

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2024 - 2025

N° 85

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Lucas Jean-Marc LANDELLE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE Vendredi 15 novembre 2024

**Prévention de la bronchiolite à VRS en 2024 – Le point de vue des
pharmaciens et des patients**

JURY

Président : Pr. BRAND Denys, Pharmacien PU-PA, INSERM U1259, Faculté de pharmacie et CHRU Tours

Membres :

Dr. MARLET Julien, Pharmacien MCU-PH, Faculté de pharmacie, CHRU Tours

Dr. MAAKAROUN-VERMESSE Zoha, Pédiatre infectiologue, Faculté de médecine, CHRU Tours

Dr. VEUX Estelle, Pharmacien d'officine, Faculté de pharmacie, CHRU Tours

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INfectieuse
DELAIE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUPI	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Le 15 novembre 2024

L'étudiant Lucas Landelle

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A mon président de thèse,

Mr Denys BRAND : Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider cette thèse, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

A mon directeur de thèse,

Mr Julien MARLET : Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour tout le temps que vous m'avez accordé, votre écoute, et ce que vous m'avez transmis. Sans vous ce travail n'aurait pas vu le jour. Je vous remercie infiniment.

Aux membres du jury,

Mme Zoha MAAKAROUN-VERMESSE : Pour l'honneur que vous me faites de bien vouloir participer au jury de cette thèse, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Mme Estelle VEUX : Pour l'honneur que tu me fais de bien vouloir participer au jury de cette thèse, et pour tout ce que tu m'as appris depuis deux ans déjà au Clos de l'Arche. Merci pour la bonne humeur que tu dégages, et pour ton soutien dans ma reconversion officinale.

A toute ma famille,

Pour votre soutien depuis mes premiers pas à la faculté de Tours, tant sur le plan financier que moral. Je ne suis pas très démonstratif, mais sachez-le, je vous aime.

A mes amis,

Pour votre soutien, et tous ces moments partagés.

Et spécialement à Marine,

Pour m'avoir aidé à trouver le sujet, pour ta douceur, et tout le soutien que tu as su m'apporter durant ces années. Tu es l'une des plus belles personnes que j'ai rencontré dans ma vie.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION	13
I. La bronchiolite à VRS du nourrisson :	14
a. La bronchiolite	14
i. Généralités (3,5,6)	14
ii. Epidémiologie – quelques chiffres.....	14
iii. Facteurs de risque (5)	15
iv. Signes cliniques (3)	16
v. Évolution, complications (3,4,9)	17
vi. Prise en charge et traitements	18
1. Les thérapeutiques non médicamenteuses	20
a. Nébulisation de sérum salé hypertonique	20
b. Désobstruction des voies aériennes supérieures.....	21
c. Kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique	21
d. Positionnement du nourrisson.....	21
e. Oxygénothérapie.....	22
2. Les thérapeutiques médicamenteuses	22
a. Bronchodilatateurs.....	22
b. Adrénaline	22
c. Corticoïdes	22
d. Anti-inflammatoires	22
e. Antibiotiques.....	22
f. Caféine	22
g. Fluidifiants bronchiques, antitussifs, N-acétylcystéine	23
b. Le virus respiratoire syncytial = le VRS	23
i. Caractéristiques générales.....	23
1. Histoire.....	23
2. Taxonomie – classification	23
3. L'agent infectieux.....	24
a. Morphologie.....	24
b. Génome (21)	24
c. Protéines virales.....	25
d. Cycle de multiplication	26
ii. Pouvoir pathogène	29
1. Transmission	29
2. Incubation	30
3. Physio-pathologie	30
4. Manifestations cliniques (15,39) :.....	30
iii. Recherche du virus	31
1. Prélèvement (38)	31
2. Diagnostic.....	31
a. Direct (38).....	31
b. Indirect (40).....	32
iv. Prévention	33
II. Le Nirsévimab, nouvel anticorps monoclonal commercialisé sous le nom de Beyfortus.....	35
a. Présentation	35

b.	Mécanisme d'action	35
c.	Formes et composition	35
d.	Conservation (2)	36
e.	Mode d'administration et recommandations (2)	37
f.	Posologie (2)	37
g.	Propriétés pharmacocinétiques (2)	37
h.	Études cliniques	38
i.	Essai clinique DC5290C00003 « Single-dose Nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants » (53)	38
1.	Méthode :	38
2.	Résultats :	39
a.	Efficacité :	39
b.	Tolérance :	40
ii.	Essai clinique MELODY « Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants » (54)	42
1.	Méthode :	42
2.	Résultats :	43
a.	Efficacité	43
b.	Tolérance	44
iii.	Discussion sur ces deux premières études	45
iv.	Essai clinique MEDLEY	46
v.	Étude clinique HARMONIE « Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants » (58)	47
1.	Méthode :	47
2.	Résultats :	48
a.	Efficacité	48
b.	Tolérance	48
3.	Conclusion :	49
i.	AMM	49
j.	Études en vie réelle (60–62)	50
i.	Études françaises	50
ii.	Étude espagnole à Valence, Murcie, Valladolid	51
iii.	Étude espagnole en Galice	52
III.	Étude personnelle	54
a.	Contexte	54
b.	Objectif	54
c.	Matériel et méthode	55
d.	Population ciblée	55
e.	Description des questionnaires	56
i.	A destination des patients	56
ii.	A destination des pharmaciens	56
f.	Résultats	57
QUESTIONNAIRE PATIENT		58
I.	Partie 1 - Profil du répondant	58
II.	Partie 2 – Connaissances sur la bronchiolite, le virus et son mode de transmission	59
III.	Partie 3 – Connaissances sur le Beyfortus	63
IV.	Partie 4 – Perception vis-à-vis du Beyfortus et des vaccins	65
QUESTIONNAIRE PHARMACIE		69
I.	Partie 1 - Profil du répondant	69
II.	Partie 2 – Beyfortus au comptoir	70
III.	Partie 3 – Connaissances sur le Beyfortus	71

IV. Partie 4 – Connaissances sur la bronchiolite, le virus et son mode de transmission	78
CONCLUSION	82
BIBLIOGRAPHIE.....	84
TABLE DES ANNEXES.....	90

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Infographie tirée du dossier thématique de Santé Publique France du 22 novembre 2023 (7)	15
Figure 2 - 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	16
Figure 3 - Distinction entre bronchiolite et asthme du nourrisson selon l'âge et les antécédents de l'enfant (9)	18
Figure 4 – Image du VRS en microscopie électronique à transmission (source BSIP : agence photo scientifique et médicale) (16).....	24
Figure 5 - Représentation schématique du génome du VRS (21) de 3' → 5' – les gènes sur représentés par les différents rectangles	25
Figure 6 – Représentation schématique du VRS avec ses différentes protéines (23)	25
Figure 7 - cycle de multiplication du VRS (30).....	27
Figure 8 - processus de pré-fusion et de fusion membranaire du VRS (31)	27
Figure 9 - photographie en microscopie électronique de particules de VRS en bourgeonnement (22)	29
Figure 10 - boîte de 5 seringues préremplies de beyfortus 50mg/0,5mL (49).....	36
Figure 11 - boîte de 5 seringues préremplies de beyfortus 100mg/mL (50).....	36
Figure 12 - graphique 1 : Pourcentage de répondants hommes versus femme graphique 2 : âge des répondants.....	58
Figure 13 - pourcentage de répondants étant parents d'un enfant au minimum	58
Figure 14 - Proportion de répondants ayant déjà : 1 – entendu parler de la bronchiolite 2 – été témoin d'un épisode de bronchiolite	59
Figure 15 - Proportion des répondants sur les 3 thèmes de l'épidémiologie de la bronchiolite en France et de ses formes sévères.....	60
Figure 16 - Proportion de répondants sur : 1 - les gestes barrière à adopter avec mon enfant 2 - le mode de transmission du virus	61
Figure 17 - Proportion de répondants ayant vu de la documentation sur la bronchiolite avec les différents moyens de communication	62
Figure 18 - Proportion de répondants sur : 1 - Les saisons à risque de contracter une bronchiolite 2 - Le moment adéquat pour l'injection de Beyfortus	64

Figure 19 - Proportion de répondants sur : 1 - les critères à remplir pour recevoir l'injection 2 - Le traitement est-il un vaccin ou non ? 3 - Les réticences à faire injecter ce traitement.....	65
Figure 20 - Proportion de répondants à la définition d'un anticorps	67
Figure 21 - Notes des 41 répondants au questionnaire sur 10.....	67
Figure 22 - Proportion de répondants par rapport à 1 - leur profession 2 - leur ancienneté en officine.....	69
Figure 23 - Proportion de répondants sur 1- la délivrance de Beyfortus au comptoir 2 - les questions sur le Beyfortus des patients au comptoir	70
Figure 24 - Proportion de répondants sur : 1 - le nom de la molécule du Beyfortus 2 - les dosages disponibles 3 - la différence entre les dosages	72
Figure 25 - Proportion de répondants par rapport : 1 - aux effets indésirables du produit 2 - la durée de conservation à température ambiante.....	73
Figure 26 - Pourcentage de répondants par rapport : 1 - la période de circulation du VRS 2 - la période d'injection recommandée	74
Figure 27 - Pourcentage de répondants par rapport : 1 - le temps d'immunisation du Beyfortus 2 - la possibilité de recevoir une 2ème injection 3 - le pic d'activité de la molécule	76
Figure 28 - Pourcentage de répondants par rapport à 1 - l'injection est-elle réalisable par le pharmacien ? 2 - l'injection possible le même jour que d'autres vaccins ? ..	77
Figure 29 - Pourcentage de répondants par rapport à 1 - le mode de transmission du virus 2 - les gestes barrière	78
Figure 30 - Pourcentage de répondants par rapport à 1 - les signes cliniques de la bronchiolite 2 - les traitements recommandés contre la bronchiolite.....	79
Figure 31 - Notes des 36 répondants au questionnaire sur 16.....	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Critères à évaluer pour déterminer la gravité de la bronchiolite	19
Tableau 2 - Moyens de prévention contre le VRS avec leur prise en charge et leurs modalités d'administration en France (41)	34
Tableau 3 - infections des voies respiratoires inférieures et hospitalisations associées au VRS 150 jours après l'injection (53)	39
Tableau 4 - Tolérance et effets indésirables survenus au cours de l'essai clinique (53)	41
Tableau 5 - infections des voies respiratoires inférieures et hospitalisations associées au VRS 150 jours après l'injection (54)	43
Tableau 6 - Effets indésirables survenus dans les 360 jours après injection (54)	44
Tableau 7 - Comparaison de l'efficacité et de la tolérance entre les essais MELODY et DC5290C00003 (53,54)	45
Tableau 8 - Résultats d'efficacité de l'essai clinique HARMONIE (58)	48
Tableau 9 - Effets indésirables du nirsévimab considérés dans le résumé caractéristiques produit (59)	49

LISTE DES ABREVIATIONS

VRS : Virus Respiratoire Syncitial
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
SpO2 : Saturation en oxygène
CRP : Protéine C Réactive
HAS : Haute Autorité de Santé
CNPP : Conseil National Professionnel de Pédiatrie
DRP : Désobstruction Naso-Pharyngée
SA : Semaine d'Aménorrhée
AFE : Augmentation de Flux Expiratoire
MIN : Mort Inattendue du Nourrisson
CCA : Coryza du chimpanzé
ARN : Acide Ribonucléique
NK : Natural Killer
TDR : Test de Diagnostic Rapide
Ag-Ac : Complexe antigène-anticorps
RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
IgM : Immunoglobuline de type M
IgG : Immunoglobuline de type G
CSS : Complémentaire Santé Solidaire
AME : Aide Médicale d'État
DTCaP : Diphtérie Tétanos Coqueluche acellulaire Poliomyélite
ADN : Acide Désoxyribonucléique
NEJM : New England Journal of Medicine
VRI : Voies Respiratoires Inférieures
SMR : Service Médical Rendu
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
DGS : Direction Générale de la Santé

INTRODUCTION

La bronchiolite touche chaque hiver près de 30% des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an. 2 à 3% des nourrissons seraient hospitalisés pour une bronchiolite sévère chaque année. Le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) est responsable de la majeure partie des bronchiolites aiguës du nourrisson.

Bien qu'il s'agisse d'une pathologie bénigne de la petite enfance évoluant généralement de façon favorable, dans certains cas, elle peut entraîner un passage aux urgences, voire une hospitalisation du nourrisson.

Nous avons cependant fait face pour la saison 2022 – 2023, à une épidémie de forte intensité, deux fois supérieure à l'année précédente en terme de passage aux urgences. (1)

Le pic de circulation du virus s'étend sur la période hivernale. Il va généralement d'octobre à fin janvier, et survient conjointement à la période de circulation d'autres virus hivernaux tels que celui de la grippe ou de la gastro-entérite. Cette circulation concomitante de plusieurs virus peut entraîner une saturation des services des urgences et représente donc un enjeu majeur de santé publique.

Le nirsévimab (Beyfortus), un nouvel anticorps monoclonal développé en association par AstraZeneca et Sanofi, a obtenu son AMM en France le 31 octobre 2022. Son indication est la suivante « La prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS » (2). Il a déjà été administré aux nourrissons pour la première fois au cours de la saison 2023 – 2024. Il est arrivé sur le marché au moment où seul un autre anticorps monoclonal était disponible, le palivizumab (Synagis), qui était réservé aux nourrissons à risque élevé de contracter une forme grave de la maladie. Il étend ainsi l'arsenal thérapeutique disponible pour cette pathologie.

Le but de ce travail sera de réaliser un cliché sur l'année 2024 au travers de deux questionnaires, pour apprécier le niveau de connaissances sur ce nouveau traitement. Les questionnaires auront été diffusés dans deux populations distinctes, à savoir les patients et les professionnels de santé issus du milieu officinal.

L'analyse des connaissances de ces populations au sujet de la bronchiolite et de sa prévention pourrait permettre aux autorités de santé d'optimiser les futures campagnes de prévention de la bronchiolite du nourrisson.

I. La bronchiolite à VRS du nourrisson :

a. La bronchiolite

Nous nous baserons dans ce chapitre majoritairement sur deux documents :

- La Conférence de consensus (3) – Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson, datant du 21 septembre 2000, qui sert de document de référence dans la prise en charge de cette pathologie.
- La Recommandation de bonne pratique (4) – Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois, datant de novembre 2019, qui est une actualisation de celles émises en 2000. Elles proposent une prise en charge homogène des nourrissons français dans le cadre d'un parcours de soins coordonné entre l'hôpital et la ville.

i. Généralités (3,5,6)

La bronchiolite est l'infection des voies respiratoires inférieures la plus fréquente chez les enfants de moins de 2 ans. Il s'agit d'une infection virale qui se manifeste par des signes de détresse respiratoire d'intensité légère à modérée. Le plus souvent bénigne et spontanément résolutive chez la majorité des enfants, elle peut parfois évoluer vers une insuffisance respiratoire chez les nourrissons.

Le terme de bronchiolite englobe l'ensemble des bronchopathies obstructives liées le plus souvent au virus respiratoire syncytial humain (VRS). Elles surviennent en période épidémique chez les nourrissons de 1 mois à 2 ans.

Il est important de savoir que le virus respiratoire syncytial n'est qu'une des causes de la bronchiolite. On a découvert que de nombreux autres virus pouvaient provoquer la même infection, notamment les suivants :

- Rhinovirus humain
- Coronavirus
- Métapneumovirus humain
- Adénovirus
- Virus parainfluenza

L'infection peut survenir à tout âge, mais dans l'ensemble, les symptômes les plus graves sont généralement observés chez les nourrissons.

ii. Epidémiologie – quelques chiffres

Le suivi épidémiologique de cette pathologie est possible grâce aux données collectées par Santé Publique France. Les chiffres clés à retenir sont présentés ci-

dessous (Figure 1). On peut ajouter que chaque années environ 480 000 nourrissons sont touchés.

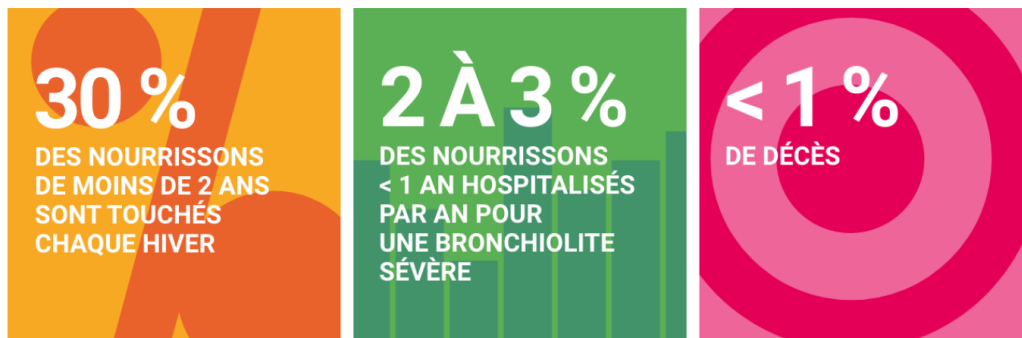


Figure 1 - Infographie tirée du dossier thématique de Santé Publique France du 22 novembre 2023 (7)

L'épidémie de bronchiolite 2023-2024 en France hexagonale a commencé mi-octobre (S42). Le pic a été atteint fin novembre (S48) et l'épidémie s'est achevée début janvier (S01). (8)

iii. Facteurs de risque (5)

Dans son bulletin sur les infection respiratoires aiguës publié le 17 avril 2024 (8), Santé Publique France nous dresse un tableau sur les caractéristiques des nourrissons admis en réanimation pour bronchiolite en France, au cours de la saison 23-24. On peut noter que les principaux facteurs associés à l'hospitalisation en réanimation sont l'infection par le VRS, un âge de moins de 2 mois et la prématurité.

Les autres facteurs de risque associés à une infection grave sont :

- La maladie neuromusculaire
- La maladie cardiaque congénitale
- La maladie pulmonaire chronique
- Le déficit immunitaire

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%)
Métagneumovirus	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	
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%)

Figure 2 - 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

iv. Signes cliniques (3)

L'infection débute par une rhinopharyngite peu fébrile avec une toux sèche. Dans 20% des cas, cette rhinopharyngite est suivie d'une atteinte bronchiolaire. La bronchiolite se manifeste par une dyspnée avec polypnée, l'expiration de l'air est freinée. On constate aussi une difficulté du nourrisson à s'alimenter.

La distension thoracique et les signes de lutte (respiration rapide, difficile et bruyante / tirage intercostal / battement des ailes du nez) sont proportionnels au degré de l'obstruction.

A l'auscultation :

Au début, on constate la présence de crépitants secs (bruits à l'inspiration), et de sous-crépitations plus gras humides (bruits à l'expiration), surtout chez le jeune nourrisson. Ensuite, les râles bronchiques (ronflements inspiratoires et expiratoires) et les sibilants (sifflements expiratoires) apparaissent rapidement et sont souvent audibles à distance.

v. Évolution, complications (3,4,9)

L'évolution clinique est dans la très grande majorité des cas favorable. Les signes d'obstruction durent de 8 à 10 jours, mais une toux résiduelle peut persister encore une quinzaine de jours.

Une hospitalisation peut néanmoins s'imposer devant la présence d'un des critères de gravité suivants :

- Altération importante de l'état général
- Survenue d'apnée, présence d'une cyanose
- Fréquence respiratoire > 60 / min
- Âge < 6 semaines
- Prématurité < 34 semaines d'aménorrhée, âge corrigé < 3 mois
- Présence d'une cardiopathie sous-jacente ou d'une pathologie pulmonaire chronique grave
- Saturation artérielle transcutanée en oxygène (SpO₂) < 94 % sous air et au repos ou lors de la prise des biberons
- Troubles digestifs compromettant l'hydratation, déshydratation avec perte de poids > 5 %
- Difficultés psychosociales
- Présence d'un trouble ventilatoire détecté par une radiographie thoracique, pratiquée sur des arguments cliniques.

Les surinfections bactériennes sont fréquentes. On retrouve parmi elles *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*.

Ces bactéries peuvent coexister avec l'infection virale. L'infection virale doit être distinguée de la colonisation bactérienne.

Les signes cliniques marquant cette surinfection sont les suivants :

- Fièvre > 38,5°C
- Sécrétions bronchiques purulentes
- Présence d'une otite moyenne aiguë
- Augmentation de la CRP
- Taux de neutrophiles élevés

Les rechutes de bronchiolite durant les deux premières années de vie sont fréquentes. (23 à 60%). Cependant, à partir du 3^{ème} épisode obstructif, on ne parle plus de bronchiolite mais d'asthme du nourrisson.

Ainsi, il est dit que :

- Tout 1^{er} épisode de dyspnée sifflante avant 1 an est considéré comme une bronchiolite aigüe du nourrisson
- 2^{ème} épisode de dyspnée sifflante avant 1 an : bronchiolite aigüe du nourrisson ou si antécédent d'atopie (hypersensibilité à certains allergènes ou irritants) personnelle ou familiale, on parle d'asthme du nourrisson.
- 3^{ème} épisode de dyspnée sifflante avant 1 an ou > 1 an : on parle d'asthme du nourrisson.

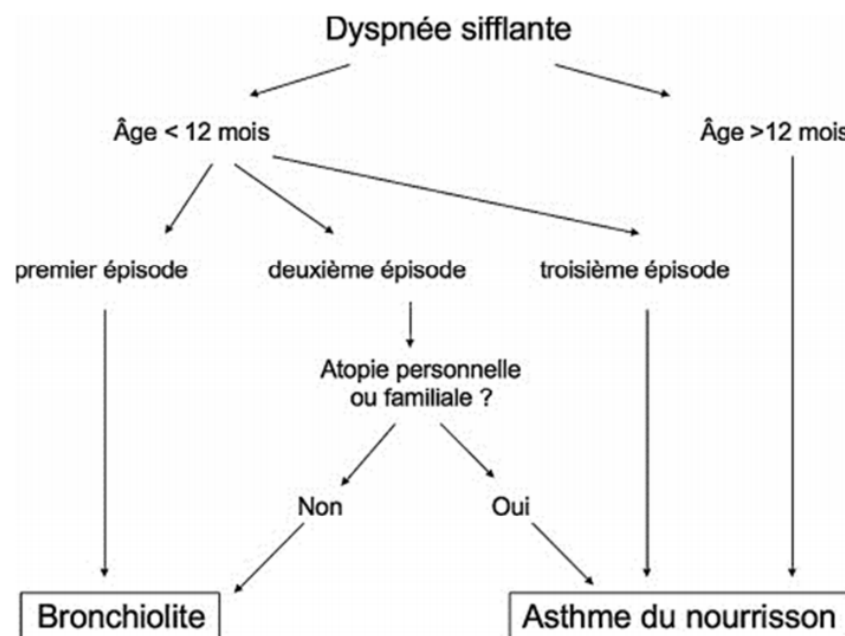


Figure 3 - Distinction entre bronchiolite et asthme du nourrisson selon l'âge et les antécédents de l'enfant (9)

vi. Prise en charge et traitements

Tout ce qui est écrit dans ce chapitre est tiré du document « Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aigüe chez le nourrisson de moins de 12 mois » (10) datant de novembre 2019. Ce sont des recommandations de bonne pratique développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans les circonstances cliniques données.

Mon choix a été de ne citer qu'un seul document car certains avis divergent selon la littérature. Ces recommandations semblent être les plus adaptées et prouvées scientifiquement. Elles mettent à jour les données de la conférence de consensus de 2000 et sont applicables sur le territoire français.

Il est né d'un partenariat entre la HAS et le Conseil National Professionnel de Pédiatrie (CNPP).

Après la libération des voies aériennes supérieures, via une désobstruction rhinopharyngée (DRP) par exemple, il est défini 3 niveaux de gravité (légère, modérée, grave) afin d'évaluer la gravité et orienter la prise en charge du nourrisson et le besoin d'un recours hospitalier.

