pour les femmes enceintes) et des nouveaux anticorps monoclonaux plus efficaces et avec des plus longues demi-vies.

Depuis le 31 octobre 2022, l'EMA a accordé l'autorisation de mise sous le marché d'un de ces nouveaux anticorps monoclonaux : le Nirsevimab.

3. Nouveaux anticorps monoclonaux

Les nouvelles connaissances sur la configuration spatiale de la protéine FRSV in vivo (sous ses formes de pré-fusion et de post-fusion) et sur les sites liés par des anticorps neutralisants ont permis le développement de traitements préventifs prometteurs : vaccins et nouveaux anticorps monoclonaux.

Nirsevimab

Le Nirsevimab est un anticorps monoclonal contre la protéine de fusion RSV qui a une demi-vie prolongée. La longue demi-vie du Nirsevimab signifie qu'une seule injection intramusculaire en début de saison couvre toute la saison du RSV.

Le Nirsevimab a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne, au Royaume-Uni et au Canada pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le RSV chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison d'exposition au RSV. Au Canada, Beyfortus® est également approuvé pour les enfants âgés de moins de 24 mois qui demeurent vulnérables aux infections causées par le RSV au cours de leur deuxième saison d'exposition au RSV.

Plusieurs études ont montré l'efficacité et sécurité de cet anticorps. L'efficacité et la tolérance du Nirsevimab ont été évaluées dans deux études placebo randomisées en double aveugle (D5290C00003 [Phase IIb] et MELODY [Phase III]) pour la prévention des infections respiratoires liées au RSV chez les nourrissons nés à terme et prématurés (AG $\geq$ 29 semaines) entrant dans leur première saison à RSV. La sécurité et la pharmacocinétique du Nirsevimab ont également été évaluées dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique (MEDLEY [Phase II/III]) chez des nourrissons d'âge gestationnel de <35 semaines à des risques de maladie grave à RSV, y compris les nourrissons extrêmement prématurés (AG <29 semaines) et les nourrissons atteints de maladie pulmonaire chronique du prématuré. Toutes les études ont montré que le Nirsevimab était efficace et sûr dans la prévention des infections et des hospitalisations liées à l'infection du RSV.

Etude MELODY

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée avec 1490 nourrissons (994 ayant reçu le Nirsevimab et 496 un placebo). L'efficacité du Nirsevimab a été évaluée à 74,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 49,6 à 87,1 ; $P < 0,001$) contre les consultations médicales associées au RSV, et à 62,1% (IC à 95 %, -8,6 à 86,8 ; $P = 0,07$) contre les hospitalisations.

Les événements indésirables graves (hypersensibilité, maladie à complexes immuns et thrombocytopénie) ont été signalés chez 67 des 987 nourrissons (6,8 %) qui ont reçu du Nirsevimab et chez 36 des 491 nourrissons (7,3 %) qui ont reçu un placebo.

Etude HARMONIE (Hospitalized RSV Monoclonal Antibody Prevention)

Il s'agit d'un important essai clinique interventionnel mené dans plusieurs pays européens dans le but de déterminer l'efficacité et la sécurité d'une dose unique de Nirsevimab administrée par voie intramusculaire aux nouveaux nés, au moyen de données collectées en situation réelle pendant la saison de circulation du RSV 2022-2023. Plus de 8 000 nourrissons ont été inclus dans cette étude (dont 50% ayant reçu le Nirsevimab) qui s'est déroulée dans près de 250 sites en France, Allemagne et Royaume-Uni. Les données de l'étude HARMONIE montrent que le Nirsevimab réduit de 83,2% les hospitalisations liées aux infections RSV ; et de 75,71 % (IC à 95 % 32,75 à 92,91 ; $p < 0,001$) l'incidence des hospitalisations dues à des infections sévères des voies respiratoires inférieures causées par le RSV (définies par les patients dont le taux d'oxygène était < 90 % et qui ont eu besoin d'une oxygénothérapie). De plus, le Nirsevimab a permis d'obtenir une réduction de 58,04 % (IC à 95 % 39,69 à 71,19 ; $p < 0,001$) de l'incidence des hospitalisations dues à des infections des voies respiratoires inférieures, toutes causes confondues, comparativement aux nourrissons n'ayant bénéficié d'aucune intervention contre le RSV. Tout au long de l'étude HARMONIE, le Nirsevimab a présenté un profil de sécurité favorable, cohérent avec les résultats des essais pivots.