Les critères à évaluer pour déterminer le niveau de gravité sont déterminées dans le tableau ci-dessous :

Forme clinique	Légère	Modérée	Grave
État général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (<30/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO2% à l'éveil en air ambiant	> 92%	90% < SpO2% ≤ 92%	≤ 90% ou cyanose
Alimentation*	>50%	< 50% sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
	*(à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)		
Interprétation	Les formes légères sont définies par la présence de tous les critères	Les formes modérées sont définies par la présence d' au moins un des critères (non retrouvées dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la présence d' au moins un des critères graves

Tableau 1 - Critères à évaluer pour déterminer la gravité de la bronchiolite

Un arbre décisionnel pour évaluer la gravité et l'orientation à adopter lors d'un 1^{er} épisode de bronchiolite aiguë du nourrisson a été proposé par le groupe de travail et est disponible en **annexe n°1** du manuscrit.

Des critères de vulnérabilité et environnementaux nécessitant une surveillance accrue ont été établis par le groupe de travail. Ils apparaissent comme des facteurs de risque d'hospitalisation plus élevés.

Les critères de vulnérabilité

- Prématurité (< 36 SA)
- âge < 2 mois
- Comorbidités (dysplasie broncho-pulmonaire, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire...)

Les critères environnementaux

- Contexte social ou économique défavorable, difficulté d'accès aux soins
- Pour les prématurés : tabagisme, naissance autour de l'épidémie VRS, crèche...)

Pour chaque forme de la maladie (légère, modérée, grave), des modalités de transport et des critères d'hospitalisation ont été établis.

On peut retenir que la prise en charge d'une forme légère sans critère de gravité repose sur un traitement symptomatique associant :

- Désobstruction rhino-pharyngée (DRP au sérum physiologique)
- Assurer l'hydratation et la nutrition
- Informer les parents sur les signes d'alerte. L'infection dure en moyenne 10 jours et une toux légère peut persister 4 semaines.

Les recommandations de 2019 ont réévalué la place de chaque approche (médicamenteuse ou non).

1. Les thérapeutiques non médicamenteuses

a. Nébulisation de sérum salé hypertonique

Elle consiste en l'inhalation à l'aide d'un nébuliseur (ou aérosol) de fines gouttelettes de sérum hypertonique.

- ➔ Pas recommandée dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë aux urgences.
- ➔ Pas recommandée dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë en hospitalisation.
- ➔ Pas été étudiées chez des nourrissons ayant une atélectasie.

b. Désobstruction des voies aériennes supérieures

Elle consiste en 5 étapes définies par l'Assurance Maladie (11), à l'aide de dosettes de sérum physiologique à usage unique. L'utilisation d'eau minérale est déconseillée, car pas salée et peut contenir des germes.

- Allongez votre bébé sur le côté (ou éventuellement sur le ventre), et maintenez sa tête sur le côté. Cela est très important, pour éviter les risques de fausse route.
- Placez doucement l'embout de la dosette à l'entrée de la narine située le plus haut, par rapport à la position de votre bébé.
- En appuyant sur la dosette, introduisez son contenu dans la narine. Fréquemment, du sérum ressort par l'autre narine avec les sécrétions nasales.
- Attendez que votre bébé ait dégluti correctement et que les sécrétions du nez se soient bien écoulées.
- Essuyez son nez à l'aide d'un mouchoir jetable.

Si le nez n'est pas suffisamment désobstrué, répétez cette opération pour l'autre narine.

- ➔ Nécessaire pour optimiser la respiration du nourrisson
- ➔ Doit être réalisée avant l'évaluation de la gravité et la mesure de la SpO2%
- ➔ Aucune technique de désobstruction n'a démontré une supériorité par rapport à une autre, mais les aspirations nasopharyngées ont plus d'effets secondaires et ne sont pas recommandées.

c. Kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique

- ➔ Les techniques de kinésithérapie respiratoire par drainage postural, vibration, clapping sont contre indiquées dans la bronchiolite aiguë.
- ➔ La kinésithérapie respiratoire par augmentation de flux expiratoire (AFE) n'est pas recommandée chez le nourrisson hospitalisé.
- ➔ La kinésithérapie respiratoire peut se discuter chez l'enfant en cas de comorbidités (ex : pathologie respiratoire chronique, pathologie neuromusculaire).

d. Positionnement du nourrisson

- ➔ Il est recommandé de coucher le nourrisson sur le dos à plat selon les recommandations actuelles dans la prévention de la mort inattendue du nourrisson (MIN). Aucune étude ne permet de recommander la position proclive.

e. Oxygénothérapie

Pas développé ici car uniquement dans les formes graves en hospitalisation. Des valeurs de SpO₂ à atteindre sont très variables et une surveillance des besoins très spécifique.

2. Les thérapeutiques médicamenteuses

a. Bronchodilatateurs

- ➔ Pas recommandé d'administrer des bêta-2mimétiques (salbutamol, terbutaline) en raison de l'absence de données suffisantes sur les profils répondeurs. L'administration peut être mal tolérée chez le nourrisson de moins de 2 mois.

b. Adrénaline

- ➔ Pas recommandé d'administrer de l'adrénaline en nébulisation dans la prise en charge de bronchiolite aigüe.

c. Corticoïdes

- ➔ Pas recommandé d'administrer des corticoïdes systémiques.
- ➔ Pas recommandé d'administrer des corticoïdes inhalés, ni en prévention d'un asthme ou atonie, ni en prévention de rechute de dyspnée sifflante.

d. Anti-inflammatoires

- ➔ Pas recommandé d'administrer des anti-leucotriènes.
- ➔ Pas recommandé d'administrer des anti-leucotriènes pour prévenir la récurrence des épisodes de bronchiolites.

e. Antibiotiques

- ➔ Pas recommandé de prescrire des antibiotiques dans la prise en charge de bronchiolite aigüe qui est une pathologie virale, même fébrile et/ou avec un foyer radiologique.
- ➔ Une antibiothérapie doit être justifiée par une infection bactérienne concomitante, documentée ou fortement suspectée.

f. Caféine

- ➔ Pas recommandé d'administrer de traitement par caféine dans la prise en charge de bronchiolite aigüe compliquée d'apnées.

g. Fluidifiants bronchiques, antitussifs, N-acétylcystéine

- ➔ Contre indiqué de prescrire des médicaments antitussifs et fluidifiants en accord avec les données et les dernières recommandations.
- ➔ Ils vont en effet entraîner une fluidification des mucosités et une stagnation de ces dernières dans la lumière des alvéoles bronchiolaires.

Une fiche pratique élaborée par le groupe de travail, reprenant les différentes formes de la maladie avec leur prise en charge est disponible en **annexe n°2** du manuscrit. Une affiche reprenant les gestes à adopter avec son enfant en cas de bronchiolite est disponible en **annexe n°3** du manuscrit.

En reprenant cette fiche en annexe, nous pouvons voir que peu de traitements, médicamenteux ou non sont recommandés dans la prise en charge de toutes les formes de bronchiolite aiguë du nourrisson de moins de 12 mois. En revanche, la désobstruction des voies aériennes supérieures est recommandée quoi qu'il arrive.

b. Le virus respiratoire syncytial = le VRS

i. Caractéristiques générales

1. Histoire

En 1956, J.A Morris et son équipe découvrit un nouvel agent dans les sécrétions d'un chimpanzé souffrant d'une infection respiratoire. Au cours des mois qui suivirent, d'autres chimpanzés en contact avec le premier ont développé des anticorps spécifiques contre l'agent du coryza, d'où le terme donné à ce nouvel agent de Coryza du Chimpanzé ou CCA (12).

L'année suivante, en 1957, R Chanock retrouve ce même virus dans des écouillons de gorge d'enfants atteints d'infection respiratoire. En culture cellulaire, il remarqua que ce virus provoquait la formation d'importants syncytia. Le terme de Coryza du Chimpanzé CCA n'était donc plus adapté et celui de Virus Respiratoire Syncytial VRS fût retenu (13). Depuis cette date, le VRS est reconnu comme un pathogène ubiquitaire responsable d'une morbi-mortalité significative chez l'enfant de moins de 2 ans, chez les individus âgés ou atteints de co-morbidités. (14)

2. Taxonomie – classification

Il appartient à la famille des *Paramyxoviridae*, et à la sous-famille des *Pneumovirinae*, au genre *pneumovirus* (15).

3. L'agent infectieux

a. Morphologie

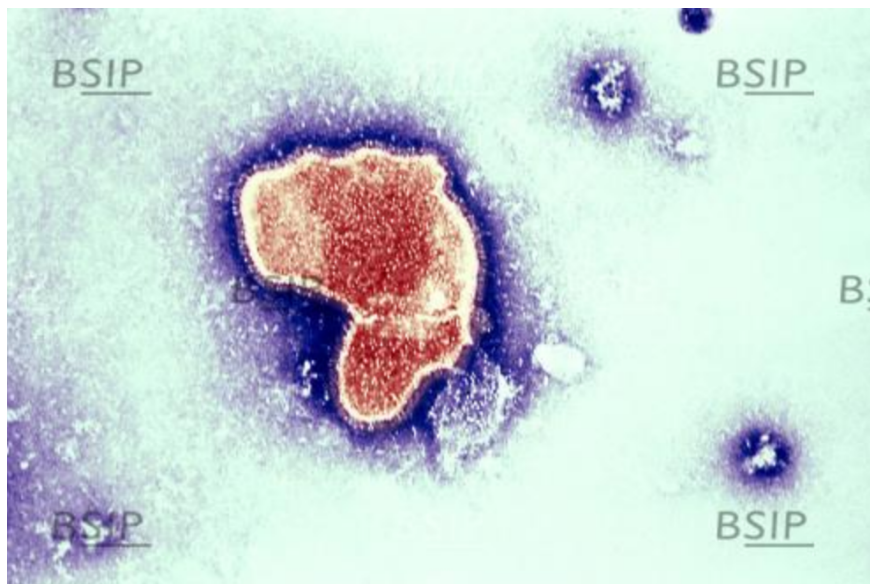


Figure 4 – Image du VRS en microscopie électronique à transmission (source BSIP : agence photo scientifique et médicale) (16)

Le virus respiratoire syncytial humain est un virus enveloppé, sphérique, d'un diamètre de 150 nm environ. On distingue des formes filamenteuses pouvant elles atteindre plusieurs micromètres de longueur. Les virions filamenteux et sphériques sont tous les deux infectieux. (17)

Le VRS serait responsable à lui seul de 50 à 90% des bronchiolites du nourrisson (18).

Le VRS est divisé en deux sous-types, A et B, en fonction des variations de la protéine G.

La prédominance de ces sous-types changerait selon les saisons épidémiques. Selon une étude menée sur des jeunes enfants en 2015, il a été prouvé que le sous-type A celui qui circulait le plus, et qu'il était responsable de la majorité des infections sévères dans les différents groupes d'âge. (19)

De plus, le VRS-A est toujours prévalent chez les prématurés et à l'origine de la plupart des admissions en soins intensifs. (20)

b. Génome (21)

Le génome du VRS est un brin d'ARN non segmenté, simple brin, à sens négatif, et est associé à des protéines virales sur toute sa longueur.



Figure 5 - Représentation schématique du génome du VRS (21) de 3' → 5' – les gènes sur représentés par les différents rectangles

Le génome comporte 10 gènes qui sont transcrits en 10 ARNm différents, codant 11 protéines virales (Chaque gène code une seule protéine, à l'exception du gène M2, qui possède deux cadres de lecture ouverts se chevauchant, et codant pour deux protéines, à savoir M2-1 et M2-2).

Avec un total de 11 protéines virales distinctes, le VRS est l'un des membres les plus complexes des *Paramyxoviridae*. (22)

c. Protéines virales

La structure du VRS est représentée dans la figure 4. Ses protéines avec leurs fonctions sont décrites juste en dessous.

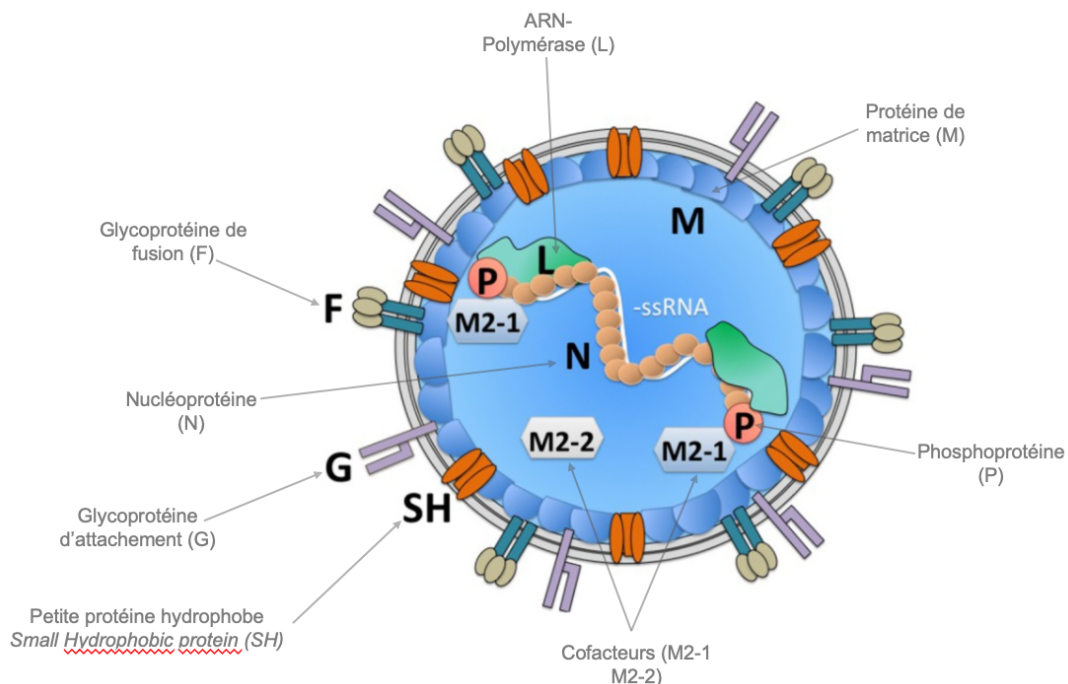


Figure 6 – Représentation schématique du VRS avec ses différentes protéines (23)

- Protéines de surface (G, F, SH)

Ses glycoprotéines d'enveloppe G et F sont responsables de l'attachement et de la fusion du virus avec la membrane de la cellule cible. En raison de sa glycosylation plus élevée et de sa séquence moins conservée, la protéine G est une cible moins attrayante que la protéine F pour le développement de vaccins et de thérapeutiques anti-VRS. (24)

La petite protéine hydrophobe SH jouerait un rôle important dans le bourgeonnement, bien que son mode d'action ne soit pas clair. Elle permettrait d'induire une perméabilité membranaire aux ions et autres petites molécules responsable de l'assemblage, et de l'entrée du virus dans la cellule hôte. (25)

- Protéines d'enveloppe interne (M)

La protéine M tapisse la surface interne de l'enveloppe du virus. Elle semblerait jouer un rôle central dans le bourgeonnement (26) et pourrait également réduire au silence la synthèse de l'ARN viral en vue de l'empaquetage.

- Protéines associées au génome = complexe ARN polymérase (N, P, L, M2-1, M2-2)

Le complexe ARN polymérase ARN-dépendante du virus respiratoire syncytial (VRS) est composé de :

- La grande polymérase (L)
- La phosphoprotéine (P)
- La protéine de la nucléocapside (N)
- Des cofacteurs M2-1 et M2-2

La protéine P joue un rôle central dans la machinerie réplicase-transcriptase, en formant des oligomères avec N et L (27).

M2-1 et M2-2 sont des cofacteurs de synthèse de l'ARN. Ce sont des facteurs de processivité de la transcription.

- Protéines non structurales (NS1, NS2)

NS1 et NS2 sont dédiées à l'expression de protéines qui interfèrent avec le système interféron de l'hôte (28) pour réduire la réponse immunitaire. Elles inhiberaient aussi la transcription et la réplication de l'ARN viral du VRS. (29)

d. Cycle de multiplication

L'infection de la cellule hôte par le VRS se fait via un mécanisme bien distinct et fait notamment intervenir ses protéines de surface.

Nous détaillerons brièvement ces différentes étapes (Figure 7), en insistant sur l'étape de fusion qui fait intervenir la protéine F du VRS, cible du Nirsévimab.

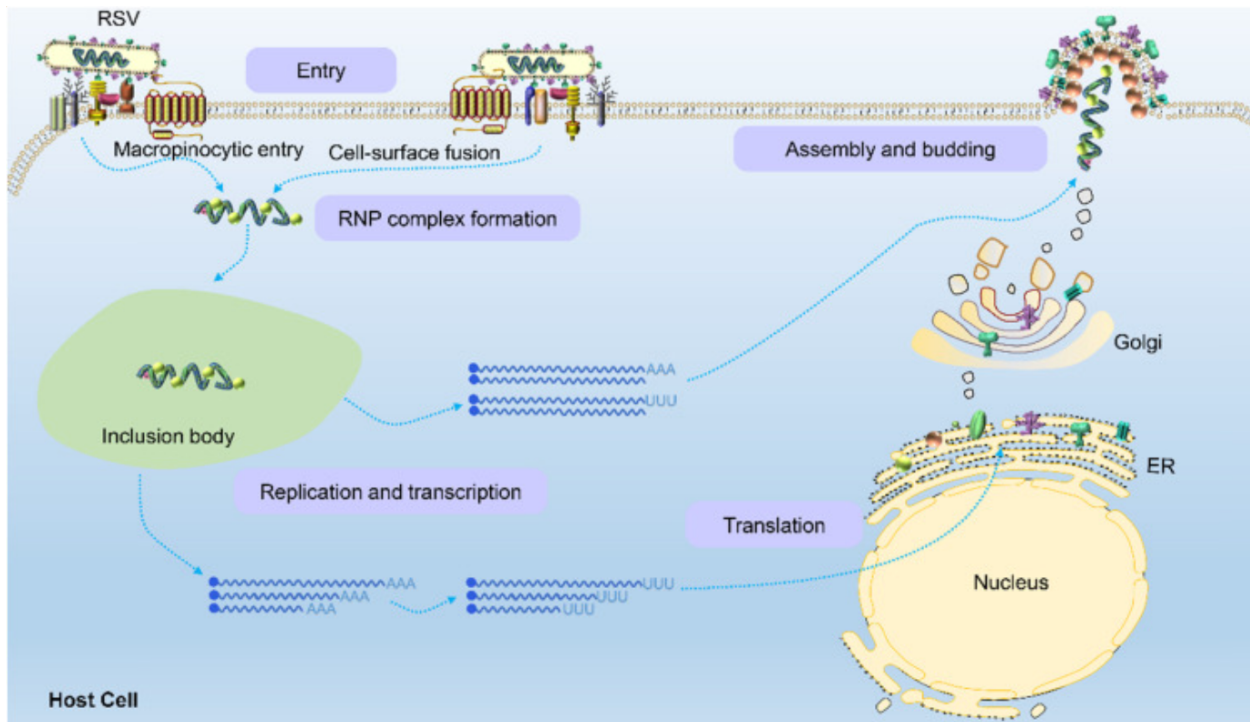


Figure 7 - cycle de multiplication du VRS (30)

Processus d'entrée :

L'entrée du virus débute par une étape d'attachement à la cellule hôte par la protéine G du VRS.

Il y a ensuite fusion des membranes, représenté ci-dessous (Figure 6).

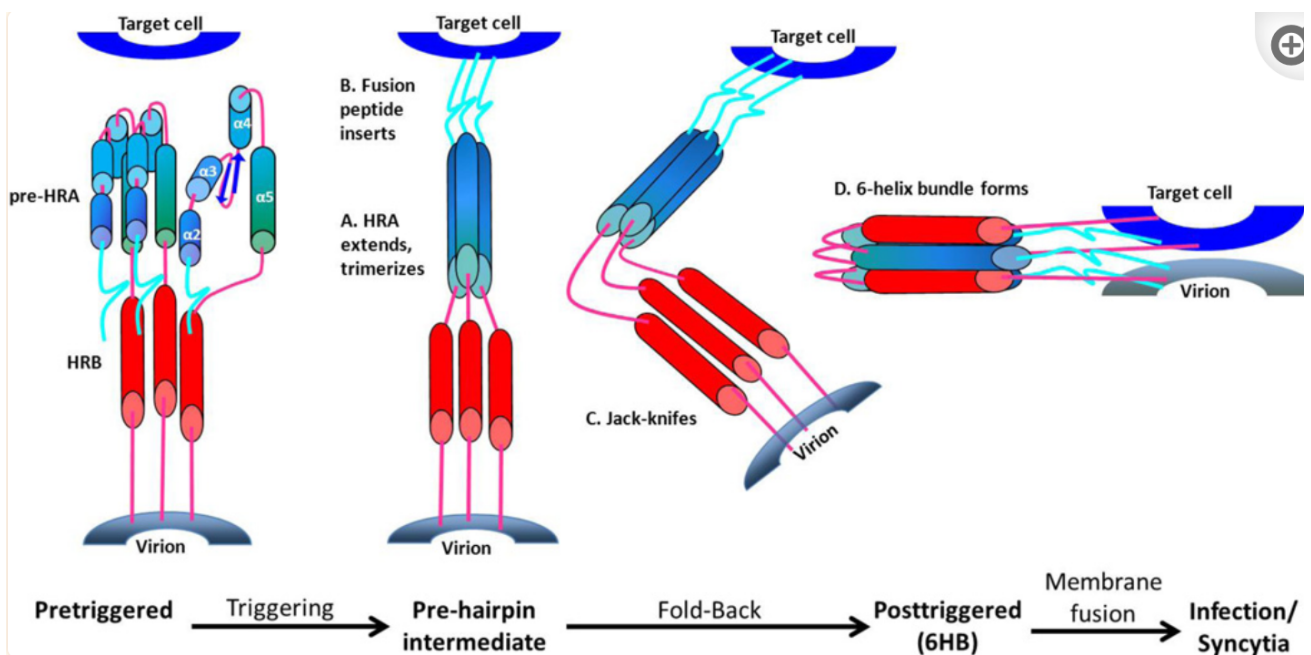


Figure 8 - processus de pré-fusion et de fusion membranaire du VRS (31)

Pré-déclenchement (Pretriggered)

Dans la forme de pré-fusion de la protéine F1, le peptide de fusion (FP en bleu ciel) est suivi de 4 courtes hélices alpha elles-mêmes liées par 3 peptides de connexion non hélicoïdaux.

Conformation pré-épingle (pre-hairpin intermediate) + repliement (Fold-back)

Une fois que la protéine G du VRS s'est liée à ses récepteurs sur la cellule cible (déclenchement = Triggering), ces peptides de connexion se replient en hélices alpha, formant ainsi une longue hélice alpha HRA qui ira s'insérer dans la membrane de la cellule hôte via son FP.

La longue hélice HRA trimérise, la molécule se plie en deux et les hélices HRB (en rouge) s'insèrent dans les sillons entre les unités HRA, formant un faisceau stable de 6 hélices (6HB)

Post-déclenchement (Posttriggered)

Les membranes du virion et de la cellule hôte sont ainsi rapprochées et la fusion membranaire est amorcée.

Infection

La particule de VRS infecte la cellule hôte avec tout son matériel.

Formation du complexe ribonucléoprotéique (RNP) + réplication et transcription :

Une fois que le virion s'est attaché et est entré dans la cellule hôte, les composants viraux sont relâchés et contenus dans des corps d'inclusion pour initier les processus de réplication et de transcription.

La grande polymérase du VRS (L) en collaboration avec la nucléoprotéine (N) et la phosphoprotéine (P) se lie initialement à une séquence du point de départ de la région 3' et se déplace le long du génome de l'ARN viral de l'extrémité 3' vers 5' pour produire les 10 ARNm qui coderont pour les 11 protéines virales du VRS vues précédemment. (32).

Traduction :

Les ARNm sont alors transportés dans le noyau et traduits en protéines virales dans le réticulum endoplasmique. Ces protéines sont transportées dans l'appareil de Golgi ou elles seront glycosylées.

Assemblage et bourgeonnement :

Les vésicules contenant les protéines virales du VRS migreront à la surface de la cellule hôte au moyen de microtubules ou elles seront assemblées.

Le complexe RNP chargé du génome de l'ARN du VRS est alors assemblé en filaments qui migreront à la membrane plasmique pour faire germer de nouvelles particules virales et bourgeonner.

La figure 5 représente une photographie en microscopie électronique de virions de VRS bourgeonnants. Le « V » indique un virion bourgeonnant et le F indique le cytoplasme de la cellule hôte.

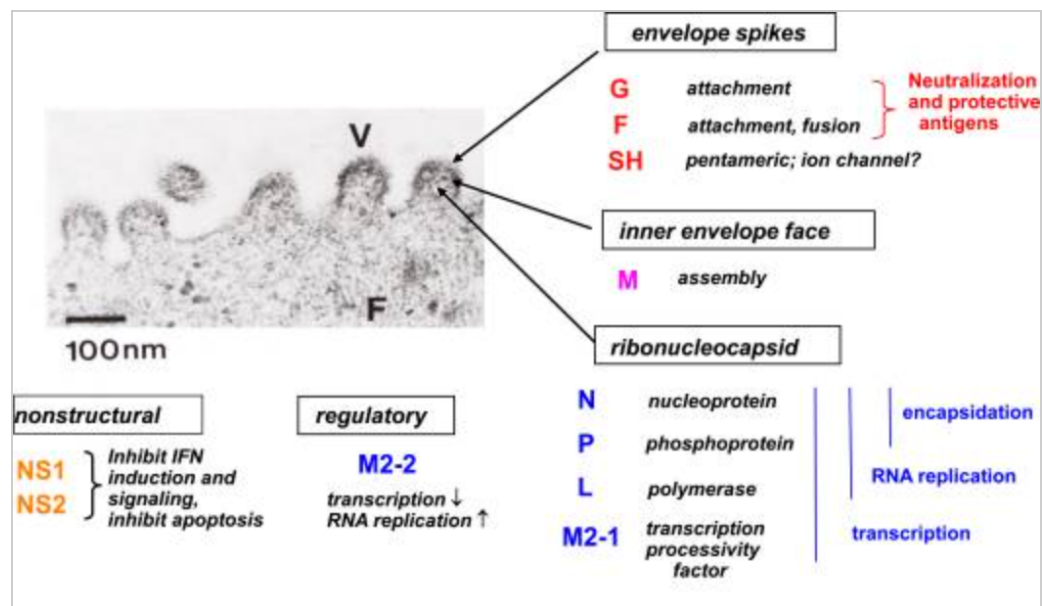


Figure 9 - photographie en microscopie électronique de particules de VRS en bourgeonnement (22)

ii. Pouvoir pathogène

1. Transmission

L'infection par le VRS a lieu lors d'un contact étroit avec une personne infectée, par inoculation directe de gouttelettes infectieuses via la sphère ORL, les muqueuses des yeux ou du nez (33).

Les particules engendrées par les éternuements ou la toux peuvent transmettre le virus à une autre personne saine dans un rayon de 1 mètre environ, cependant la propagation à plus grande distance de particules de VRS semble peu probable. (34)

L'infection par contact direct est aussi un mode de transmission important. Le contact avec des objets contaminés par des sécrétions infectieuses peut engendrer une auto inoculation des particules virales dans le nez ou les yeux.

La persistance de l'infectiosité du virus sur une surface varie avec le temps, la concentration virale et le type de surface. Elle est de :

- 30 minutes sur les mouchoirs

- Moins de 30 minutes sur les mains
- 6 heures sur des surfaces comme les gants ou les stéthoscopes (35)

Les enfants sont la source d'infection la plus fréquente.

2. Incubation

Le temps d'incubation varie de 2 à 8 jours. (36)

L'excrétion du virus dure environ 6 jours chez l'enfant et 2 jours chez l'adulte. (36)

Cette excrétion peut durer jusqu'à 3 à 6 semaines et être accompagnée de concentration de virus beaucoup plus élevée chez les nouveau-nés, les jeunes enfants et les patients immunodéprimés. (36)

3. Physio-pathologie

Le VRS se réplique dans l'épithélium respiratoire, majoritairement dans les cellules cylindriques ciliées mais aussi d'autres cellules, telles que les pneumocytes de type I et II. (37)

La primo infection résulte en une atteinte des voies respiratoires inférieures, se manifestant généralement par une bronchiolite.

L'infection déclenche un afflux de cellules immunitaires, d'abord des cellules NK (Natural Killer) et des granulocytes, puis des lymphocytes T CD4+ et T CD8+. (38)

In vivo, le VRS est un virus peu cytopathogène. Les destructions cellulaires et les syncytia sont très rares. On observe en revanche une perturbation de la motilité ciliaire, une hypersécrétion de mucus, un œdème et un infiltrat inflammatoire péri bronchiolaire. Lors de l'expiration, ces éléments couplés à une pression positive vont conduire à une obstruction des bronchioles. (38)

4. Manifestations cliniques (15,39) :

La primo-infection par le VRS est presque toujours symptomatique. Les manifestations cliniques vont de l'affection bénigne des voies respiratoires supérieures, à l'otite moyenne ou à l'atteinte grave des voies respiratoires inférieures potentiellement mortelle.

Des réinfections par le VRS sont observées chez 30 à 75% des enfants de moins de 2 ans infectés par le VRS au cours de leur première année de vie et surviennent généralement la saison suivante. La maladie est symptomatique même après une réinfection, mais sa gravité diminue avec les expositions ultérieures.

Les réinfections restent fréquentes tout au long de la vie, mais chez les enfants plus âgés et les adultes, les symptômes sont généralement absents.

La manifestation clinique la plus fréquente d'infection des voies respiratoires inférieures par le VRS est la bronchiolite. Elle débute généralement par un simple rhume ou une rhinopharyngite avec une légère fièvre.

Petit à petit, une toux sèche apparaît. Puis survient une gêne respiratoire qui se traduit par une respiration rapide et sifflante, bruyante à l'expiration.

À ce stade de la maladie, l'enfant peut avoir des difficultés à s'alimenter et à dormir. Une surveillance accrue du nourrisson est nécessaire en début de bronchiolite.

Les symptômes s'atténuent en quelques jours et l'enfant guérit en 8 à 10 jours, mais une toux résiduelle peut persister une quinzaine de jours avant de disparaître.

iii. Recherche du virus

Le diagnostic se fait essentiellement grâce aux symptômes cliniques de la maladie. A l'heure actuelle, la recherche du VRS est plus recommandée par les sociétés savantes mais peut garder un intérêt en particulier en milieu hospitalier pour gérer le risque d'infection nosocomiale.

Il permet aussi d'éliminer toute autre étiologie (notamment les infections bactériennes) pour limiter les explorations coûteuses et les traitements inutiles.

1. Prélèvement (38)

Quelle que soit la méthode utilisée, la qualité du prélèvement et son acheminement rapide vers le laboratoire d'analyse sont des prérequis indispensables à l'interprétation des résultats.

Il consiste au recueil de cellules infectées au niveau de l'épithélium respiratoire des fosses nasales ou de la trachée.

Les prélèvements les plus communs sont l'écouvillonnage et l'aspiration nasopharyngée.

En fonction du contexte, on peut avoir recours à d'autres techniques moins communément utilisées telles que l'aspiration bronchique ou le lavage broncho-alvéolaire.

2. Diagnostic

a. Direct (38)

- Immunofluorescence directe

Elle repose sur la détection des antigènes viraux à l'aide d'anticorps spécifiques anti-VRS couplés à de la fluorescéine.

Cette méthode permet de rechercher différents pathogènes mais manque de sensibilité et est très dépendante de la qualité du prélèvement.

- Immunochromatographie = Test de Diagnostic Rapide (TDR)

On dépose le prélèvement dans le puits qui va alors migrer sur la membrane de nitrocellulose. Les antigènes présents dans le prélèvement vont migrer et se lier, s'ils sont présents à des anticorps spécifiques anti-VRS immobiles pré-adsorbés sur la membrane. Ce complexe Ag-Ac sera alors révélé par un autre anticorps lié à un marqueur coloré.

Ces tests ont l'avantage d'être rapides à exécuter (une quinzaine de minutes), utilisables « au lit du malade » devant des situations d'urgence, mais conservent une faible sensibilité devant des techniques de biologie moléculaire.

- RT-PCR

On retrouve des techniques monoplex, ne recherchant que l'ARN viral du VRS et des technique plus courantes multiplex qui permettent de rechercher différents pathogènes de façon simple et rapide dans un seul prélèvement (ex : association à la recherche du virus influenza).

Ces technique sont extrêmement sensibles mais coûteuses et nécessitent un appareillage spécifique.

- Culture cellulaire

C'est une technique très peu utilisée. Elle est délicate à mettre en œuvre et longue à réaliser.

Elle est abandonnée en diagnostic de routine.

b. Indirect (40)

Cette méthode repose sur la mise en évidence d'IgM spécifiques du VRS en phase aiguë ou par une augmentation significative des IgG spécifiques du VRS entre les sérums de la phase aiguë et ceux de la phase de convalescence. Cette dernière méthode ne permet qu'un diagnostic rétrospectif.

De plus elle a peu d'intérêt en pratique car le nourrisson n'élabore que peu d'anticorps.

iv. Prévention

Différents moyens de prévention restent à notre disponibilité en France pour la prévention des infections par le VRS.

L'Assurance maladie nous dresse un tableau :

	Population éligible	Prescription	Administration	Remboursement	Disponibilité
Beyfortus 50mg	Nourrissons < 1 an Poids < 5 kg	Médecin Sage-femme	Médecin Sage-femme Infirmier	Prise en charge intégrale pour les nourrissons nés à la maternité. Prise en charge à 30% par l'Assurance Maladie Prise en charge à 100% avec la CSS ou l'AME Reste à charge par les mutuelles en fonction des contrats	Établissements de santé Pharmacies d'officine
Beyfortus 100mg	Nourrissons < 1 an Poids > 5 kg	Médecin Sage-femme	Médecin Sage-femme Infirmier	Prise en charge intégrale pour les nourrissons nés à la maternité. Prise en charge à 30% par l'Assurance Maladie Prise en charge à 100% avec la CSS ou l'AME Reste à charge par les mutuelles en fonction des contrats	Établissements de santé Pharmacies d'officine
Synagis	Nourrissons prématurés ou à haut risque	Médecin Sage-femme	Médecin Sage-femme	Pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie, sans avance de frais lors d'un séjour hospitalier	Établissements de santé

Abrysvo	Femmes enceintes entre la fin du 7 ^{ème} et la fin du 8 ^{ème} mois de grossesse	Médecin Sage-femme Infirmier Pharmacien	Médecin Sage-femme Infirmier Pharmacien	Prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie pour les femmes enceintes entre septembre 2024 et février 2025	Établissements de santé Pharmacies d'officine
----------------	---	--	--	---	--

Tableau 2 - Moyens de prévention contre le VRS avec leur prise en charge et leurs modalités d'administration en France (41)

Depuis le 19 août 2024, **Abrysvo** est le premier vaccin maternel contre les infections respiratoires à VRS pris en charge par l'Assurance Maladie pour assurer une protection des nourrissons. Il a été développé par le laboratoire Pfizer.

Il est indiqué (42) 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.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

La vaccination de la mère pendant la grossesse, exclusivement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée, conformément aux recommandations de la HAS, permet de protéger le nourrisson de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois grâce au transfert d'anticorps maternels. (41)

Un minimum de 2 semaines doit être respecté entre l'injection d'Abrysvo et d'un vaccin DTCaP. C'est important d'y penser par rapport aux recommandations vaccinales contre la coqueluche, rappel qui doit être effectué entre le 5 et le 8^{ème} mois de grossesse. (43)

Selon l'étude Matisse (44), publiée 20 avril 2023 dans le NEJM, le vaccin permettrait de réduire les infections respiratoires sévères liées au VRS de 81,8 % à 3 mois et de 69,4 % à 6 mois.

Cependant, l'HAS (41) n'exprime aucune préférence entre l'immunisation passive du nourrisson par le Beyfortus et la vaccination maternelle par Abrysvo. Dans 3 situations, l'immunisation passive avec Beyfortus est toutefois à privilégier en l'état actuel des données :

- 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.

A l'heure actuelle, le prix du vaccin Abrysvo est de 196,10€ TTC pris en charge à 100% dans le cadre de l'assurance maternité. (45)

Le prix d'un Beyfortus (les deux dosages) est de 401,80€ TTC pris en charge à 30% par l'Assurance Maladie (46), reste à charge via la mutuelle.

II. Le Nirsévimab, nouvel anticorps monoclonal commercialisé sous le nom de Beyfortus

a. Présentation

Le nirsévimab (Beyfortus) est un anticorps monoclonal recombinant humain IgG1K neutralisant la protéine de fusion F du virus respiratoire syncytial (VRS). Il a été modifié par une triple substitution d'acide aminé dans la région Fc afin d'allonger sa demi-vie sérique (47). Il a été développé en association par AstraZeneca et Sanofi pour la prévention des infections au VRS.

b. Mécanisme d'action

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain IgG1K recombinant neutralisant à durée de vie prolongée.

Il est dirigé contre la protéine F du VRS en conformation pré-fusion. Il a été modifié par substitution de trois acides aminés (YTE) sur la région cristallisable du fragment Fc, prolongeant ainsi sa demi-vie sérique in vivo de 71 jours en moyenne. (48)

Ceci permettant une seule injection intramusculaire et conférant une protection pour une saison entière contre le VRS.

Il se lie à un épitope bien conservé du site antigénique Ø sur la protéine de pré-fusion et inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus de pénétration virale, en neutralisant le virus et en bloquant la fusion cellule-cellule. (2)

c. Formes et composition

Le Beyfortus est disponible en deux dosages :

- Beyfortus 50 mg solution injectable en seringue préremplie
Chaque seringue préremplie contient 50 mg de nirsévimab dans 0,5 mL (100 mg/mL).



Figure 10 - boîte de 5 seringues préremplies de beyfortus 50mg/0,5mL (49)

- Beyfortus 100 mg solution injectable en seringue préremplie
Chaque seringue préremplie contient 100 mg de nirsévimab dans 1 mL (100 mg/mL).



Figure 11 - boîte de 5 seringues préremplies de beyfortus 100mg/mL (50)

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant. (2)

d. Conservation (2)

Beyfortus présente une durée de conservation de 2 ans au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

Il ne doit pas être congelé, pas agité et pas exposé à la chaleur directe.

La seringue doit être conservée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Beyfortus peut être conservé à température ambiante (20°C 25°C) à l'abri de la lumière pendant 8 heures au maximum. Une fois ce délai écoulé, la seringue doit être jetée.

e. Mode d'administration et recommandations (2)

Beyfortus doit être administré uniquement par voie intramusculaire, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique.

Beyfortus doit être administré de mi-septembre en métropole (15 septembre 2023) jusqu'à la fin de la période épidémique habituellement en janvier. (51)

Les périodes d'épidémie de la bronchiolite et son évolution hebdomadaire des niveaux d'alerte régionaux en France sur la saison 2023 – 2024 est disponible en **annexe n°4** (8)

f. Posologie (2)

La dose recommandée est une dose unique de :

- 50 mg par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est inférieur 5 kg.
- 100 mg par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est supérieur à 5kg.

g. Propriétés pharmacocinétiques (2)

Les propriétés pharmacocinétiques du nirsévimab sont basées sur les données issues d'études individuelles et d'analyses pharmacocinétiques de population.

La pharmacocinétique du nirsévimab était proportionnelle à la dose chez les nourrissons et les adultes après administration intramusculaire de doses cliniquement pertinentes sur un intervalle de doses de 25 mg à 300 mg.

Absorption

Après administration intramusculaire, la concentration maximale a été atteinte en 6 jours (intervalle de 1 à 28 jours) et la biodisponibilité absolue estimée était de 85 %.

Distribution

Le volume central et périphérique estimé de distribution du nirsévimab était respectivement de 249mL et de 241mL pour un nourrisson pesant 5 kg. Le volume de distribution augmente avec le poids.

Biotransformation

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1κ qui est dégradé par des enzymes protéolytiques largement réparties dans le corps et non métabolisé par les enzymes hépatiques.

Élimination

En tant qu'anticorps monoclonal, le nirsévimab est éliminé par catabolisme intracellulaire et rien n'indique une clairance médiée par la cible aux doses testées cliniquement.

La clairance estimée du nirsévimab était de 3,38 mL/jour pour un nourrisson pesant 5 kg et la demi-vie terminale était d'environ 69 jours. La clairance du nirsévimab augmente avec le poids.

h. Études cliniques

L'efficacité et la tolérance vis-à-vis du nirsévimab ont été étudiées dans quatre études cliniques randomisées de phase II/III (52).

- La première, l'essai DC5290C00003 publié en 2020, a été réalisée dans 23 pays d'Europe, des États-Unis et d'Afrique du Sud.
- La seconde, l'étude MELODY publiée en 2022 a été réalisée dans 20 pays d'Europe, des États-Unis, d'Afrique du Sud et d'Asie.
- La troisième, l'étude HARMONIE publiée fin 2023 a été réalisée dans 3 pays d'Europe.
- La tolérance a aussi été étudiée dans l'essai clinique MEDLEY.

i. Essai clinique DC5290C00003 « Single-dose Nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants » (53)

Cette étude de phase II dirigée par M. Pamela Griffin et son équipe a été publiée dans le NEJM le 30 juillet 2020.

1. Méthode :

Participants :

Les sujets choisis dans l'étude étaient des nourrissons en bonne santé, nés prématurés (d'un âge gestationnel allant de 29 à 34 semaines + 6 jours), âgés de moins d'un an et entrant dans leur première saison de circulation du VRS.

1453 sujets ont été inclus dans l'étude.

Conception et surveillance :

Les sujets ont été répartis au hasard, pour recevoir une injection intramusculaire de 50 mg de nirsévimab ou un placebo (solution saline) au cours d'une période de deux mois précédant la saison de circulation du VRS.

Les sujets ont fait l'objet d'un suivi médical des maladies respiratoires pendant 150 jours après l'administration du nirsévimab ou du placebo.

Critères d'évaluation :

Le critère d'évaluation principal était l'infection des voies respiratoires inférieures par le VRS avec suivi médical 150 jours après l'injection.

Le critère d'évaluation secondaire était l'hospitalisation pour infection à VRS des voies respiratoires basses au cours de cette même période.

2. Résultats :

a. Efficacité :

L'efficacité du traitement s'est basée sur deux variables :

- Le nombre d'infection des voies respiratoires inférieures dues au VRS
- Le nombre d'hospitalisations pour infection des VRI dues au VRS

End Points and Analyses	Nirsevimab (N = 969) number (percent)	Placebo (N = 484) number (percent)	Relative Difference (95% CI) %	P Value
Medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection				
Poisson regression with robust variance			70.1 (52.3–81.2)	<0.001
Observed events	25 (2.6)	46 (9.5)		
Participants with imputation of data†	24 (2.5)	11 (2.3)		
Cochran–Mantel–Haenszel test: observed events	25 (2.6)	46 (9.5)	72.9 (56.5–83.1)	<0.001
Hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection				
Poisson regression with robust variance			78.4 (51.9–90.3)	<0.001
Observed events	8 (0.8)	20 (4.1)		
Participants with imputation of data†	24 (2.5)	11 (2.3)		
Cochran–Mantel–Haenszel test: observed events	8 (0.8)	20 (4.1)	80.0 (55.0–91.1)	<0.001

Tableau 3 - infections des voies respiratoires inférieures et hospitalisations associées au VRS 150 jours après l'injection (53)

Une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS est survenue chez 25 des 969 nourrissons (2,6%) dans le groupe nirsévimab et chez 46 des 484 nourrissons (9,5%) dans le groupe placebo → L'incidence des infections des voies respiratoires inférieures était inférieure de 70,1% pour le groupe nirsévimab par rapport au groupe placebo, avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 52,3 et 81,2% ($p < 0,001$).

Une hospitalisation pour infection à VRS des voies respiratoires inférieures a été observée chez 8 des 969 nourrissons (0,8%) du groupe nirsévimab et 20 des 484 (4,1%) du groupe placebo → L'incidence des hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures dues au VRS était inférieure de 78,4% pour le groupe nirsévimab par rapport au groupe placebo, avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 51,9 et 90,3% ($p < 0,001$).

b. Tolérance :

Les effets indésirables survenus durant l'essai clinique sont regroupés dans le tableau 4 :

Variable	Nirsevimab (N = 968)	Placebo (N = 479)
	number (percent)	
Adverse event during the trial period	834 (86.2)	416 (86.8)
Considered related to trial drug†	22 (2.3)	10 (2.1)
≥Grade 3	77 (8.0)	60 (12.5)
Occurred ≤1 day after the dose	24 (2.5)	12 (2.5)
Occurred ≤7 days after the dose	121 (12.5)	73 (15.2)
Death‡	2 (0.2)	3 (0.6)
Serious adverse event during the trial period		
Any	108 (11.2)	81 (16.9)
Considered related to trial drug†	0	0
Adverse event of special interest§		
Any	5 (0.5)	3 (0.6)
Considered related to trial drug†	5 (0.5)	3 (0.6)
Adverse events during the trial period, according to system organ class and preferred term		
Gastrointestinal disorders		
Any	263 (27.2)	146 (30.5)
Diarrhea	100 (10.3)	50 (10.4)
General and administration site disorders		
Any	127 (13.1)	70 (14.6)
Pyrexia	111 (11.5)	64 (13.4)
Infections and infestations		
Any	747 (77.2)	377 (78.7)
Bronchiolitis	96 (9.9)	55 (11.5)
Bronchitis	96 (9.9)	55 (11.5)
Gastroenteritis	122 (12.6)	46 (9.6)
Lower respiratory tract infection	86 (8.9)	53 (11.1)
Nasopharyngitis	164 (16.9)	94 (19.6)
Rhinitis	111 (11.5)	50 (10.4)
Upper respiratory tract infection	395 (40.8)	170 (35.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	203 (21.0)	91 (19.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	237 (24.5)	110 (23.0)

Tableau 4 - Tolérance et effets indésirables survenus au cours de l'essai clinique (53)

Les types et les fréquences des événements indésirables survenus au cours de l'essai étaient similaires dans les groupes nirvésimab et placebo. Des événements indésirables graves ont été signalés chez 11,2% des participants ayant reçu le nirvésimab et chez 16,9% chez ceux ayant reçu le placebo. Aucun de ces événements n'était lié au produit.

La plupart des événements indésirables survenus au cours du traitement étaient de grade 1 ou 2. Des événements indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 8,0% des patients ayant reçu le nirvésimab et chez 12,5 % ayant reçu le placebo.

Des événements indésirables particulièrement intéressants ont été rapportés chez 0,5% des participants ayant reçu le nirvésimab et chez 0,6% chez ceux ayant reçu le placebo.

Aucune anaphylaxie ou autre réaction d'hypersensibilité notable n'a été rapportée.
Aucun décès n'a été reconnu comme étant dû au nirvésimab ou au placebo.

ii. Essai clinique MELODY « Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants » (54)

Cette étude de phase III dirigée par Laura L.Hammit et son équipe a été publiée dans le New England Journal of Medicine (NEJM) le 3 mars 2022.

1. Méthode :

Participants :

Les sujets choisis étaient des nourrissons en bonne santé d'un âge gestationnel d'au minimum 35 semaines, âgés de moins d'un an et entrant dans leur première saison de circulation du VRS.

Les sujets qui étaient exclus de l'étude étaient :

- Ceux éligibles au palivizumab (nourrissons souffrant d'une dysplasie broncho-pulmonaire ou cardiopathie congénitale).