Le Nirsevimab est commercialisé sous le nom de Beyfortus®. La dose recommandée est une dose unique de 50 mg administrée par voie intramusculaire chez les nourrissons de <5 kg et une dose unique de 100 mg administrée par voie intramusculaire pour les nourrissons ayant un poids corporel ≥ 5 kg. Beyfortus® doit être administré avant le début de la saison du RSV ou dès la naissance pour les nourrissons nés pendant la saison RSV.

Il existe des données limitées disponibles chez les nourrissons extrêmement prématurés (âge gestationnel <29 semaines) âgés de moins de 8 semaines de vie et aucune donnée clinique chez les nourrissons (âge gestationnel à la naissance plus âge chronologique) de moins de 32 semaines.

La sécurité et l'efficacité du Nirsevimab chez les enfants âgés de 2 à 18 ans n'ont pas été établies.

L'effet indésirable le plus fréquent avec le Nirsevimab est une éruption cutanée légère à modérée (0,7 %) survenant dans les 14 jours suivant l'administration. De plus, fièvre chez 0,6 % et réaction au point d'injection chez 0,4 %, toutes deux dans les 7 jours suivant l'administration.

Le Palivizumab est utilisé depuis plus de 2 décennies et n'interfère pas avec la réponse immunitaire aux vaccins vivants ou inactivés homologués. Par conséquent, une immunisation passive spécifique contre le RSV par le Nirsevimab ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire active des vaccins et peut être co-administrée avec n'importe quel vaccin sur différents sites anatomiques.

En ce qui concerne l'interaction possible avec les médicaments, aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux n'ont généralement pas de potentiel significatif d'interaction, car ils n'affectent pas directement les enzymes du cytochrome P450 et ne sont pas des substrats des transporteurs hépatiques ou rénaux. Des effets indirects sur les enzymes du cytochrome P450 sont peu probables car la cible du Nirsevimab est un virus exogène.

4. Recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses

Le CSMI recommande d'introduire une immunisation contre le RSV pour une population pédiatrique définie et considérée à risque, basée sur plusieurs faits :

- Tous les enfants, y compris les nourrissons nés à terme et en bonne santé, sont exposés à un risque d'infections respiratoires sévères due au RSV en cas de primo-infection,
- Le RSV est à l'origine de 90 % des bronchiolites chez les nourrissons et de 40 % des pneumonies pédiatriques au niveau mondial.
- Les infections respiratoires par RSV en période hivernale causent une augmentation nette des hospitalisations et peuvent être ainsi la cause de surcharge des hôpitaux pendant la saison hivernale, postposant les soins programmés.

Indications et schéma d'administration :

- **Schéma universel pour tous les nourrissons :**

L'administration de Nirsevimab, un anticorps monoclonal spécifique anti-RSV est recommandée pour :

- Tous les nouveau-nés naissant en période de haute circulation du virus RSV (du 1^{er} octobre jusqu'au 30 mars) avec une injection intramusculaire de préférence avant la sortie de la maternité ;
- En rattrapage en 2023, les enfants non immunisés, nés après le 1^{er} janvier 2023 avec une injection intramusculaire au début de la saison de haute circulation du virus RSV (à partir d'octobre 2023) ;
- A partir de 2024, tous les nourrissons de moins de 6 mois, nés en dehors de la période de haute circulation du RSV (avril à septembre) avec une injection intramusculaire au début de la saison de haute circulation du virus RSV ;
- Les enfants âgés de plus de 12 mois présentant des affections sous-jacentes qui augmentent le risque d'infection grave par le RSV (une injection intramusculaire /an ; jusque l'âge de 2 ans).

Le Nirsevimab peut être administré avec d'autres vaccins lors d'une même séance de vaccination, dans deux sites distant l'un de l'autre.