A noter que le palivizumab est indiqué en Europe (55) pour la prévention des maladies graves des voies respiratoires inférieures nécessitant une hospitalisation causées par le VRS chez les enfants présentant un risque élevé de maladie à VRS :

- *Enfants nés à 35 semaines de gestation ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.*
- *Enfants âgés de moins de 2 ans et ayant reçu un traitement pour une dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois.*
- *Enfants âgés de moins de 2 ans et présentant une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.*
- Ceux ayant de la fièvre ou une maladie durant les 7 jours précédant l'inclusion.
- Ceux infectés par le VRS avant ou au moment de l'inclusion.

1490 sujets ont été inclus dans l'étude.

Conception et surveillance :

Parmi tous les sujets, 994 ont reçu une injection intramusculaire de nirsévimab et 496 du placebo. Les sujets d'un poids < 5kg ont reçu une dose de 50mg alors que ceux de d'un poids > 5kg ont reçu une dose de 100mg.

Critères d'évaluation :

Le critère d'évaluation principal était l'infection des voies respiratoires inférieures par le VRS avec suivi médical 150 jours après l'injection.

Le critère d'évaluation secondaire était l'hospitalisation pour infection à VRS des voies respiratoires basses au cours de cette même période.

2. Résultats :

a. Efficacité

L'efficacité du traitement s'est basée sur deux variables :

- Le nombre d'infection des voies respiratoires inférieures dues au VRS
- Le nombre d'hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures dues au VRS

End Point and Analysis	Nirsevimab (N = 994)	Placebo (N = 496)	Efficacy (95% CI)†	P Value
	no. (%)			
Medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection			74.5 (49.6 to 87.1)	<0.001
Poisson regression with robust variance				
Observed events	12 (1.2)	25 (5.0)		
Participants with imputation of data‡	15 (1.5)	6 (1.2)		
Hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection			62.1 (-8.6 to 86.8)	0.07
Poisson regression with robust variance				
Observed events	6 (0.6)	8 (1.6)		
Participants with imputation of data‡	15 (1.5)	6 (1.2)		

Tableau 5 - infections des voies respiratoires inférieures et hospitalisations associées au VRS 150 jours après l'injection (54)

Une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS est survenue chez 12 des 994 nourrissons (1,2%) dans le groupe nirsévimab et chez 25 des 496 nourrissons (5,0%) dans le groupe placebo → Ces résultats correspondent à une efficacité de 74,5% avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 49,6 et 87,1%.

Une hospitalisation pour infection à VRS des voies respiratoires inférieures a été observée chez 6 des 994 nourrissons (0,6%) du groupe nirsévimab et 8 des 496 (1,6%) du groupe placebo. Ces résultats correspondent à une efficacité de 62,1% avec un intervalle de confiance à 95% compris entre -8,6 et 86,8%.

Les résultats montrent que les nourrissons recevant une dose de nirsévimab présentent un risque plus faible d'infection des voies respiratoires due au VRS ($p < 0,001$). La diminution du nombre d'hospitalisations pour infection à VRS était toutefois non significative ($p = 0,07$).

b. Tolérance

Les effets indésirables survenus dans les 360 jours post-injection sont regroupés dans le tableau 2 :

Variable	Nirsevimab (N=987)	Placebo (N=491)	Total (N=1478)
	<i>no. of participants (%)</i>		
Any adverse event	863 (87.4)	426 (86.8)	1289 (87.2)
Considered to be related to the trial regimen	10 (1.0)	7 (1.4)	17 (1.2)
Occurred ≤ 1 day after the injection	18 (1.8)	3 (0.6)	21 (1.4)
Occurred ≤ 3 days after the injection	56 (5.7)	23 (4.7)	79 (5.3)
Occurred ≤ 7 days after the injection	132 (13.4)	63 (12.8)	195 (13.2)
Adverse event of grade ≥ 3 severity	36 (3.6)	21 (4.3)	57 (3.9)
Adverse event that resulted in death	3 (0.3)	0	3 (0.2)
Serious adverse event†	67 (6.8)	36 (7.3)	103 (7.0)
Considered to be related to the trial regimen	0	0	0
Adverse event of special interest‡	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Adverse event related to Covid-19	7 (0.7)	7 (1.4)	14 (0.9)
Confirmed case of Covid-19§	6 (0.6)	6 (1.2)	12 (0.8)
Adverse event suspected to be related to Covid-19¶	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)

Tableau 6 - Effets indésirables survenus dans les 360 jours après injection (54)

Les types et fréquences des événements indésirables survenus au cours de l'essai étaient similaires dans les groupes nirsévimab et placebo. La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2.

Les effets indésirables de grade 1 et 2 sont les plus faibles, à savoir qu'ils sont soignés par les parents eux-mêmes avec de simple traitements achetés en pharmacie. Les Effets indésirables sont considérés comme sévère à partir du grade 3 et vont jusqu'au grade 5. (54)

Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été signalés chez 3,6% des participants ayant reçu le nirsévimab et chez 4,3% de ceux ayant reçu le placebo.

L'incidence des effets indésirables dans les 7 jours après injection était similaire dans les 2 groupes (13,4% dans le groupe nirsévimab et 12,8% dans le groupe placebo).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 6,8% des patients ayant reçu le nirsévimab et chez 7,3% des patients ayant reçu le placebo.

Aucun des événements indésirables graves, y compris les 3 décès, n'a été considéré par les investigateurs comme étant lié au nirsévimab ou au placebo.

Un seul effet indésirable d'intérêt particulier a été signalé : un patient du groupe nirsévimab a présenté une éruption maculaire généralisée de grade 3 sans aucun signe systémique, 6 jours après l'injection. Cette éruption n'a pas nécessité de traitement et s'est résorbée au bout de 20 jours.

iii. Discussion sur ces deux premières études

Comparons maintenant dans le tableau 5 les résultats en termes d'efficacité et de tolérance, chez les nourrissons nés à termes et chez les prématurés.

		MELODY (Nés à terme)		DC5290C00003 (Prématurés)	
Efficacité	Infection voies respiratoires inférieures associées au VRS	74,5% (IC _{95%} = 49,6 à 87,1%)		70,1% (IC _{95%} = 52,3 à 81,2%)	
	Hospitalisations dues à cette pathologie	Non significative (p > 0,05)		78,4% (IC _{95%} = 51,9 à 90,3%)	
		Nirsévimab	Placebo	Nirsévimab	Placebo
Tolérance	EI grade 3 et +	3,6%	4,3%	8%	12,5%
	EI graves	6,8%	7,3%	11,2%	16,9%

Tableau 7 - Comparaison de l'efficacité et de la tolérance entre les essais MELODY et DC5290C00003 (53,54)

Les deux études montrent un bon pourcentage d'efficacité par rapport à la diminution des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS.

L'étude DC5290C00003 réalisée chez les prématurés montre un bon pourcentage d'efficacité par rapport à la diminution du nombre d'hospitalisations dues au VRS.

Cependant, celle menée chez les nourrissons nés à terme (MELODY) n'a pas prouvé une diminution significative du nombre d'hospitalisations dues au VRS entre nirsévimab et placebo.

Étant donné que le recrutement cible n'a pas été atteint, l'essai avait moins de puissance que prévu initialement pour évaluer l'efficacité du nirsévimab en ce qui concerne la prévention des hospitalisations ou la différence d'efficacité dans les sous-groupes (54).

Niveau tolérance, les pourcentages d'effets indésirables de grade 3+ et les effets indésirables graves sont ceux décrits dans le tableau 5.

Ces valeurs sont assez faibles et on peut remarquer une bonne tolérance envers le nirsévimab par rapport au placebo, cependant aucun test statistique significatif n'a été réalisé pour ces résultats de tolérance.

iv. Essai clinique MEDLEY

Ces données de tolérance sur les deux études précédentes ont été confirmées par une autre étude clinique de phase 2/3 : l'essai clinique MEDLEY « **Safety of Nirsevimab for RSV in infants with Heart or Lung Disease or Prematurity** » mené par le laboratoire AstraZeneca. (56)

Cet essai avait pour but d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab par rapport au palivizumab, chez des enfants à risque sévère de contracter une infection au VRS, et éligibles au palivizumab

Il fut mené sur deux cohortes différentes :

- La première de 615 prématurés éligibles pour recevoir du palivizumab, nés à 35 semaines de gestation ou moins, et ne souffrant pas de cardiopathie congénitale (CHD = Congenital Heart Disease) ou de maladie pulmonaire chronique (CLD = Chronic Lung Disease).
- La seconde de 310 nourrissons présentant une CHD non corrigée, partiellement corrigée ou traitée médicalement ou une CLD justifiant une intervention thérapeutique dans les 6 mois.

J . Domachowske nous dit dans une correspondance avec le New England Journal of Medicine que l'incidence des effets indésirables était équivalente dans les différents groupes de traitement et dans les deux cohortes de patients. (57)

Il a aussi été montré qu'au jour 151 de l'étude, les taux sériques de nirsévimab étaient similaires dans les deux cohortes et similaires à ceux rapportés dans l'essai MELODY et que le développement d'anticorps anti-nirsévimab était faible. (57)

Le profil de sécurité du nirsevimab était similaire à celui du palivizumab chez les nourrissons atteints d'une coronaropathie ou d'une maladie pulmonaire chronique et chez ceux nés prématurément. (57)

v. Étude clinique HARMONIE « Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants » (58)

Cette étude clinique de phase IIIb dirigée par S.B. Drysdale et son équipe a été publiée dans le New England Journal of Medicine le 28 décembre 2023.

1. Méthode :

Participants :

Les sujets inclus dans l'étude étaient des nourrissons en bonne santé âgés de 12 mois ou moins, (d'un âge gestationnel de 29 semaines ou plus) et entrant dans leur première saison de circulation du VRS.

Un des critères d'exclusion dans l'étude était l'éligibilité au palivizumab.

8058 sujets ont été inclus dans l'étude.

Conception et surveillance :

Les nourrissons furent recrutés dans l'essai parmi 235 sites se situant en France, en Allemagne et au Royaume-Uni. La période de recrutement s'étendait du 8 août 2022 au 28 février 2023.

Cet essai fut financé par AstraZeneca et Sanofi.

Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir une injection intramusculaire unique de nirsévimab (50 mg pour les nourrissons pesant moins de 5 kg et 100 mg pour ceux pesant plus de 5 kg) ou un « traitement standard ».

Le « traitement standard » représente une absence d'intervention préventive au VRS à J1.

- 4037 nourrissons ont reçu une dose de nirsévimab.
- 4021 nourrissons ont reçu le traitement standard.

Critères d'évaluation :

Le critère d'évaluation principal était l'hospitalisation pour infection des voies respiratoires inférieures associée au VRS (hospitalisation sur décision du médecin traitant et confirmation d'infection au VRS par le résultat positif d'un test effectué conformément à la pratique courante dans chacun des 3 pays).

Le critère d'évaluation secondaire était l'hospitalisation pour infection très grave des voies respiratoires inférieures associée au VRS (hospitalisation pour une infection des voies respiratoires inférieures associée au VRS avec saturation en oxygène < 90% à

tout moment au cours de l'hospitalisation et nécessité d'une oxygénation supplémentaire).

2. Résultats :

a. Efficacité

L'efficacité du traitement s'est basée sur 2 variables :

- Le nombre d'hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures associé au VRS
- Le nombre d'hospitalisations pour infection très grave des voies respiratoires inférieures associé au VRS

	Nirsévimab 4037	Standard Care 4021
Hospitalisation pour infection des voies respiratoires inférieures associée au VRS	11 (0,3%)	60 (1,5%)
Efficacité	83,2% (IC _{95%} = 67,8 à 92,0%) p < 0,001	
Hospitalisation pour infection très grave des voies respiratoires inférieures associée au VRS	5 (0,1%)	19 (0,5%)
Efficacité	75,7% (IC _{95%} = 32,8 à 92,9%) p = 0,004	

Tableau 8 - Résultats d'efficacité de l'essai clinique HARMONIE (58)

L'essai clinique HARMONIE montre bien que les nourrissons recevant une dose de nirsévimab pendant la saison 2022-2023 avaient 83,2% (IC_{95%} = 67,8 à 92,0%) de chance d'éviter une hospitalisation pour infection des voies respiratoires inférieures dues au VRS (critère principal) par rapport à ceux recevant le traitement standard.

Il montre aussi que les nourrissons recevant une dose de nirsévimab pendant la saison 2022-2023 avaient 75,7% (IC_{95%} = 32,8 à 92,9%) de chance d'éviter une hospitalisation très grave des voies respiratoires inférieures dues au VRS (critère secondaire) par rapport à ceux recevant le traitement standard.

b. Tolérance

Des effets indésirables sont survenus chez 36,8% de la population recevant nirsévimab, et seulement 1,2% étaient des de grade 3.

Pour la population recevant le traitement standard, des effets indésirables sont survenus chez 33,0% de la population, avec seulement 1,1% d'effets indésirables de grade 3.

Ces valeurs sont assez faibles et on peut remarquer une bonne tolérance vis-à-vis du nirsévimab par rapport au traitement standard, cependant aucun test statistique n'a été réalisé et on ne peut en tirer de conclusion significative.

Conclusion sur la tolérance

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés chez 2966 nourrissons nés à terme et prématurés (âge gestationnel > 29 semaines) ayant reçu du nirsévimab au cours de l'ensemble des essais cliniques.

Classe	Terme préféré	Fréquence
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruptions cutanées	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Peu fréquent
	Pyrexie	Peu fréquent

Tableau 9 - Effets indésirables du nirsévimab considérés dans le résumé caractéristiques produit (59)

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de système d'organes. La fréquence de survenue des effets indésirables « peu fréquents » est de 1/1000 à 1/100.

3. Conclusion :

L'essai HARMONIE a montré que le nirsévimab prévenait les hospitalisations (non graves et graves) pour infection des voies respiratoires inférieures dues au VRS pour une large population de prématurés et de nourrissons à terme en bonne santé, dans des conditions aussi proches que possible des conditions réelles.

Ces résultats ont été confirmés par 2 études françaises (60) en vie réelle et 2 études espagnoles (61,62) en vie réelle.

i. AMM

Suite à ces études cliniques, Beyfortus a reçu son AMM au niveau européen le 31 octobre 2022 selon une procédure centralisée.

Le titulaire de l'AMM est SANOFI PASTEUR EUROPE.

Les indications concernées par l'évaluation sont « la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS. BEYFORTUS doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur ». (59)

En France, la Commission de la transparence a publié son avis concernant le Beyfortus le 19 juillet 2023 et est favorable à un remboursement de ce dernier.

Le SMR du Beyfortus est faible chez la population éligible au Synagis (palivizumab) et modéré chez la population non éligible à ce dernier.

La Commission considère que BEYFORTUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à Synagis dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison d'exposition au VRS. (59)

La Commission considère que BEYFORTUS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison d'exposition au VRS. (59)

Il est à noter que les contre-indications sont limitées à l'hypersensibilité à un excipient. Aucune interaction médicamenteuse n'a été décrite. Les précautions d'emploi sont classiques pour une forme injectable et reprises dans l'**annexe n°5**.

j. Études en vie réelle (60–62)

Beyfortus a été utilisé durant l'hiver 2023-2024 pour prévenir les infections à VRS. Un premier bilan de cette saison a été réalisé à la fin de l'hiver.

i. Études françaises

Selon un communiqué de presse paru le 26 avril 2024, deux études complémentaires ont été menées en collaboration par l'Institut Pasteur et Santé publique France pour évaluer l'efficacité du Beyfortus sur l'épidémie de bronchiolite à VRS lors de la saison 2023/2024.

- France : Étude cas-témoin : (60)

Conduite en France hexagonale du 15 septembre 2023 au 31 janvier 2024 auprès de 288 nourrissons, elle confirme l'efficacité du nirsévimab entre **75,9%** (IC_{95%} = 48,5 à 88,7%) et **80,6%** (IC_{95%} = 61,6 à 90,3%) pour la prévention des cas graves de bronchiolite à VRS hospitalisés en réanimation.

- France : Modèle mathématique : (60)

Les chercheurs de l'Institut Pasteur et épidémiologistes de Santé publique France ont développé un modèle mathématique caractérisant la transmission du VRS dans les différents groupes d'âge ainsi que des scénarios plausibles pour l'administration de doses de nirsévimab basés sur les données de livraison des doses aux maternités et aux pharmacies.

Conduit en France hexagonale entre le 15 septembre 2023 et le 4 février 2024, ce modèle estime que l'administration de nirsévimab aurait permis d'éviter **5 800** (IC_{95%} = 3 700 - 7 800) **hospitalisations pour bronchiolite à VRS** après passage aux urgences, dont 4 200 (IC_{95%} = 2 900 - 5 600) chez les enfants âgés de 0 à 2 mois. Cela correspond à une réduction de 23% (IC_{95%} = 16% - 30%) du nombre total d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS après passage aux urgences.

ii. Étude espagnole à Valence, Murcie, Valladolid

Une étude menée par M. Lopez-Lacort et son équipe « Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants » fût réalisée en Espagne entre Octobre 2023 et Janvier 2024.

- Espagne : Étude multicentrique en milieu hospitalier (62)

Elle fût conduite en Espagne dans 9 hôpitaux différents (5 à Valence, 3 à Murcie et 1 à Valladolid), entre le 1^{er} octobre 2023 et le 10 janvier 2024.

La population de l'étude était composée de 15 676 nourrissons éligibles au nirsévimab au cours de leur première saison de circulation du VRS (nés à partir du 1^{er} avril 2023).

Au total, 166 hospitalisations pour infections des voies respiratoires inférieures furent dénombrées dont 95 positives au VRS. Parmi ces 95, 73 étaient des nourrissons âgés entre 0 et 3 mois.

Pour en tirer des résultats d'efficacité sur l'immunoprophylaxie au nirsévimab, M. Lopez Lacort et son équipe a comparé la proportion de nourrissons traités par nirsévimab hospitalisés pour une infection des voies respiratoires inférieures due au VRS par rapport à la proportion de nourrissons immunisés dans chacune des 3 régions. Les données poolées des 3 régions ont démontré une efficacité à 84,4% (IC_{95%} = 76,8 à 90,0%) contre les hospitalisations pour infection au VRS.

→ Cette étude confirme les essais cliniques sur le nirsévimab dans la prévention des hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nourrissons, trois mois après introduction du nirsévimab dans le programme national de vaccination espagnol, dans un contexte en vie réelle.

iii. Étude espagnole en Galice

Une autre étude menée par Sonia Ares-Gomez et son équipe « Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study » en Espagne est parue dans le journal The Lancet Infectious Diseases en août 2024. Elle a été financée par Sanofi et AstraZeneca.

Elle s'est basée sur la campagne d'immunisation par le nirsévimab en Galice qui a débuté le 25 septembre 2023 et s'est terminée le 31 mars 2024.

Trois groupes ont été ciblés dans cette étude, représentant 10 259 enfants éligibles au traitement :

- Le groupe saisonnier : incluant des enfants nés pendant la campagne d'immunisation (3188 des 3340 enfants ont reçu le nirsévimab)
- Le groupe de rattrapage : incluant des enfants de moins de 6 mois au début de la campagne (6220 des 6919 enfants ont reçu le nirsévimab)
- Le groupe à haut risque : incluant des enfants âgés de 6 à 24 mois au début de la campagne et avec des facteurs de risques (348 des 360 enfants ont reçu le nirsévimab).

Seuls les nourrissons des groupes saisonnier et de rattrapage ont été inclus dans les analyses visant à estimer l'efficacité et l'impact du nirsévimab, car le nombre d'événements dans le groupe à haut risque était trop faible.

Le critère d'évaluation principal était l'admission à l'hôpital pour une infection des voies respiratoires inférieures liée au VRS.

Le critère d'évaluation secondaire était l'infection sévère des voies respiratoires inférieures liée au VRS nécessitant (ou toute cause confondue) :

- Admission en soins intensifs néonataux ou pédiatriques
- Ventilation mécanique
- Supplémentation en oxygène

Résultats :

- Dans les groupes saisonnier et de rattrapage combinés, 30 des 9408 (0,3%) ayant reçu une dose de nirsévimab et 16 des 851 (1,9%) n'ayant pas reçu de dose ont été hospitalisés pour infection des voies respiratoires inférieures associée au VRS. Cela correspond à une efficacité de 82,0% (IC_{95%} = 65,6 à 90,2%).

- L'efficacité était de 86,9% (IC_{95%} = 69,1 à 94,2%) contre les infections sévères nécessitant une supplémentation en oxygène.
- L'efficacité était de 69,2% (IC_{95%} = 55,9 à 78,0%) contre toutes les hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures.
- L'efficacité était de 66,2% (IC_{95%} = 56,0 à 73,7%) contre toutes les hospitalisations confondues.

L'utilisation du nirsevimab en Galice en vie réelle a eu un impact significatif sur la prévention des hospitalisations liées au VRS, mais aussi des hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures et des hospitalisations toutes causes confondues.

Les résultats sont conformes à ceux des essais cliniques réalisés jusqu'à présent. Pour rappel, dans l'essai HARMONIE qui s'est déroulé dans des conditions proches de la vie réelle, il était rapporté une efficacité à 83% contre les hospitalisations pour infections des voies respiratoires inférieures associées au VRS. Et 76% de chances d'éviter une hospitalisation très grave des voies respiratoires inférieures dues au VRS.

Cette étude peut éclairer les autres pays dans l'élaboration de leur stratégie de prévention contre le VRS.

III. Étude personnelle

a. Contexte

La bronchiolite touche chaque hiver près de 30% des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an, et le VRS est responsable de la majorité des bronchiolites (63). Il était donc important de développer un nouveau traitement préventif contre la bronchiolite.

Beyfortus a reçu son AMM européenne le 31 octobre 2022 et a été injecté durant toute la saison de circulation du VRS 2023 – 2024. Les commandes étaient ouvertes auprès du laboratoire Sanofi à partir du 15 septembre 2023.

Il fût très bien accueilli à son lancement par les parents.

Selon le communiqué urgent de la Direction Générale de la Santé datant du 26 septembre 2023 (64), le taux d'adhésion des parents était de 60% dans les maternités, voire 80% dans certains établissements. Les officines ont quant à elles passé commande de volumes importants pour les deux dosages de Nirsévimab.

Cette forte adhésion a rapidement provoqué des ruptures de stock et des priorisations des patients à immuniser. Si bien que les 26 et 29 septembre 2023, les livraisons aux officines pour les dosages 50 et 100mg furent interrompues au profit des maternités, après échange entre la Direction Générale de la Santé et le Conseil National Professionnel de Pédiatrie. (65,66)

La HAS et l'ASNM avaient quant à elles rédigé des lettres d'information à propos du Beyfortus et de son utilisation, à destination des professionnels de santé et des parents, dans le but de mieux aborder son arrivée sur le marché. (51,67)

A la suite de cette première campagne de lancement, je me suis donc intéressé à savoir quelles étaient les perceptions des pharmaciens et des parents vis-à-vis de la bronchiolite à VRS et du Beyfortus.

b. Objectif

L'objectif de mon travail de thèse était de réaliser un état des lieux des connaissances et de la perception de la bronchiolite et du Beyfortus.

L'étude s'est concentrée sur deux enquêtes abordant des sujets similaires mais destinées à deux publics distincts, à savoir les membres d'une officine et les parents de jeunes enfants.

L'analyse des résultats collectés a permis de tirer quelques conclusions et voir comment pourrait être mieux abordée la nouvelle campagne d'immunisation qui va arriver à l'automne 2024

c. Matériel et méthode

- Méthode

La chronologie pour la réalisation de l'étude était la suivante :

- Il a d'abord fallu fixer les objectifs, à savoir pourquoi il fallait réaliser un questionnaire et quelles réponses étaient attendues à quelles questions.
- Il a ensuite fallu trouver un moyen de diffusion adapté pour toucher l'ensemble de la population étudiée.
- L'ensemble des réponses ont ensuite été recueillies, classées et triées pour ensuite analyser les résultats aux questions.

- Matériel :

Deux questionnaires ont donc été réalisés à partir de l'outil Google Form. L'un à destination des patients et l'autre à destination des pharmaciens. Le choix d'un questionnaire dématérialisé a été privilégié pour faciliter sa diffusion via les réseaux, et à l'aide d'un QR code renvoyant directement au questionnaire. Ce QR code était affiché sur les comptoirs de la pharmacie en « libre accès ».

Ceci aura permis de récolter un nombre suffisant de réponses pour que les résultats soient représentatifs de la population étudiée.

Les volontaires ont répondu aux questions de façon anonyme, sur la base d'un consentement éclairé, après explication des différents objectifs et modalités du travail proposé.

d. Population ciblée

Les populations ciblées par les questionnaires étaient bien distinctes.

Les cibles du premier questionnaire étaient des parents de jeunes enfants ou en attente d'un enfant. Je ne me suis pas limité aux parents d'enfants de moins d'un an pour élargir un peu la cible. Ces derniers seront peut-être confrontés dans le futur au Beyfortus par la venue d'un nouvel enfant.

Cette population a été ciblée sur les réseaux via le questionnaire dématérialisé mais aussi au comptoir en pharmacie, quand les jeunes parents venaient chercher les vaccinations du nourrissons.

Les cibles du second questionnaire étaient le personnel officinal habilité à délivrer des médicaments au comptoir, à savoir les pharmaciens, les préparateurs et les étudiants

pharmaciens/préparateurs. Elle a été ciblée sur les réseaux mais plus largement dans mes contacts travaillant en officine.

e. Description des questionnaires

Pour le questionnaire patient, les données ont été collectées entre février et avril 2024 et pour le questionnaire officinal entre juillet et août 2024.

Les deux questionnaires se sont basés sur les mêmes thèmes, mais leur contenu diverge afin de s'adapter au public ciblé. Des questions plus pratiques sur l'administration du Beyfortus et un vocabulaire plus scientifique a été employé pour celui à destination des équipes officinales.

Différents formats de questions ont été utilisés dans les questionnaires : (Cf **annexes n°6 et 7**)

- Questions à choix simple
- Questions à choix multiples
- Questions à réponses ouvertes et courtes

Les réponses aux questions apparaissent en fin de questionnaire, pour que ce dernier puisse participer à la diffusion du message de santé publique.

Un système de notation a aussi été mis en place pour pouvoir analyser le niveau de connaissance des répondants.

i. A destination des patients

La première partie est consacrée à l'étude du profil des répondants. On s'intéresse avoir des informations sur leur âge, sur celui de leur enfant.

Dans la deuxième partie, on s'intéresse à leurs connaissances sur la bronchiolite et le virus.

Dans la troisième partie, on s'intéresse à leurs connaissances sur le Beyfortus.

La quatrième partie est plus subjective, on s'intéresse ici à leur perception vis-à-vis de l'injection de Beyfortus, et des vaccins en général.

ii. A destination des pharmaciens

La première partie est consacrée à l'étude du profil des répondants.

La deuxième partie est consacrée à la délivrance du Beyfortus au comptoir.

Dans la troisième partie, on s'intéresse aux connaissances des répondants sur le Beyfortus.

Dans la quatrième partie, on s'intéresse à leurs connaissances sur la bronchiolite et le virus.

f. Résultats

Les chiffres des réponses au questionnaire ont été tirés du Google Form, regroupés dans un tableur et les graphiques ont été faits via Excell.

41 personnes ont répondu au questionnaire patient.

36 personnes ont répondu au questionnaire pharmacie.

Les réponses seront regroupées en blocs de questions comme décrit auparavant pour plus de cohérence dans l'analyse des graphiques.

Dans les graphiques qui vont suivre :

- Couleur bleue / jaune = pas de bonne ou de mauvaise réponse
- Couleur verte = bonne réponse
- Couleur orange = mauvaise réponse

QUESTIONNAIRE PATIENT

I. Partie 1 - Profil du répondant

Questions 1 à 4 :

Dans ce premier bloc de questions, on s'intéressait au profil du répondant. Le but était de voir si le public ciblé en amont correspondait bien avec celui qui a répondu au questionnaire.

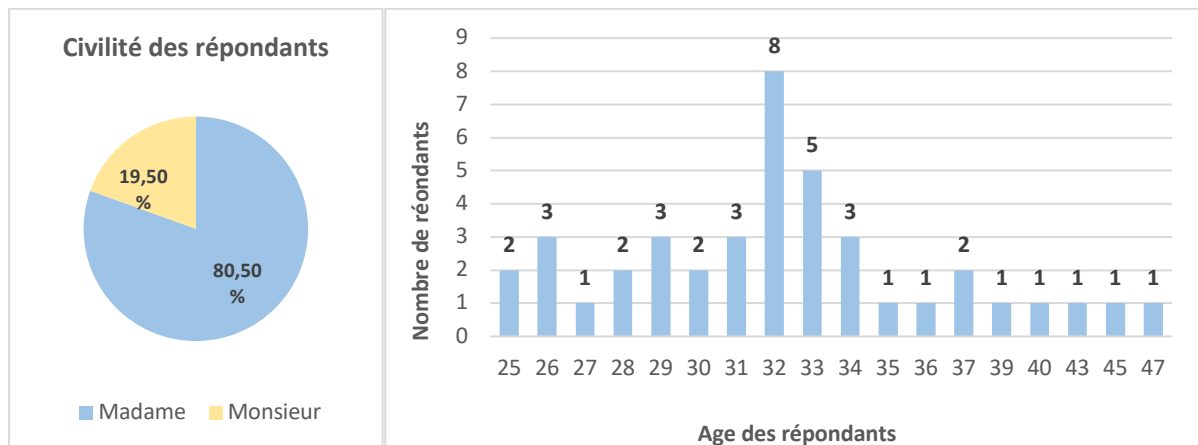


Figure 12 - graphique 1 : Pourcentage de répondants hommes versus femme graphique 2 : âge des répondants

Une majorité de femmes ont répondu au questionnaire puisqu'elles sont 80,5% à l'avoir rempli pour 19,5% d'hommes.

L'âge médian se situait à 32 ans. On remarque aussi que 4 répondants sur les 41 (environ 10%) avaient plus de 40 ans.

A la question 3, on s'intéressait à savoir si les répondants étaient déjà parents ou en attente d'un enfant.

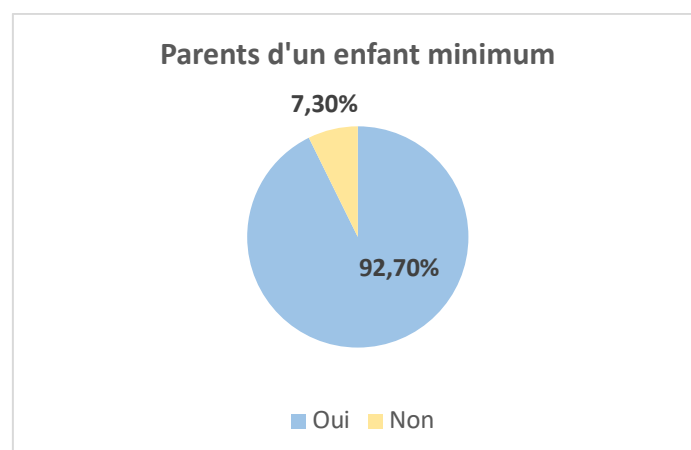


Figure 13 - pourcentage de répondants étant parents d'un enfant au minimum

92,7% étaient déjà parents et 7,3% étaient en attente d'un enfant.

La question 4 portait sur l'âge de leur plus jeune enfant. Pour des raisons de praticité, cette question ne sera pas traitée via un graphique, n'apportant rien de plus à l'analyse des résultats.

L'âge des enfants allait de 1 semaine et demi jusqu'à 3 ans pour le plus vieux.

Certaines ont répondu qu'elles étaient enceinte, ce qui est bien corrélé avec le graphique de la question 3.

La majeure partie (29,3%) des répondants avaient un enfant âgé entre 1 an et 1 an et demi.

II. Partie 2 – Connaissances sur la bronchiolite, le virus et son mode de transmission

Questions 5 et 6 :

Il était important après avoir établi les profils des personnes, de savoir si ces gens avaient déjà entendu le mot bronchiolite, et de savoir qui d'entre eux avaient déjà été confronté à un épisode de cette maladie.

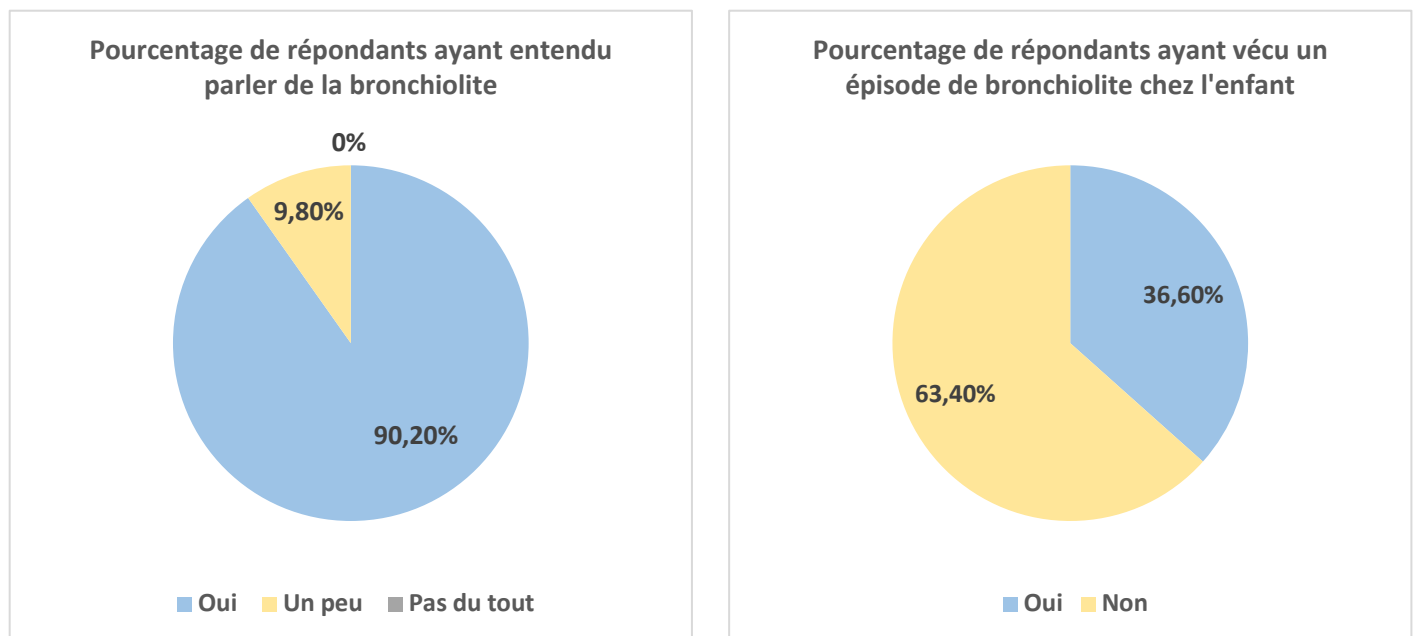


Figure 14 - Proportion de répondants ayant déjà : 1 – entendu parler de la bronchiolite 2 – été témoin d'un épisode de bronchiolite

A travers le premier graphique, on peut remarquer que tous les répondants maîtrisent un minimum le sujet car ils sont 100% à avoir déjà entendu parler de la bronchiolite. Sur ces 100%, seuls 9,8% en ont peu entendu parler.

A travers le second, on remarque que beaucoup des répondants (36,6%) ont déjà assisté à un épisode de bronchiolite chez un enfant. Ces chiffres sont en phase avec ceux de Santé Publique France car en effet, 30% (7) des nourrissons de moins de 2 ans font un épisode de bronchiolite par an en France.

Questions 7, 8 et 9 :

Sur les trois graphiques suivants sont représentés les réponses par rapport aux chiffres de Santé Publique France, et nous donnent une idée de l'épidémiologie de la bronchiolite et de ses formes sévères en France.

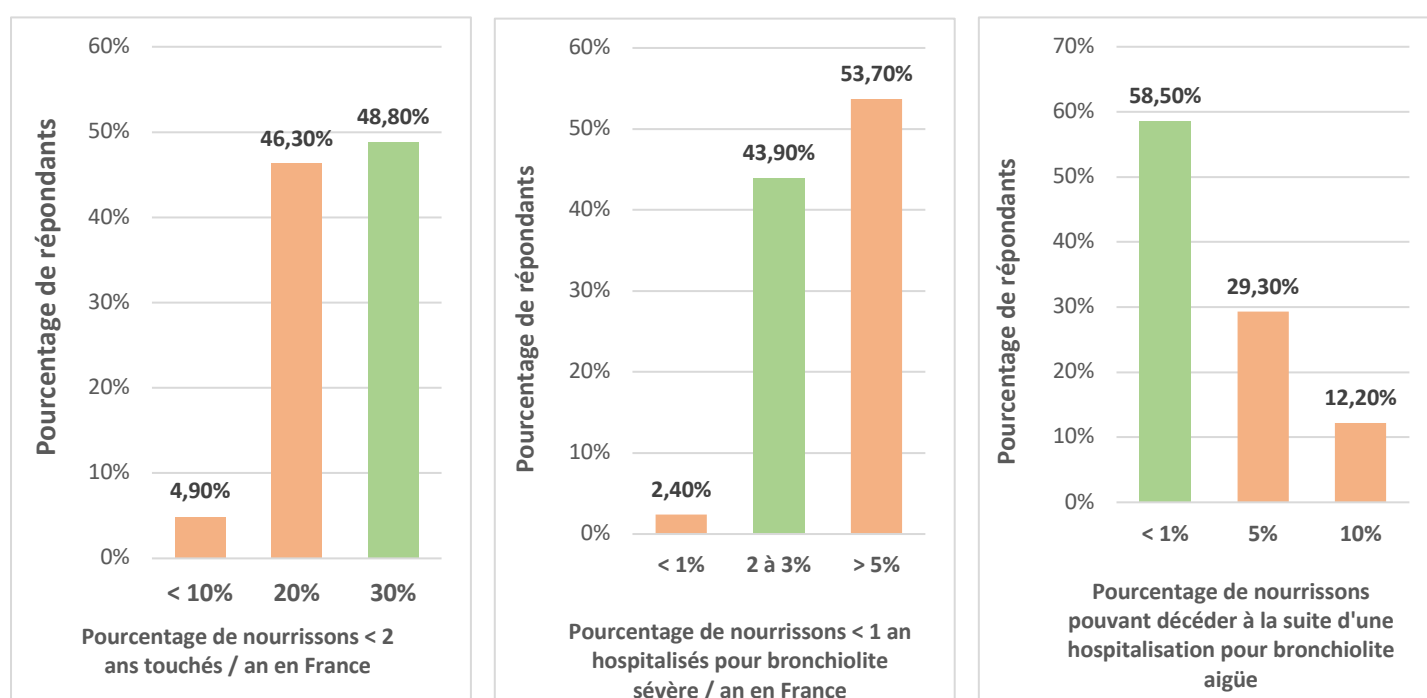


Figure 15 - Proportion des répondants sur les 3 thèmes de l'épidémiologie de la bronchiolite en France et de ses formes sévères

De par ces chiffres, on peut remarquer que les répondants ont plutôt une bonne estimation de l'incidence de la maladie et de son pronostic.

- 48,8% d'entre eux ont répondu juste par rapport au pourcentage de nourrissons touchés par an en France.

- 43,9% d'entre eux ont répondu juste par rapport au pourcentage de nourrisson hospitalisés pour bronchiolite sévère par an en France. Ils ne minimisent cependant pas les risques car ils sont 53,7% à avoir répondu > 5%.
- 58,5% d'entre eux ont répondu juste par rapport au pourcentage de nourrissons pouvant décéder à la suite d'une hospitalisation pour bronchiolite sévère.

Ils ont donc répondu assez justement à ces trois questions malgré un léger biais de sous-estimation sur l'incidence de la maladie chez les moins de 2 ans.

Et un léger biais de surestimation sur l'incidence des hospitalisations pour formes sévères et sur le risque de décès. Ce qui en soi n'est pas mauvais car cela montre qu'ils ne sous-estiment pas le fait que leur enfant puisse contracter une bronchiolite sévère.

Questions 10 et 11 :

Sur les 2 questions à choix multiples suivantes, sont représentées les réponses par rapport aux gestes barrière à adopter avec son enfant, tirés de l'affiche de Santé Publique France (68) parue le 15 septembre 2023 et les réponses sur le mode de transmission du virus.

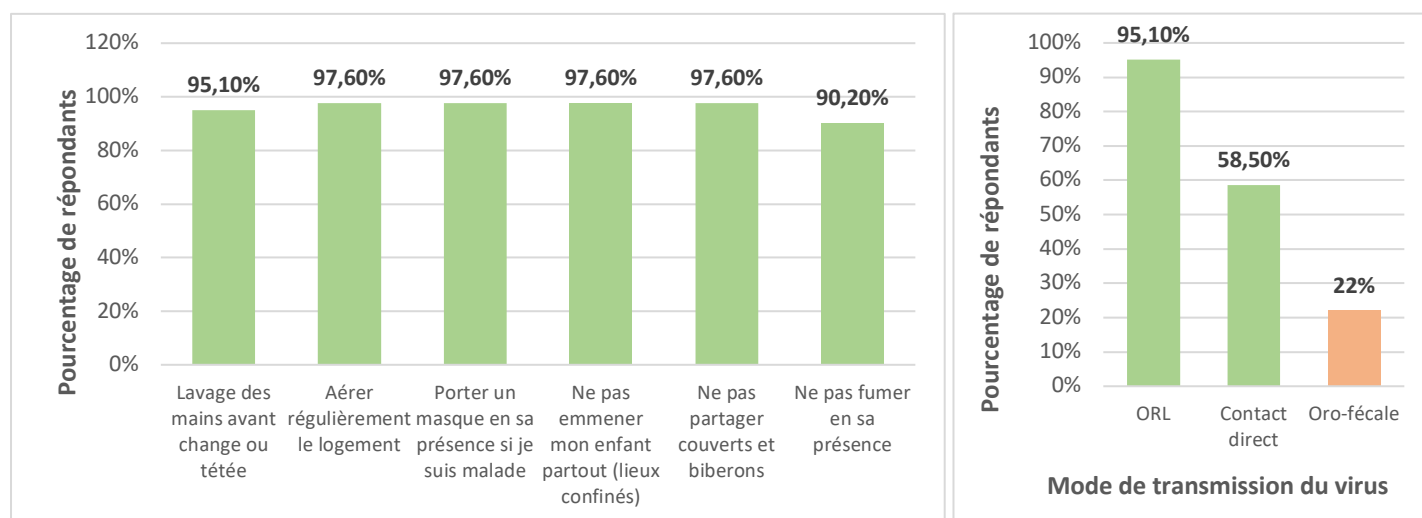


Figure 16 - Proportion de répondants sur : 1 - les gestes barrière à adopter avec mon enfant 2 - le mode de transmission du virus

Si on analyse d'abord les chiffres par rapport au mode de transmission du virus :

- La quasi-totalité d'entre eux a répondu juste par rapport au mode de transmission par voie aérienne (95,1%)
- Ils négligent cependant un peu le mode de transmission par contact direct car 58,5% ont choisi cette réponse.

- 22% d'entre eux pensent que le virus peut se transmettre par voie oro-fécale, comme la gastroentérite, ce qui reste un faible pourcentage de réponse par rapport aux deux autres modes.

Ces chiffres sont à corréler avec ceux des gestes barrière car en effet ils se représentent bien les gestes à éviter par rapport au mode de transmission du virus. Ils ont globalement les bonnes réponses partout.

Question 12 :

L'item suivant posait la question : « Avez-vous déjà vu passer de la documentation concernant la bronchiolite, Si oui, par quel média ? »

Ils sont 33 sur les 41 participants à avoir répondu et bien évidemment, certains ont vu passer de la documentation sur plusieurs médias.

Comme cette question était à réponse ouverte, pour des raisons de clarté j'ai regroupé leurs réponses en différents thèmes pour pouvoir tracer un graphique, à savoir :

- Les réseaux sociaux
- La télévision (TV)
- La documentation papier
- Chez le pédiatre / médecin
- La presse / les magazines
- Jamais vu

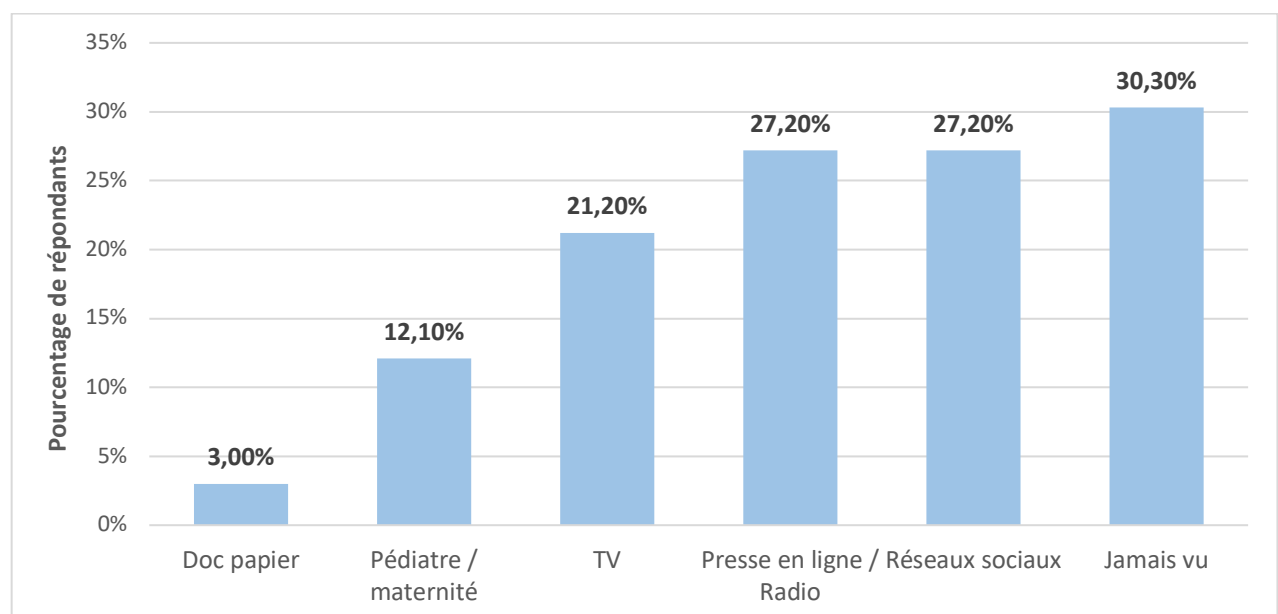


Figure 17 - Proportion de répondants ayant vu de la documentation sur la bronchiolite avec les différents moyens de communication

La première information qu'on remarque en regardant le graphique est la forte proportion de répondants (30,3%) à ne pas avoir lu de documentation à propos de la bronchiolite. On a vu qu'ils étaient plutôt alertes par rapport aux gestes barrière et la transmission du virus, mais sans pour autant être informés régulièrement via les canaux d'information.

La seconde chose intéressante à remarquer est la très faible proportion à avoir capté de l'information via les documents ou brochures papier (3% qui représente seulement une personne sur les 33).

12,1% d'entre eux ont été informés sur la bronchiolite chez le pédiatre ou à la maternité, ce qui reste assez faible par rapport à tous les médias qui arrivent en tête du sondage, à savoir :

- La télévision (21,2%)
- La presse et la radio (27,2%)
- Les réseaux sociaux (27,2%)

On remarque donc via ce graphique qu'à l'ère du digital, les canaux d'information les plus sollicités sont évidemment les réseaux sociaux, la télévision, la presse en ligne et la radio.

La communication type n'est plus celle faite par le professionnel de santé, ou via les brochures même si elle reste indispensable. Le plus souvent, l'information vient aux parents par le biais des canaux numériques sans démarche active de leur part.