- **Schémas spécifiques pour les enfants à risque d'une infection respiratoire sévère par RSV:**

- Les enfants nés avant 32 semaines de gestation et âgés de moins de 12 mois au début de la saison du RSV avec une injection intramusculaire au début de la saison de haute circulation du virus RSV ;
- Les enfants âgés de moins de 2 ans au début de la saison du RSV qui nécessitent un traitement pour une dysplasie broncho-pulmonaire ou avec une pathologie pulmonaire congénitale entraînant une insuffisance respiratoire chronique au cours des 6 derniers mois précédant la saison du RSV avec une injection intramusculaire annuelle au début de la saison de haute circulation du virus RSV ;
- Les enfants âgés de moins de 2 ans au début de la saison du RSV avec une cardiopathie congénitale avec répercussions hémodynamiques significatives avec une injection intramusculaire annuelle au début de la saison de haute circulation du virus RSV ;
- Les enfants de moins de 2 ans immunodéprimés (immunosuppression sévère congénitale ou acquise par traitements immunosuppresseurs), trisomie 21, maladie neuromusculaire avec insuffisance respiratoire chronique ou autres anomalies congénitales des voies respiratoires comme la mucoviscidose avec une injection intramusculaire annuelle au début de la saison de haute circulation du virus RSV.

Tableau récapitulatif : Immunisation des enfants sans facteurs de risque

	Mois de naissance	Posologie	Période d'administration	Rappel
Pour la saison 2023-2024	nés entre le 1 ^e janvier 2023 et le 30 septembre 2023	1 injection unique 50 mg IM si <5 kg; 100 mg IM si >5kg	en cabinet médical pendant la période de haute circulation du RSV	non
	nés entre le 1 ^e octobre 2023 et le 30 mars 2024	1 injection unique 50 mg IM si <5 kg; 100 mg IM si >5kg	réalisé à la maternité (sortie)*	non
A partir d'avril 2024	nés entre le 1 ^e avril et le 30 septembre	1 injection unique 50 mg IM si <5 kg; 100 mg IM si >5kg	en cabinet médical pendant la période de haute circulation du RSV	non
	nés entre le 1 ^e octobre et le 30 mars	1 injection unique 50 mg IM si <5 kg; 100 mg IM si >5kg	réalisé à la maternité (sortie)*	non

*en cas de non réalisation à la sortie de la maternité, l'administration peut être réalisée par le médecin traitant le plus rapidement possible.

Pour les prématurés de < 35 semaines naissant en saison RSV et hospitalisés en néonatalogie à la naissance : administration idéalement dans les 48h avant le retour à domicile.

Le moment de l'administration de la dose pourra être modulé en fonction de la circulation épidémique du virus.

Cette recommandation a été discutée lors de la réunion du CSMI du 6 juin 2023. Elle a été rédigée par le Dr Isabel De la Fuente et Dr Silvana Masi et validée par les membres le 17 juillet 2023 par voie électronique.

Références

1. Zhang S, Akmar LZ, Bailey F, Rath BA, Alchikh M, Schweiger B, Lucero MG, Nillos LT, Kyaw MH, Kieffer A, Tong S, Campbell H, Beutels P, Nair H; RESCEU Investigators. Cost of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection Management in Young Children at the Regional and Global Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020 Oct 7;222(Suppl 7):S680-S687. doi: 10.1093/infdis/jiz683. PMID: 32227101.)
2. European Medicines Agency, Beyfortus, Summary of Product Characteristics: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf
3. Domachowske J, *et al.* Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or lung disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 2022;386:892-4.
4. Drysdale S, *et al.* Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented at 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon, 2023.
5. Drysdale SB, *et al.* Priorities for developing respiratory syncytial virus vaccines in different target populations. *Sci Transl Med.* 2020;12:eaax2466.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA – 12 December 2022.* ECDC: Stockholm; 2022.
7. Esposito S, *et al.* Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front. Immunol.* 2021;12:708939.
8. Felter C. Nirsevimab updated safety and efficacy. ACIP Presentation Slides. ACIP General Meeting. October 19-20, 2022.
9. Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP : <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>
10. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, *et al.* The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine.* 2023;90:104493. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104493
11. Joanne M Langley and others, Incidence of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections During the First 2 Years of Life: A Prospective Study Across Diverse Global Settings, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 226, Issue 3, 1 August 2022, Pages 374–385, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac227>