Presque un tiers des répondants n'a pas vu passer de documentation vis-à-vis de la bronchiolite. Ce résultat montre une marge de progression à exploiter dans la communication.

III. Partie 3 – Connaissances sur le Beyfortus

Question 13 et 14 :

Les deux questions à choix multiples suivantes portaient sur la saisonnalité de la bronchiolite et le moment adéquat pour injecter le Beyfortus.

Les deux questions posées étaient les suivantes :

- « Quelles sont les saisons à risque de contracter une bronchiolite ? »
- « Un traitement préventif existe depuis cette année, savez-vous à quel moment on peut le donner ? »

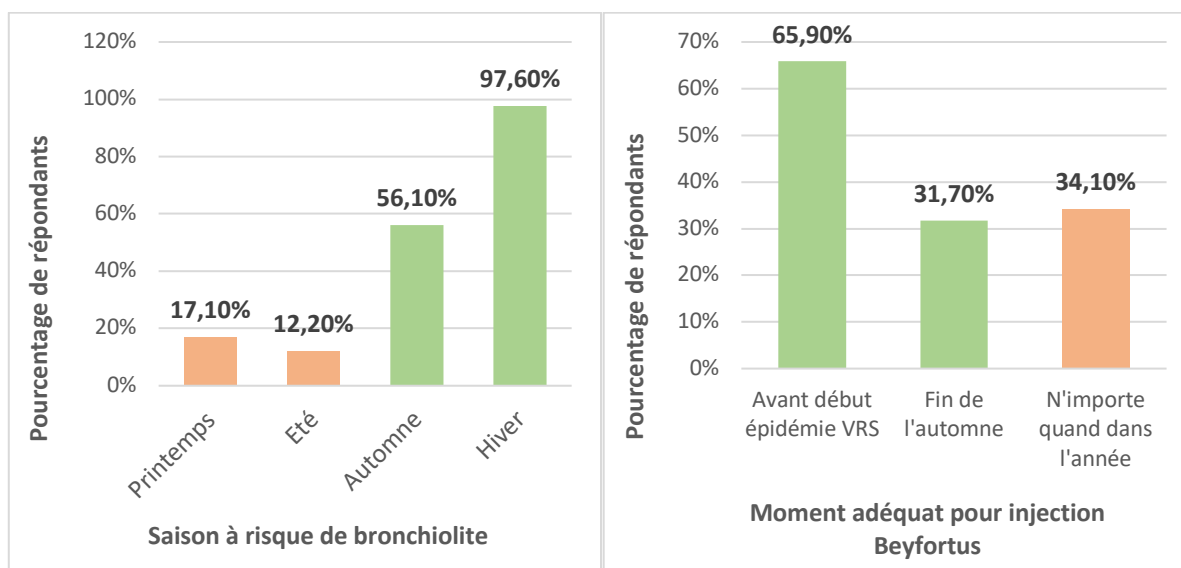


Figure 18 - Proportion de répondants sur : 1 - Les saisons à risque de contracter une bronchiolite 2 - Le moment adéquat pour l'injection de Beyfortus

Ici, nous faisons un focus sur les périodes les plus à risque que l'enfant contracte une bronchiolite. Les répondants sont alertes quand au fait que le virus circule en automne et en hiver.

Par contre il y a un décalage entre le pic épidémique réel qui est arrivé avant l'hiver, fin novembre 2023 à la semaine 48 (8), et leur perception du pic qui est plutôt situé au milieu de l'hiver (janvier – février) pour 97,6% des répondants.

Sur le second graphique, on voit qu'ils font le lien entre la période de circulation du virus et le moment d'injection du Beyfortus qui doit se faire avant ou pendant l'épidémie. Ils sont 65,9% à se dire à juste titre que le meilleur moment pour réaliser l'injection est juste avant la période d'épidémie.

L'injection est possible pendant la période épidémique, bien que ce soit un peu tardif pour une protection optimale. Ils ne sont que 31,70% à considérer cette période comme « adéquate » pour immuniser contre le VRS. Il n'est pas possible de savoir si les 68,3% restant considéraient cette période comme « possible mais inadéquate » ou « impossible ».

Etonnament, ils sont 34,1% à penser qu'on peut l'injecter n'importe quand dans l'année, mais ce n'est pas en accord avec la durée de protection de l'anticorps.

Dans l'ensemble les répondants sont bien conscients du fait que la bronchiolite est une pathologie hivernale, et que c'est à ce moment qu'il faut protéger son enfant.

IV. Partie 4 – Perception vis-à-vis du Beyfortus et des vaccins

Questions 15, 16 et 17 :

Les trois questions suivantes portaient sur le traitement en lui-même, avec une question un peu plus subjective pour en apprendre sur le ressenti des gens vis-à-vis des injections ou vaccins.

Les trois questions posées étaient les suivantes :

- « Quels sont les critères à remplir pour que mon enfant reçoive cette injection ? »
- « Pour vous, ce traitement préventif est-il un vaccin ? »
- « Auriez-vous des réticences à faire injecter à votre enfant ce traitement ? »

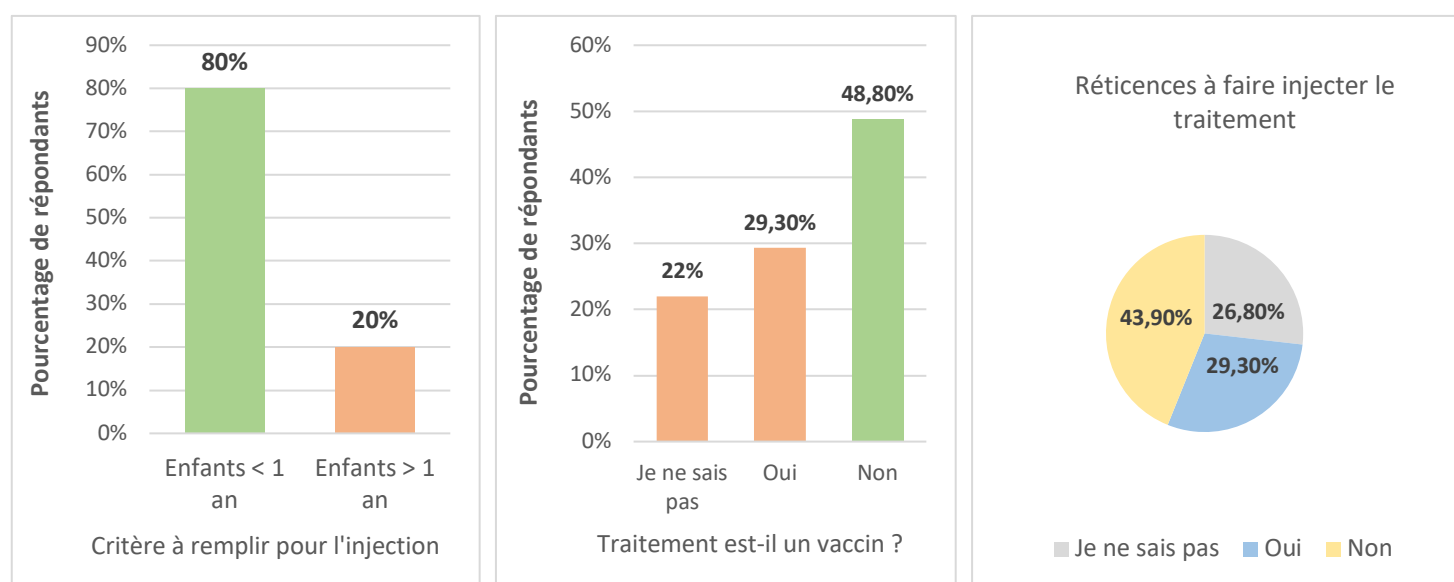


Figure 19 - Proportion de répondants sur : 1 - les critères à remplir pour recevoir l'injection 2 - Le traitement est-il un vaccin ou non ? 3 - Les réticences à faire injecter ce traitement

A la question 15, on faisait un focus sur l'âge de l'enfant pour qu'il puisse recevoir l'injection de Beyfortus. Cette question était en lien direct avec l'indication du traitement, à savoir *les enfants de moins de 1 an vivant leur première saison d'exposition au virus*. Ils sont 80% à avoir coché la bonne réponse.

20% d'entre eux pensent qu'on peut injecter le Beyfortus passé les 1 an du bébé, mais c'est déjà trop tard car la bronchiolite est particulièrement virulente chez les tout jeunes enfants, moment où leur système immunitaire est encore faible. D'où l'intérêt de l'indication du Beyfortus.

A la question 16, on s'intéressait au fait de savoir s'ils pensaient que le Beyfortus est un vaccin ou non, dans le but de poser la question suivante (17) pour connaître leur état de pensée par rapport aux vaccins.

- Ils sont 48,8% à savoir que le Beyfortus n'est pas un vaccin.
- 29,3% d'entre eux pense qu'il en est un.
- Les 22% restants ne se sont pas prononcés.

Ce résultat de 48,8% est assez élevé car, ne travaillant pas dans le milieu, il est difficile de faire la différence entre un vaccin et un anticorps.

Maintenant, on s'intéresse au fait de connaître leurs réticences ou non à faire injecter le Beyfortus à leur enfant.

- 43,9% d'entre eux le feraient injecter
- 29,3% d'entre eux ne voudraient pas le faire injecter
- 26,80% ne se prononcent pas.

Il serait intéressant de savoir pourquoi autant d'entre eux ne voudraient pas le faire injecter, ou ne savent pas s'ils le feraient. On peut supposer que :

- C'est peut-être corrélé avec les 29,3% (voir question 16) à penser que c'est un vaccin. En effet, la liste des vaccins du nourrisson est déjà assez longue, et le fait d'en rajouter un de plus les effraie. Surtout que ces pensées négatives envers les vaccins se sont renforcées depuis la crise du Covid, avec maintenant un vaccin annuel recommandé.
- Une petite partie des répondants est assez peu alerte quant aux chiffres annuels de la bronchiolite (voir questions 7, 8 et 9) et pense donc que l'injection de Beyfortus n'est pas forcément nécessaire pour leur enfant.

Question 18 (bonus) :

La dernière question était une question bonus, pour jauger l'état des connaissances des répondants par rapport à la notion d'anticorps.

La question posée était la suivante : « Pour vous, un anticorps c'est : »

Les deux réponses possibles :

- A : Anticorps = on injecte une partie du virus et le corps produit en réponse des molécules pour se défendre vis-à-vis de ce virus
- B : Anticorps = on injecte les molécules qui assurent elles-mêmes la défense de l'organisme

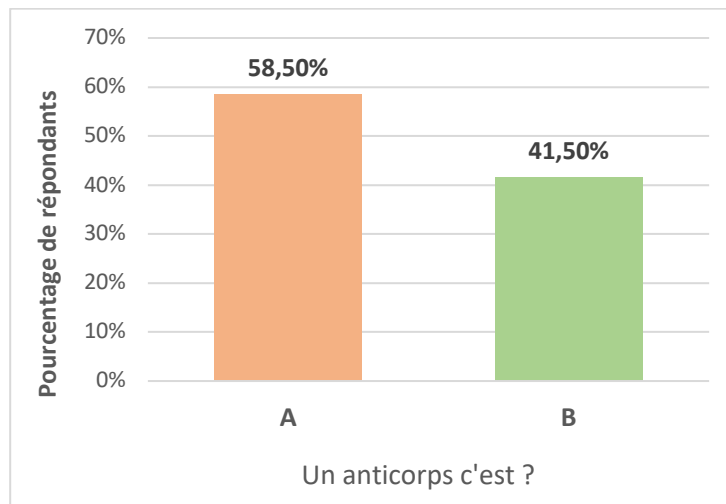


Figure 20 - Proportion de répondants à la définition d'un anticorps

Les questions étaient tournées dans le but qu'ils apprennent la définition d'un anticorps et qu'ils se rendent compte que l'autre réponse était en fait celle du vaccin.

Ils sont 41,5% à avoir coché la bonne réponse, ce qui est plutôt un bon pourcentage car à cette question bonus, on rentrait vraiment dans l'aspect scientifique, sur le mécanisme d'action du Beyfortus.

Je l'ai aussi posée pour comparer le taux de réponse avec celui des questions 16 et 17, pour jauger leurs réticences par rapport au fait qu'ils pensent que le Beyfortus est un vaccin ou non.

Statistiques :

Dans ce dernier graphique, on s'intéresse brièvement aux notes obtenues par les répondants.

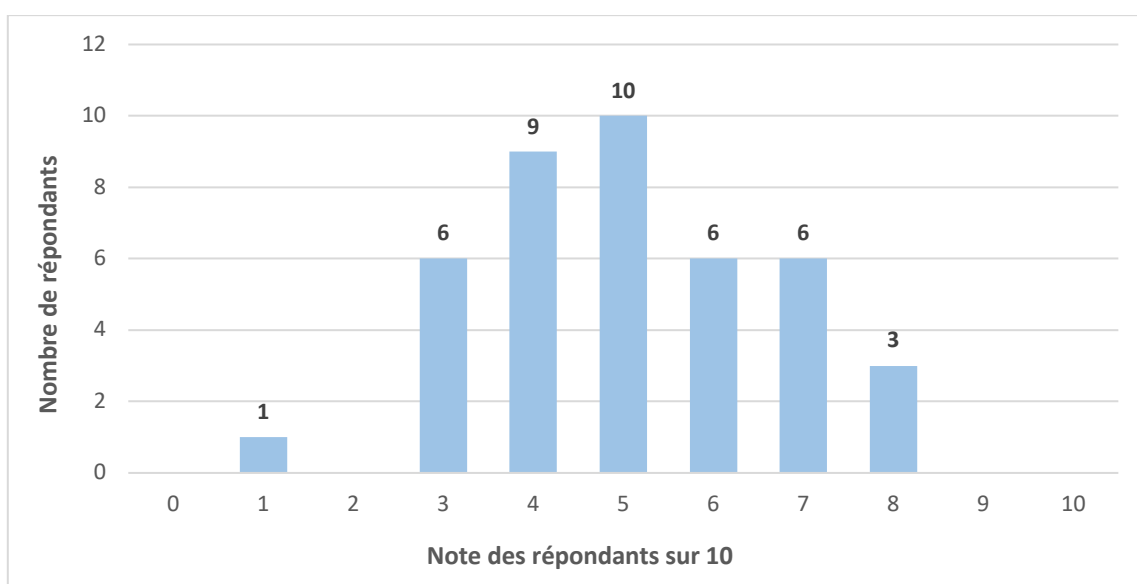


Figure 21 - Notes des 41 répondants au questionnaire sur 10

- La moyenne est de 5,05 / 10.
- La médiane se situe à 5.
- On retrouve une plage de réponses allant de 1 à 8 points.

On peut donc constater que les répondants ont plutôt bien répondu aux questions. Malgré une note de 1/10, la moyenne se situe à 5,05, ce qui est plutôt bien.

Les questions étaient pourtant assez précises, et nécessitaient un certain niveau de connaissances sur le sujet.

Les questions qui ont fréquemment généré des erreurs étaient les suivantes :

- « Avez-vous une idée du pourcentage de nourrissons de moins de 2 ans touchés chaque hiver en France ? »
- « Avez-vous une idée du pourcentage de nourrissons de moins de 1 an hospitalisés par an pour une bronchiolite sévère ? »
- « Un traitement préventif existe depuis cette année, savez-vous à quel moment on peut le donner ? »
- « Pour vous, est-ce que ce traitement préventif est un vaccin ? »
- « Question bonus : Pour vous, un anticorps c'est »

De ces questions, on en tire quelques points sur lesquels il faudrait insister pour la prochaine campagne d'immunisation, à savoir :

- L'épidémiologie, les chiffres de la bronchiolite.
- A quelle période de l'année peut-on injecter le Beyfortus.
- Insister sur le fait que le Beyfortus n'est pas un vaccin, point sur lequel il peut y avoir des réticences à le faire injecter.

QUESTIONNAIRE PHARMACIE

I. Partie 1 - Profil du répondant

Questions 1 et 2 :

Ces deux premières questions étaient posées pour établir le profil du répondant. Le but était de savoir à qui nous nous adressions en majorité à travers ce questionnaire.

Les deux questions posées étaient les suivantes :

- « Quelle est votre profession au sein de la pharmacie ? »
- « Depuis combien de temps travaillez-vous en pharmacie ? »

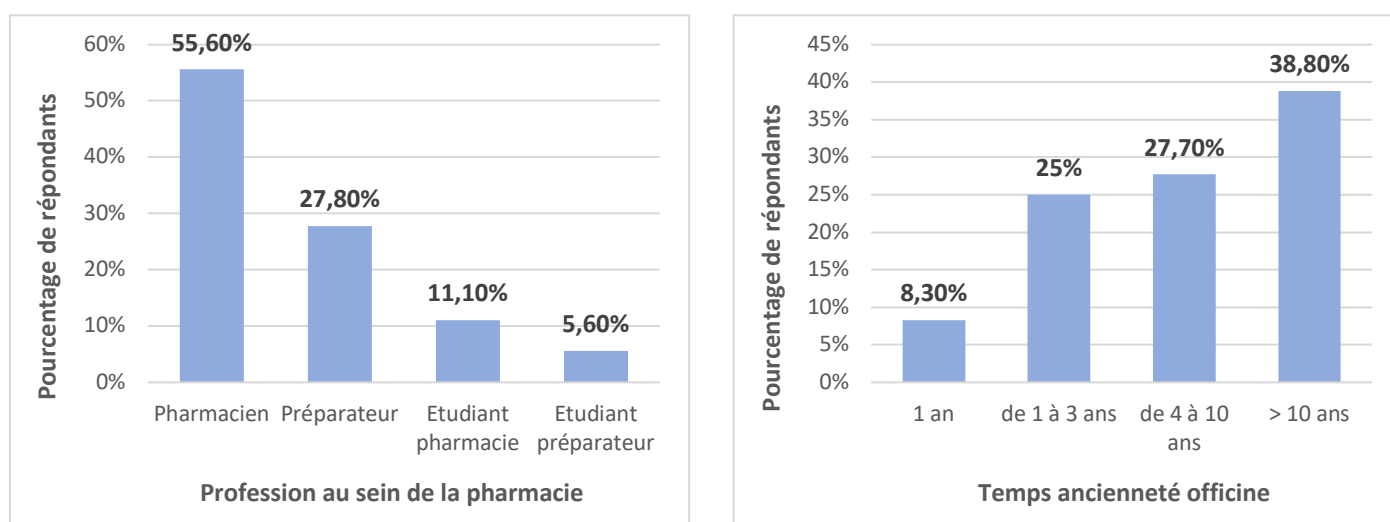


Figure 22 - Proportion de répondants par rapport à 1 - leur profession 2 - leur ancienneté en officine

On constate qu'une majorité des répondants étaient des pharmaciens ou étudiants pharmaciens (66,7%).

33,3% des répondants étaient préparateurs ou étudiants préparateurs.

Au niveau de l'ancienneté, la majeure partie (38,8%) des répondants étaient employés en pharmacie depuis plus de 10 ans. On a donc à faire à une population dans ce questionnaire plutôt expérimentée et ayant potentiellement fait face à des cas ou des questions par rapport à la bronchiolite.

27,7% des répondants étaient d'une ancienneté moyenne, entre 4 et 10 ans.

33,3% des répondants étaient des jeunes diplômés ou jeunes employés (d'une ancienneté de moins de 3 ans).

Cela ne pose pas de souci qu'on ait recueilli des réponses de jeunes employés car le Beyfortus est une molécule récente, sur le marché depuis seulement un peu plus d'un an et par conséquent, tous les répondants ont pu faire face à des questions au comptoir sur la molécule.

On peut penser que les plus expérimentés ont sûrement fait face à des cas de bronchiolite au cours de leur carrière.

Tandis que les moins expérimentés ont des connaissances sûrement plus à jour et plus récentes sur le virus.

Si l'on se fie aux pourcentages recueillis, le profil type du répondant était donc un pharmacien d'une ancienneté d'au moins 10 ans en pharmacie d'officine.

II. Partie 2 – Beyfortus au comptoir

Questions 3 et 4 :

Dans cette partie, on s'intéressait à savoir si les patients posaient régulièrement des questions sur le Beyfortus au comptoir, et si ce dernier était régulièrement délivré par les équipes officinales.

Les deux questions posées étaient les suivantes :

- « Avez-vous déjà délivré la spécialité Beyfortus au comptoir ? »
- « Êtes-vous régulièrement interrogé au comptoir sur la spécialité Beyfortus ? »

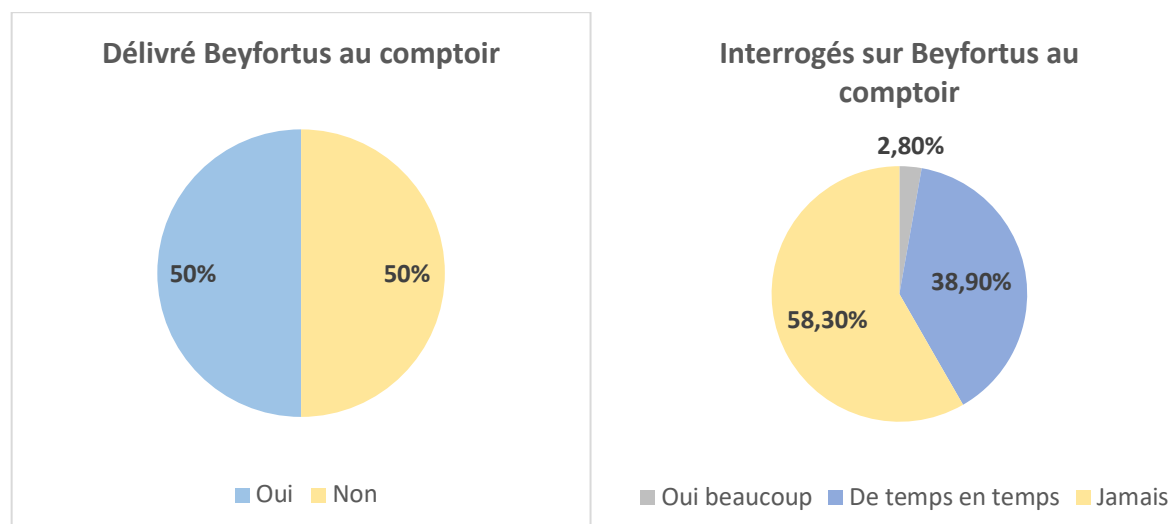


Figure 23 - Proportion de répondants sur 1- la délivrance de Beyfortus au comptoir 2 - les questions sur le Beyfortus des patients au comptoir

Dès un rapide coup d'œil au premier graphique, on remarque que Beyfortus n'a été délivré au comptoir que par la moitié des répondants.

Sur le deuxième graphique, on voit que plus de la moitié des répondants, soit 58,3% d'entre eux n'a jamais été interrogé au comptoir par les patients. 38,9% d'entre eux ne le sont que de temps en temps et 2,8% d'entre eux l'ont été régulièrement.

On voit donc à travers ces chiffres que le Beyfortus est un produit qui n'a été manipulé que par 50% des équipes officinales au comptoir. Le fait est que plus de la majorité des répondants n'ont jamais été interrogés par les patients sur la molécule.

Pour comprendre ces chiffres, il faut remonter à l'année dernière. Selon un courrier DGS urgent datant du 26 septembre 2023 (64), les maternités remontaient des taux d'adhésion des parents de 60 % à 80 % par rapport au Beyfortus. On peut donc penser que le travail de prévention et d'explication du traitement était effectué en amont de l'officine, par les médecins, sage-femmes et infirmières de la maternité.

Selon ce même communiqué de la DGS (64), on a appris que les commandes de Beyfortus 50mg en ville étaient suspendues au profit des maternités.

Et selon un autre courrier de la DGS datant du 29 septembre 2023 (65), les commandes de Beyfortus 100mg en ville furent à leur tour interrompues.

Si l'on reprend la date du début de la campagne d'immunisation, à savoir le 15 septembre 2023, cela n'a laissé que très peu de temps aux officines pour passer commande et délivrer des boîtes de Beyfortus au comptoir, d'où un taux plutôt faible de délivrance et de questions posées par les patients.

III. Partie 3 – Connaissances sur le Beyfortus

Questions 5, 6 et 7 :

Les trois questions suivantes portaient sur les connaissances basiques sur le Beyfortus.

Les trois questions posées étaient les suivantes :

- « Connaissez-vous le nom de la molécule du Beyfortus ? »
- « L'indication de ce dernier étant la prévention des infections respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et nourrissons au cours de leur 1^{ère} saison d'exposition au VRS.
Savez-vous quels dosages existent pour cette spécialité ? »
- « Savez-vous sur quoi est basée cette différence de dosage ? »

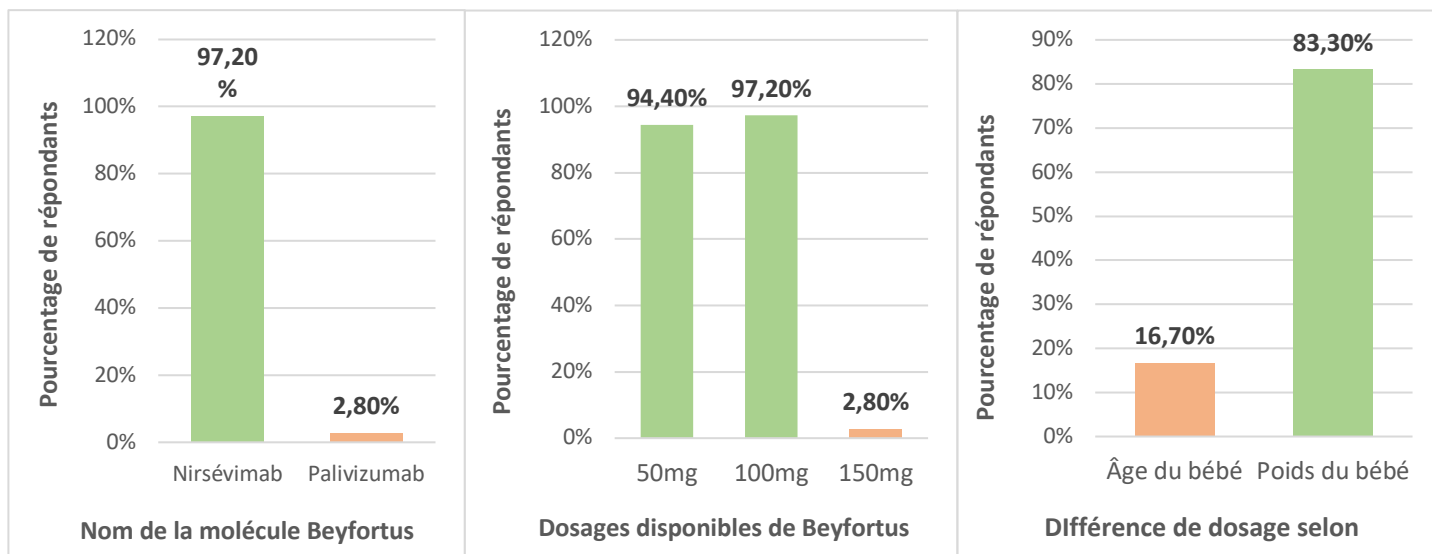


Figure 24 - Proportion de répondants sur : 1 - le nom de la molécule du Beyfortus 2 - les dosages disponibles 3 - la différence entre les dosages

Les questions 5 et 6 étaient assez simples. La quasi-totalité des répondants a répondu juste aux deux questions. Ils connaissent donc le nom de la molécule du Beyfortus ainsi que les deux dosages disponibles, à savoir le 50 et le 100mg.

De ces deux questions en découlait la 7^{ème}, question où l'on cherchait à savoir sur quoi était basée cette différence de dosage et ils sont 83,3% à avoir la bonne réponse.

Le 50mg est effectivement indiqué pour les enfants pesant moins de 5 kg.

Le 100mg lui est indiqué pour les enfants pesant plus de 5 kg.

Les répondants ont bien répondu dans l'ensemble à ces trois premières questions.

Questions 8 et 9 :

Ici, on rentre un peu plus dans les détails techniques du Beyfortus, à savoir les effets indésirables du produit et son temps de conservation en dehors du réfrigérateur.

Les deux questions sont les suivantes :

- « Quels sont les effets indésirables possibles du produit ? »
- « Combien de temps le Beyfortus peut-il être conservé à température ambiante (20 à 25°C) ? »

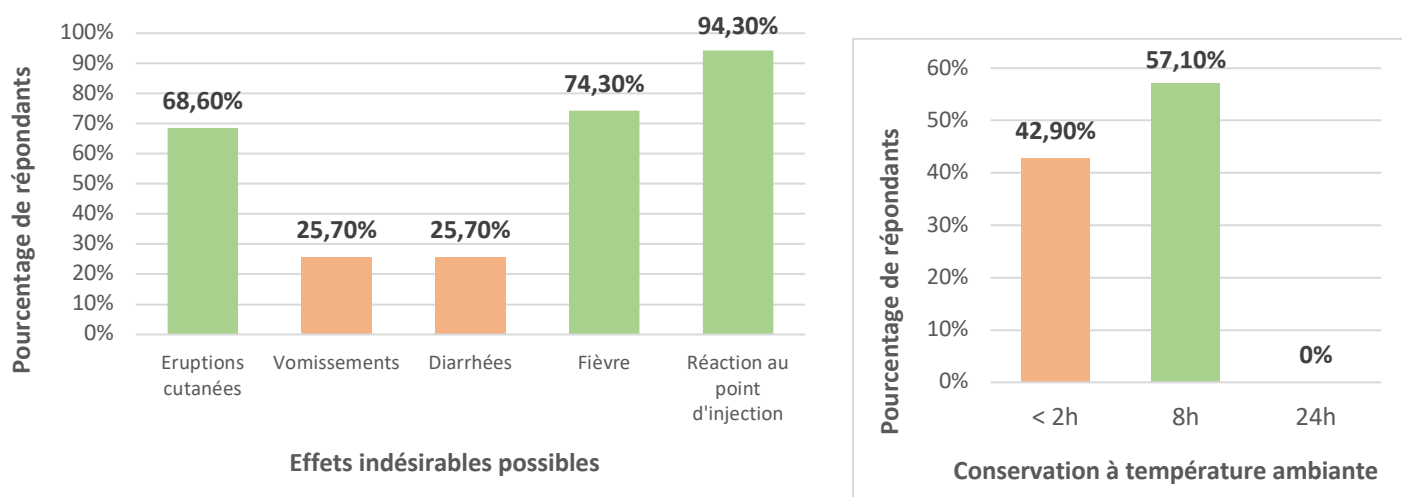


Figure 25 - Proportion de répondants par rapport : 1 - aux effets indésirables du produit 2 - la durée de conservation à température ambiante

Au niveau des effets indésirables, les répondants ont assez bien répondu à la question.

En effet, ils semblent plutôt alertes quant aux effets indésirables qu'on retrouve dans la quasi-totalité des formes injectables, à savoir une réaction au point d'injection et de la fièvre après injection.

Il ne faut pas négliger non plus la possibilité d'éruption cutanée avec le Beyfortus.

Cependant, tous ces effets indésirables demeurent peu fréquents. (2)

Une faible proportion d'entre eux ont cité des effets indésirables qui ne sont pas décrits pour le Beyfortus (25,7% d'entre eux pour les diarrhées et vomissements).

Par rapport à la conservation du Beyfortus à température ambiante, ils sont une majorité (57,1%) à avoir coché la bonne réponse. Il est effectivement possible de le conserver 8h à température ambiante (2), ce qui permet de le transporter d'un point A à un point B sans se soucier de sa stabilité. Aucun n'a répondu 24h et c'est tant mieux car le produit perdrait de sa stabilité.

Les 42,9% à avoir répondu moins de 2h se sont sûrement basés sur la délivrance des vaccins au comptoir, car en général on donne une pochette froide pour protéger le vaccin, bien qu'ils puissent pour la majorité d'entre eux rester plus de 2h en dehors du réfrigérateur.

Questions 10 et 11 :

On s'intéresse maintenant à travers ces deux questions à la période de circulation du VRS et au moment optimum recommandé pour injecter le Beyfortus.

Les deux questions posées sont les suivantes :

- « La campagne d'immunisation contre le VRS est basée sur la période de circulation de ce pathogène, qui s'étend de : »
- « Durant la campagne d'immunisation, l'injection de nirsévimab est recommandée : »

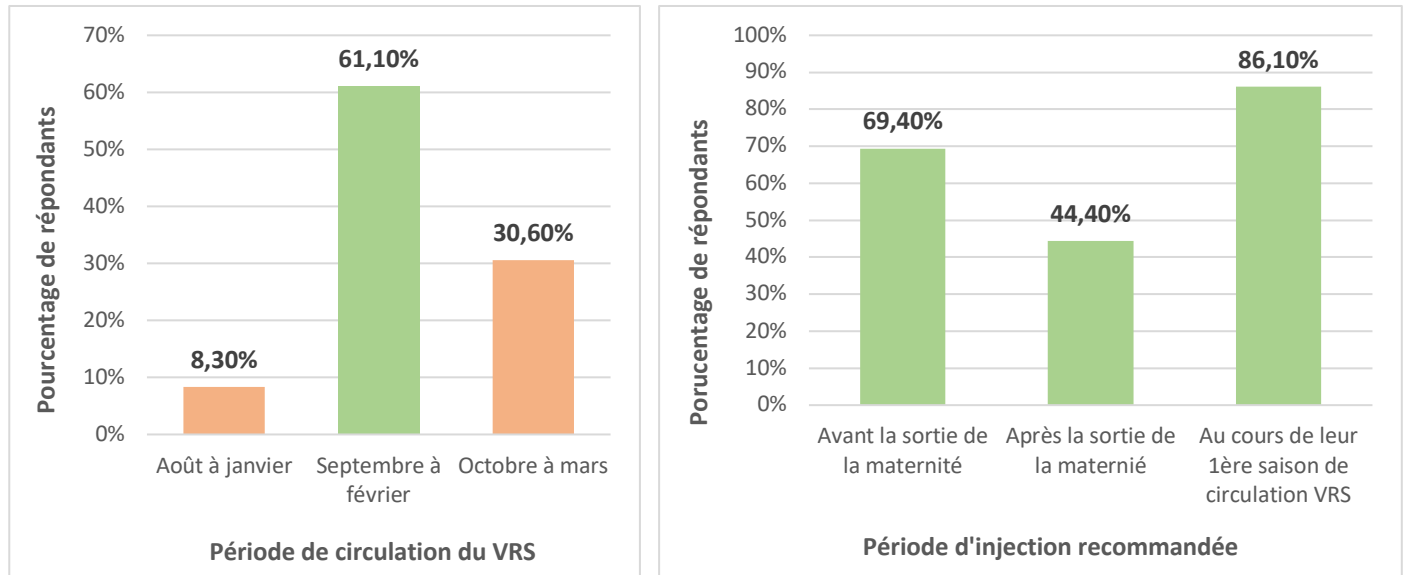


Figure 26 - Pourcentage de répondants par rapport : 1 - la période de circulation du VRS 2 - la période d'injection recommandée

La période de circulation majoritaire du VRS s'étend en effet de septembre à février (8). La campagne d'immunisation contre le virus est calquée sur cette période de circulation. Ils sont donc 61,1% à avoir coché la bonne réponse.

8,30% des répondants voient l'épidémie un peu tôt.

30,6% des répondants la voient un peu tard.

La question était assez précise car un seul mois différait entre chaque réponse et ils ont globalement bien répondu. Même les personnes qui n'ont pas coché la bonne réponse ont quand même choisi une période qui correspond en grande partie à la période de circulation VRS.

La question 11 était à choix multiples et portait sur la période d'injection recommandée. Toutes les réponses étaient bonnes.

La première remarque à faire est le 86,1% de réponse à « au cours de leur 1^{ère} circulation » qui est tout simplement repris de l'indication du traitement. Ils maîtrisent donc bien ce point.

Selon un courrier de la HAS en collaboration avec le Collège de médecine générale et de pédiatrie (51), il nous est dit que Beyfortus devait être injecté avant la sortie de la

maternité pour tous les nouveau-nés à compter du 15 septembre 2023. C'est logique car ils naissent pile au moment de la saison de circulation.

Dans ce même courrier (51), il nous est dit que le nirsévimab devait être administré prioritairement avant le début de l'épidémie pour les nouveau-nés et nourrissons nés depuis le 6 février 2023 car considérés comme non exposés au VRS lors de la saison épidémique précédente. Cette notion renvoie à tous les nourrissons qui sont sortis de la maternité, et nés à une période où le Beyfortus n'était pas encore sur le marché.

Ils sont 69,4 et 44,4% à avoir coché ces deux autres bonnes réponses qui étaient un peu plus subtiles car elles renvoient à la notion de période de circulation par rapport à la naissance de l'enfant.

On voit néanmoins qu'ils négligent un peu l'injection en sortie de maternité, ce qui peut être corrélé avec le faible pourcentage de délivrance au comptoir du Beyfortus (50%) vu à la question 3. Pour la prochaine campagne d'immunisation, il faudrait s'assurer que les pharmaciens maîtrisent ce point car effectivement, on peut injecter le Beyfortus après la sortie de la maternité.

Questions 12, 13, 14 :

Dans les trois questions qui suivent, on s'intéresse à l'immunité apportée par le Beyfortus.

Les trois questions posées étaient les suivantes :

- « Savez-vous combien de temps le nourrisson est-il protégé après une injection de Beyfortus ? »
- « Est-il possible qu'un bébé puisse recevoir une 2ème injection de Beyfortus l'année suivante ? »
- « Le pic d'activité (concentration maximale en anticorps) est atteint au bout de : »

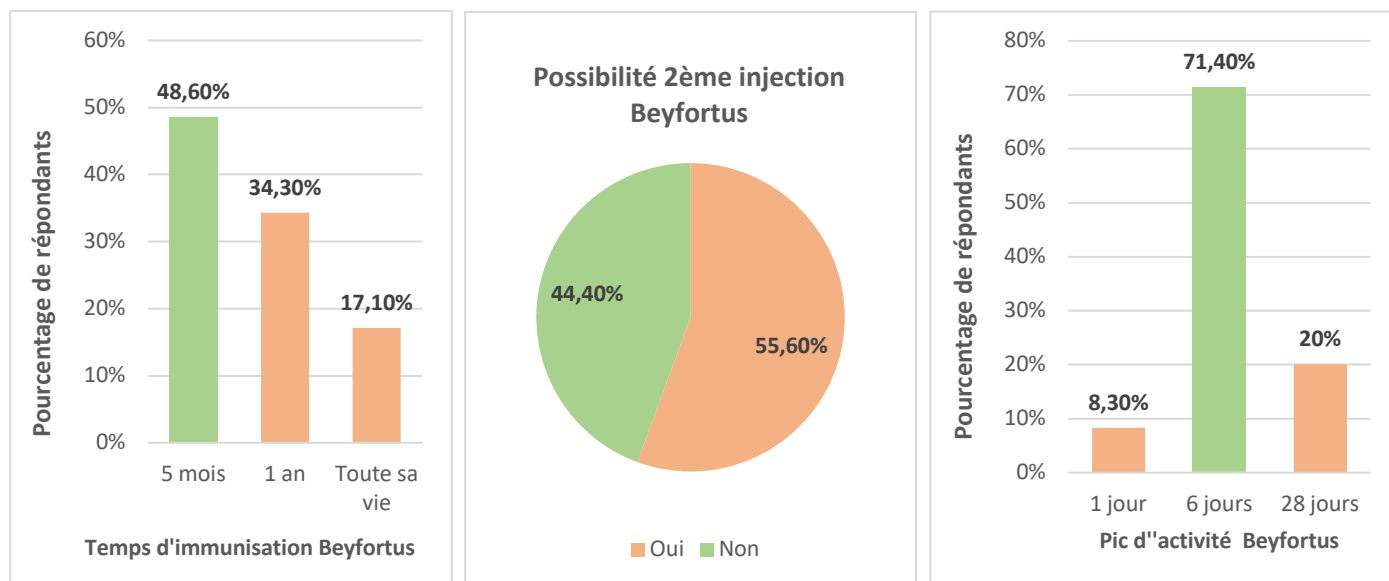


Figure 27 - Pourcentage de répondants par rapport : 1 - le temps d'immunisation du Beyfortus 2 - la possibilité de recevoir une 2ème injection 3 - le pic d'activité de la molécule

La molécule confère une immunité passive pendant 5 mois après l'injection (51). Ils sont 48,6% à avoir coché la bonne réponse.

L'immunité que confère le Beyfortus est passive et à court terme (5 mois) car on apporte à l'hôte receveur des anticorps produits en amont, ce n'est en aucun cas l'enfant qui va produire ses propres anticorps comme cela pourrait être le cas dans l'immunité active, comme la vaccination.

34,30% ont répondu 1 an et 17,1% pensent que l'immunisation via le Beyfortus dure toute la vie. Il est important de rappeler que ce n'est pas le cas et c'est pour cette unique raison que nous n'immunisons qu'à partir de septembre pour couvrir toute la période de circulation virale.

Concernant la possibilité d'une 2ème injection l'année suivante, il ne sont que 44,4% à savoir qu'on ne peut pas le réinjecter. C'est une des rares réponses où ils sont un peu moins de la moitié à avoir répondu juste. Ce pourcentage peut s'expliquer par le fait que très peu de documents mentionnent le fait qu'une seule injection de Beyfortus doit être réalisée.

Il n'est effectivement indiqué aux nourrissons que dans leur première année d'exposition au virus (2).

Dans les documents de Santé Publique France (7), on retrouve partout que « 30% des nourrissons de moins de 2 ans sont touchés chaque année par la bronchiolite en France ». Ils peuvent alors penser que le Beyfortus peut être administrer avant les 1 ans, puis avant les 2 ans.

A ce jour, il n'y a pas encore d'étude réalisée quant à l'efficacité d'une 2ème injection de beyfortus l'année suivante.

Le prix (69) de la molécule n'est pas négligeable non plus, il est de 401,80€ TTC ce qui peut justifier la seule injection, surtout si aucune étude n'a été établie quant à l'efficacité d'une seconde injection.

Quant au pic d'activité de la molécule, ils ont bien répondu à cette question puisqu'ils sont 71,4% à avoir coché la bonne réponse, à savoir un pic d'activité atteint au bout de 6 jours (2,51). Il est important d'avoir en tête cette notion car il ne faut pas s'attendre à ce que l'enfant soit protégé dès le lendemain.

20% d'entre eux pensent que le pic d'activité serait atteint au bout de 28 jours.

Questions 15 et 16 :

Les deux questions suivantes étaient orientées comptoir, on cherchait à savoir si les pharmaciens pourraient bien répondre aux questions des parents par rapports à l'injection en elle-même.

Les deux questions posées étaient les suivantes :

- « Est-ce qu'un pharmacien peut réaliser l'injection ? »
- « Est-ce que beyfortus peut être injecté le même jour que d'autres vaccins (ex : DTP) »

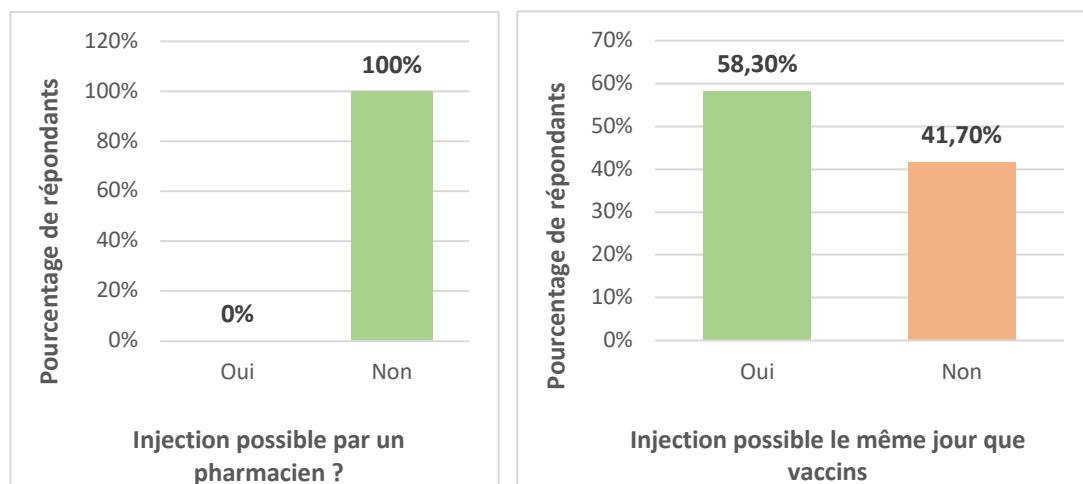


Figure 28 - Pourcentage de répondants par rapport à 1 - l'injection est-elle réalisable par le pharmacien ? 2 - l'injection possible le même jour que d'autres vaccins ?

A la première question, ils sont 100% à savoir que seuls les vaccins sont réalisables par le pharmacien. La question était intéressante pour leur faire remarquer que le Beyfortus n'en est pas un.

Par contre, ils ne sont que 58,3% à savoir qu'on peut l'injecter le même jour que d'autres vaccins du nouveau-né (ex : en même temps qu'un DTP).

Il est effectivement possible, et c'était précisé dans la réponse « Oui », d'injecter le Beyfortus en même temps que d'autres vaccins à condition de l'administrer dans un autre site d'injection que celui du vaccin. (51)

Le Beyfortus est un anticorps spécifique du VRS, et aucune interaction médicamenteuse ne peut avoir lieu avec les autres vaccins.

IV. Partie 4 – Connaissances sur la bronchiolite, le virus et son mode de transmission

Questions 17 et 18 :

Sur les 2 questions à choix multiples suivantes, sont représentées les réponses par rapport au mode de transmission du virus, et celles par rapport aux gestes barrière à adopter avec son enfant, tirés de l'affiche de Santé Publique France (68) parue le 15 septembre 2023.

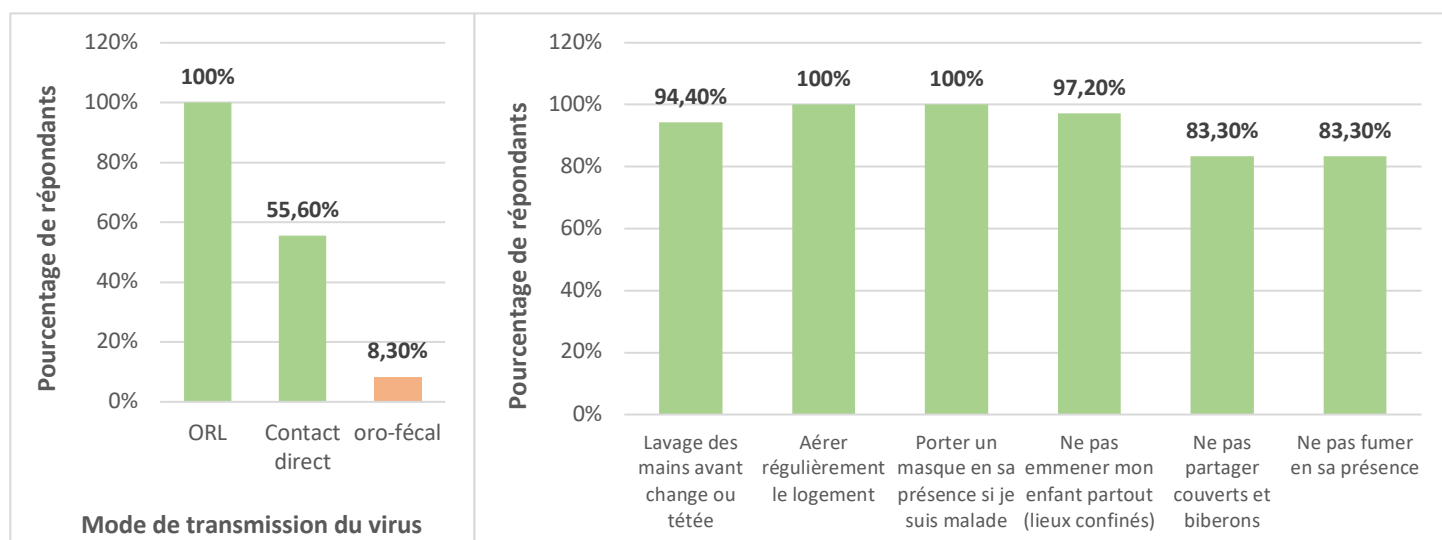


Figure 29 - Pourcentage de répondants par rapport à 1 - le mode de transmission du virus 2 - les gestes barrière

Les chiffres à repérer par rapport au mode de transmission du virus :

- Ils sont 100% à savoir que le mode de transmission principal du VRS s'effectue par voie aérienne, via la sphère ORL.
- Ils négligent cependant un peu le mode de transmission par contact direct (ex : les baisers) car ils ne sont que 55,6% à avoir coché cette réponse. Une autre catégorie sera probablement sous-estimée, celle des contacts indirects (la transmission par les objets souillés, les couverts, biberons, etc...) et on voit effectivement qu'ils ne sont que 83,3% à avoir coché cette réponse.
- Ils savent pour la quasi-totalité que le mode de transmission oro-fécal, comme la gastro-entérite n'est pas un des modes de transmission du VRS.

Ces chiffres sont à corrélés avec ceux des gestes barrière car ils représentent bien les gestes à éviter par rapport au mode de transmission du virus.

Un autre point à remarquer est la quasi similarité des réponses entre les deux questionnaires (patient et pharmacien). Les pourcentages obtenus sont vraiment très proches, on peut donc penser que la diffusion des informations par rapport à la bronchiolite est plutôt bien réalisée, car les patients ont les mêmes taux de réponses que les professionnels de santé.

Questions 19 et 20 :

Ces deux dernières questions étaient plus axées sur la bronchiolite en elle-même, les signes évocateurs de la maladie avec les traitements proposés. Nous allons voir que les traitements reposent majoritairement sur des traitements symptomatiques et que peu de molécules sont recommandées.

Les deux questions posées étaient les suivantes :

- « Quels sont les signes cliniques à repérer devant une bronchiolite au comptoir ? »
- « Quels sont les principaux traitements recommandés contre la bronchiolite ? »

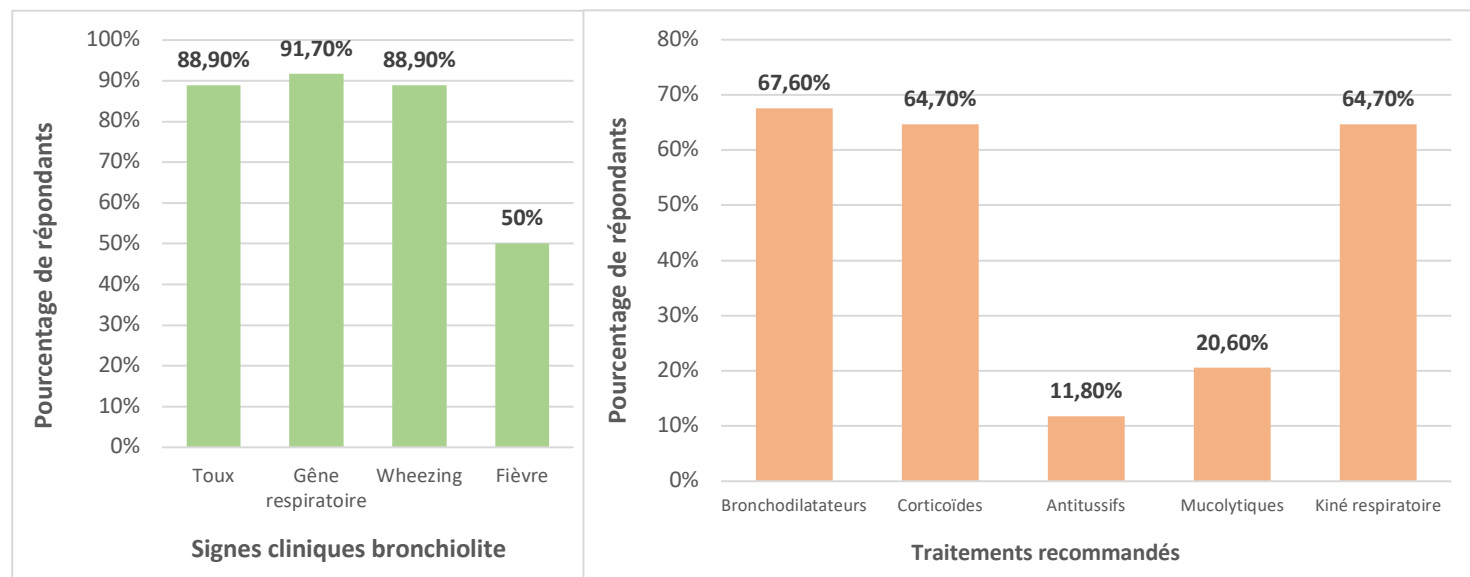


Figure 30 - Pourcentage de répondants par rapport à 1 - les signes cliniques de la bronchiolite
2 - les traitements recommandés contre la bronchiolite

Les premiers chiffres à repérer sur le graphique des signes cliniques sont les taux de réponses proches de 100% par rapport à la toux, la gêne respiratoire et le wheezing. Les répondants ont un peu négligé la fièvre, mais ce n'est pas totalement faux car on sait que la bronchiolite débute par une infection peu fébrile (70).

Aucun des traitements médicamenteux cité à la question suivante n'était recommandé, si on se base sur les recommandations de 2019 (10).

C'est cette question qui a généré le plus d'erreurs, notamment par rapport aux bronchodilatateurs et corticoïdes. Ces deux classes de médicaments ne sont en effet recommandés qu'au stade d'asthme, pas avant quand on parle encore de bronchiolite. Ils ont cependant peu répondu les antitussifs et mucolytiques, et c'est bien car ces deux classes de médicament sont contre-indiquées dans la bronchiolite.

La kiné respiratoire n'est pas non plus indiquée dans la prise en charge de bronchiolite.

Statistiques

Comme dans le questionnaire patient, on va enfin s'intéresser aux notes obtenues par les répondants.

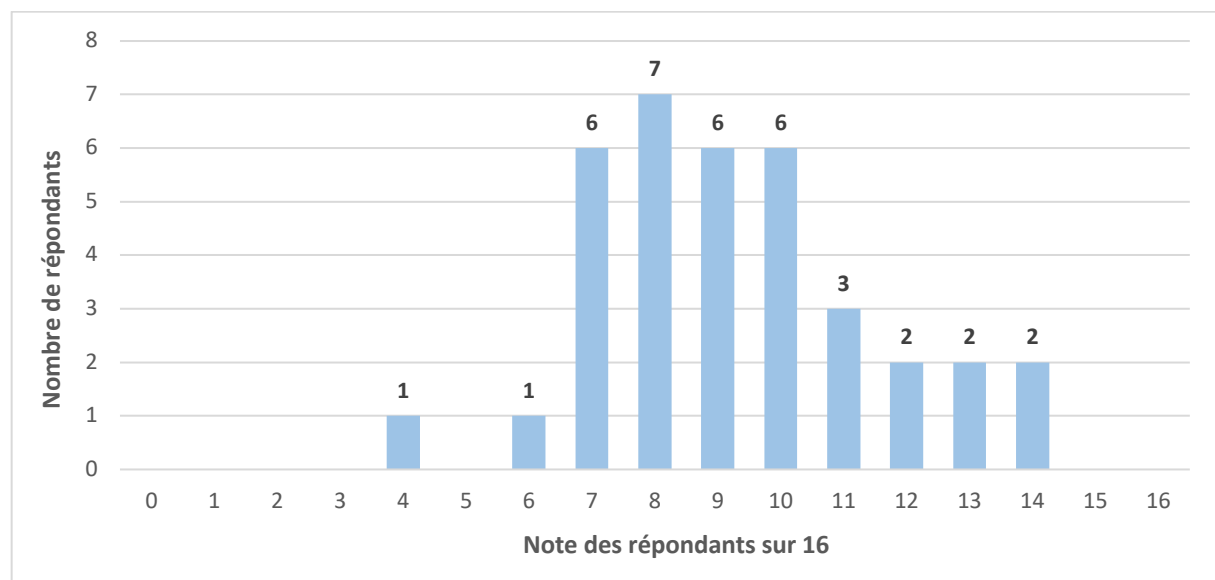


Figure 31 - Notes des 36 répondants au questionnaire sur 16

- La moyenne est de 5,78 / 10.
- La médiane se situe à 9.
- On retrouve une plage de réponses allant de 4 à 14 points.

Par rapport au questionnaire patient, la moyenne est légèrement supérieure (elle était de 5,05), malgré la note de 4/16 qui doit la faire baisser légèrement. Les notes sont un peu mieux qu'au précédent questionnaire car les répondants sont ici des professionnels de santé, mais par conséquent les questions étaient plus ciblées et plus précises.

Les questions qui ont fréquemment généré des erreurs étaient les suivantes :

- « Combien de temps le Beyfortus peut-il être conservé à température ambiante (20 à 25°C) ? »
- « La campagne d'immunisation contre le VRS est basée sur la période de circulation de ce pathogène, qui s'étend de : »
- « Savez-vous combien de temps le nourrisson est-il protégé après une injection de Beyfortus ? »
- « Est-il possible qu'un bébé puisse recevoir une 2ème injection de Beyfortus l'année suivante ? »
- « Quels sont les principaux traitements recommandés contre la bronchiolite ? »

De ces questions, on en tire quelques points sur lesquels il faudrait insister pour la prochaine campagne d'immunisation, à savoir :

- Les aspects techniques, le RCP du produit, son indication.
- La période précise de circulation du virus, et donc la période d'immunisation calquée sur ces dates.
- La bronchiolite et ses traitements.

CONCLUSION

La bronchiolite est un sujet d'actualité. C'est une maladie qui ne touche pas moins de 480 000 nourrissons chaque année en France, et représente une des principales causes d'hospitalisation à cet âge. Elle se révèle donc être un enjeu majeur de santé publique car elle peut entraîner une saturation des services aux urgences, période durant laquelle circulent les autres virus et leurs pathologies hivernales associées.

Elle représente aussi une crainte pour les parents car voir son enfant en service de réanimation avec des symptômes de détresse respiratoire peut être vécu comme un traumatisme.

Avant l'hiver 2023-2024, la prévention de la bronchiolite du nourrisson reposait principalement sur des mesures d'hygiène, rappelées chaque année aux parents à travers des campagnes de communication. Bien qu'indispensables pour limiter la circulation du virus et de cas graves, ces mesures ne permettaient pas une prévention optimale de l'infection. La problématique pour le gouvernement était d'améliorer la prévention de la bronchiolite. Il a donc fallu développer un anticorps monoclonal, le nirsévimab (Beyfortus) comme moyen de prévention vis-à-vis de la bronchiolite.

Cette molécule est arrivée sur le marché il y a peu de temps, en octobre 2022 en France, sur un marché où seulement une autre molécule de la même classe était disponible, le palivizumab (Synagis), qui lui possédait quasiment les mêmes indications mais pour les nouveau-nés présentant des facteurs de risques pulmonaires ou cardiovasculaires.

Les autorités ont dû, via des études médico-économiques, calculer que le coût de revient d'une dose pour chaque nourrisson devait être inférieur au coût des hospitalisations pour bronchiolite.

Nous avons vu au travers l'étude des essais cliniques que le nirsévimab est une molécule qui fonctionne bien en terme de protection vis-à-vis des infections des voies respiratoires inférieures. Son taux d'efficacité était généralement compris entre 70 et 80% dans la quasi-totalité des essais cliniques selon les variables mesurées.

Plus récemment, deux études françaises en vie réelle (60) ont montré une baisse significative du nombre de nourrissons hospitalisés et une efficacité du traitement estimée entre 76 et 81% pour les nourrissons admis en réanimation. Elles prouvent aussi que 5 800 hospitalisations pour bronchiolite auraient été évitées grâce au Beyfortus.

Le nirsévimab (Beyfortus) est donc une molécule qui a montré son efficacité en terme de prévention, et elle est très prescrite. En effet, entre le 11 septembre 2023 et le 30 avril 2024, 244 495 doses de Beyfortus ont été délivrées en maternité et en ville (71)

pour 678 000 naissances en France en 2023 (72). Il faut aussi noter que le laboratoire Sanofi prévoit 600 000 doses pour la campagne 2024-2025.

Il m'a donc paru intéressant de savoir quels étaient les ressentis, les connaissances des patients et des pharmaciens vis-à-vis de ce nouveau traitement au travers la diffusion de deux questionnaires.

L'analyse des réponses aura révélé certains points sur lesquels les autorités de santé peuvent s'appuyer pour les campagnes prochaines, tels que des questions sur le produit en lui-même, la saisonnalité et l'épidémiologie de la bronchiolite, ou le moment opportun pour réaliser l'injection par rapport à son temps de protection.

Le nirsévimab (Beyfortus) n'a donc été administré que sur une année. Pourtant, depuis son lancement, un autre moyen de prévention est arrivé sur le marché en août 2024, le vaccin pour les femmes enceintes Abrysvo. On voit donc bien que la bronchiolite est un sujet qui est au cœur des préoccupations des autorités sanitaires, et que la France investit énormément dans la recherche sur cette pathologie. Qui sait quelle autre molécule verra le jour en 2025 ?

Il est probablement nécessaire de renforcer la diffusion de l'information sur les différentes stratégies de prévention, tant pour les professionnels de santé que pour les patients, afin que les options disponibles soient les plus efficaces possibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bronchiolite : bilan de la surveillance hivernale 2022-2023 | Santé publique France [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/bronchiolite-bilan-de-la-surveillance-hivernale-2022-2023>
2. anx_161202_fr.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231201161202/anx_161202_fr.pdf
3. conferen_consensus_ANAES.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: http://aquirespi.fr/_pages/bronchiolite/doc/conferen_consensus_ANAES.pdf?PHPSESSID=haovvvdahoshfd791lr227ntb5
4. hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf
5. Justice NA, Le JK. Bronchiolitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441959/>
6. Erickson EN, Bhakta RT, Mendez MD. Pediatric Bronchiolitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519506/>
7. Bronchiolite [Internet]. [cité 1 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite>
8. SPF. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2023-2024. [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19-.bilan-de-la-saison-2023-2024>
9. Verstraete M, Cros P, Gouin M, Oillic H, Bihouée T, Denoual H, et al. Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson de moins de 1 an : actualisation et consensus médical au sein des hôpitaux universitaires du Grand Ouest (HUGO). Arch Pédiatrie. janv 2014;21(1):53-62.
10. hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf [Internet]. [cité 25 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf
11. Comment pratiquer un lavage de nez chez un enfant ? [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/soins/pratiquer-lavage-nez-enfant>
12. Morris JA, Blount RE, Savage RE. Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. Proc Soc Exp Biol Med. 1 juill 1956;92(3):544-9.
13. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus

related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg.* nov 1957;66(3):291-300.

14. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci.* 27 sept 2021;17(14):4073-91.

15. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(3):331-79.

16. BSIP : agence photo scientifique et médicale : virus respiratoire syncytial Type de média : Photo [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.bsip.com/?idPageWeb=95>

17. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev.* janv 2017;30(1):277-319.

18. Freymuth F. Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : clinique. *EMC - Pédiatrie.* févr 2004;1(1):18-27.

19. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet Lond Engl.* 2 sept 2017;390(10098):946-58.

20. Ciarlito C, Vittucci AC, Antilici L, Concato C, Di Camillo C, Zangari P, et al. Respiratory Syncytial Virus A and B: three bronchiolitis seasons in a third level hospital in Italy. *Ital J Pediatr.* 28 août 2019;45:115.

21. Walsh EE, Hall CB. Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Mand Douglas Bennetts Princ Pract Infect Dis.* 2015;1948-1960.e3.

22. Collins PL, Melero JA. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: still crazy after all these years. *Virus Res.* déc 2011;162(1-2):80-99.

23. Tognarelli EI, Bueno SM, González PA. Immune-Modulation by the Human Respiratory Syncytial Virus: Focus on Dendritic Cells. *Front Immunol.* 15 avr 2019;10:810.

24. Anderson LJ. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Semin Immunol.* avr 2013;25(2):160-71.

25. Carter SD, Dent KC, Atkins E, Foster TL, Verow M, Gorny P, et al. Direct visualization of the small hydrophobic protein of human respiratory syncytial virus reveals the structural basis for membrane permeability. *Febs Lett.* 2 juill 2010;584(13-2):2786-90.

26. Teng MN, Collins PL. Identification of the Respiratory Syncytial Virus Proteins Required for Formation and Passage of Helper-Dependent Infectious Particles. *J Virol.* juill 1998;72(7):5707-16.

27. Castagné N, Barbier A, Bernard J, Rezaei H, Huet JC, Henry C, et al. Biochemical characterization of the respiratory syncytial virus P–P and P–N protein complexes and localization of the P protein oligomerization domain. *J Gen Virol.* 2004;85(6):1643-53.

28. Collins PL, Melero JA. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: still crazy after all these years. *Virus Res.* déc 2011;162(1-2):80-99.

29. Atreya PL, Peeples ME, Collins PL. The NS1 Protein of Human Respiratory

Syncytial Virus Is a Potent Inhibitor of Minigenome Transcription and RNA Replication. *J Virol.* févr 1998;72(2):1452-61.

30. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci.* 27 sept 2021;17(14):4073-91.

31. McLellan JS, Ray WC, Peeples ME. Structure and Function of RSV Surface Glycoproteins. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:83-104.

32. Vanover D, Smith DV, Blanchard EL, Alonas E, Kirschman JL, Lifland AW, et al. RSV glycoprotein and genomic RNA dynamics reveal filament assembly prior to the plasma membrane. *Nat Commun.* 22 sept 2017;8:667.

33. Weinstein RA, Hall CB. Nosocomial Respiratory Syncytial Virus Infections: The "Cold War" Has Not Ended. *Clin Infect Dis.* 1 août 2000;31(2):590-6.

34. Hall CB, Douglas RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* juill 1981;99(1):100-3.

35. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *Clin Microbiol Rev.* juill 2000;13(3):371-84.

36. v11_3_2004-09_Swissnoso_Bulletin_fr.pdf [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: https://www.swissnoso.ch/fileadmin/swissnoso/Dokumente/6_Publikationen/Bulletin_Artikel_F/v11_3_2004-09_Swissnoso_Bulletin_fr.pdf

37. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol.* 1 janv 2007;20(1):108-19.

38. Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. *Traité de virologie médicale.* Paris: Société Française de Microbiologie, Société Française de Virologie; 2019.

39. Reconnaître la bronchiolite [Internet]. [cité 25 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bronchiolite/reconnaitre-bronchiolite>

40. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *Clin Microbiol Rev.* juill 2000;13(3):371-84.

41. L'Assurance Maladie prend désormais en charge deux traitements préventifs contre la bronchiolite [Internet]. 2024 [cité 26 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/etablissement/actualites/l-assurance-maladie-prend-desormais-en-charge-deux-traitements-preventifs-contre-la-bronchiolite>

42. abrysvo-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_fr.pdf

43. Recrudescence de la coqueluche : encourager la vaccination, en particulier des femmes enceintes [Internet]. 2024 [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/recrudescence-de-la-coqueluche-encourager-la-vaccination-en-particulier-des-femmes-enceintes>

44. 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.* 19 avr 2023;388(16):1451-64.

45. ABRYSVO | MesVaccins [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/1047-abrysvo>

46. BEYFORTUS 50 mg - Nos vaccins - Sanofi Pasteur Europe [Internet]. [cité 6 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.sanofipasteureurope.com/fr/nos-produits/beyfortus-50mg>
47. Keam SJ. Nirsevimab: First Approval. *Drugs*. 1 févr 2023;83(2):181-7.
48. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med* [Internet]. 3 mai 2017 [cité 28 mars 2024]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaj1928>
49. Beyfortus (Nirsevimab) 5 pack of 50 mg (or .5mL) prefilled syringes | Vaccines & biologics | Product Catalog | Vaxserve US Site [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.vaxserve.com/us/vax/en/USD/Product-Catalog/Vaccines-biologics/Beyfortus/p/863923>
50. Beyfortus (Nirsevimab) 5 pack of 100 mg (or 1.0mL) prefilled syringes | Vaccines & biologics | Product Catalog | Vaxserve US Site [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.vaxserve.com/us/vax/en/USD/Product-Catalog/Vaccines-biologics/Beyfortus/p/863933>
51. reponse_rapide__nirsevimab_beyfortus.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/reponse_rapide__nirsevimab_beyfortus.pdf
52. Turalde-Mapili MWR, Mapili JAL, Turalde CWR, Pagcatipunan MR. The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 4 avr 2023;11:1132740.
53. 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*. 30 juill 2020;383(5):415-25.
54. 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*. 3 mars 2022;386(9):837-46.
55. synagis-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf
56. AstraZeneca. A Phase 2/3 Randomized, Double-blind, Palivizumab-controlled Study to Evaluate the Safety of MEDI8897, a Monoclonal Antibody With an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children (MEDLEY) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 sept [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT03959488. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488>
57. 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*. 3 mars 2022;386(9):892-4.
58. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med*. 28 déc 2023;389(26):2425-35.
59. CT-20356_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20356.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT->

20356_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20356.pdf

60. CNOP [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Bronchiolite : deux études françaises démontrent l'efficacité du Beyfortus® dans la prévention des cas graves et la réduction des hospitalisations chez les nourrissons. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/bronchiolite-deux-etudes-francaises-demonstrent-l-efficacite-du-beyfortus-R-dans-la-prevention-des-cas-graves-et-la-reduction-des-hospitalisations>
61. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. août 2024;24(8):817-28.
62. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, López-Labrador FX, Mengual-Chuliá B, Fernández-García C, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Eurosurveillance* [Internet]. 8 févr 2024 [cité 7 mars 2024];29(6). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046>
63. Emery - 2016 - En vous remerciant vivement pour votre implication.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2023_12_beyfortus.pdf
64. dgs-urgent_-19_mise_a_disposition_beyfortus.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_-19_mise_a_disposition_beyfortus.pdf
65. dgs-urgent_no2023-20_-_suspension_des_prescriptions_en_100mg.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no2023-20_-_suspension_des_prescriptions_en_100mg.pdf
66. dgs-urgent_-19_mise_a_disposition_beyfortus.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_-19_mise_a_disposition_beyfortus.pdf
67. beyfortus-information-parents-230823.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/23/beyfortus-information-parents-230823.pdf>
68. DICOM_Raphaelle.B, DICOM_Raphaelle.B. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 4 déc 2023]. Contre la bronchiolite, un traitement préventif et des gestes simples. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/contre-la-bronchiolite-un-traitement-preventif-et-des-gestes-simples>
69. BEYFORTUS 50 mg - Nos vaccins - Sanofi Pasteur Europe [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://www.sanofipasteureurope.com/fr/nos-produits/beyfortus-50mg>
70. bronchio.pdf [Internet]. [cité 18 août 2024]. Disponible sur: <https://urgences-serveur.fr/IMG/pdf/bronchio.pdf>
71. ANSM [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Actualité - Prévention de la bronchiolite du nourrisson : les premières données de pharmacovigilance confirment le profil de

sécurité du nirsevimab (Beyfortus). Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/actualites/prevention-de-la-bronchiolite-du-nourrisson-les-premieres-donnees-de-pharmacovigilance-confirment-le-profil-de-securite-du-nirsevimab-beyfortus>

72. Naissances et taux de natalité | Insee [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381380>

TABLE DES ANNEXES

Annexe n°1 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du 1^{er} épisode de bronchiolite aiguë du nourrisson

Annexe n°2 : Fiche pratique sur la prise en charge en fonction de la gravité de la maladie

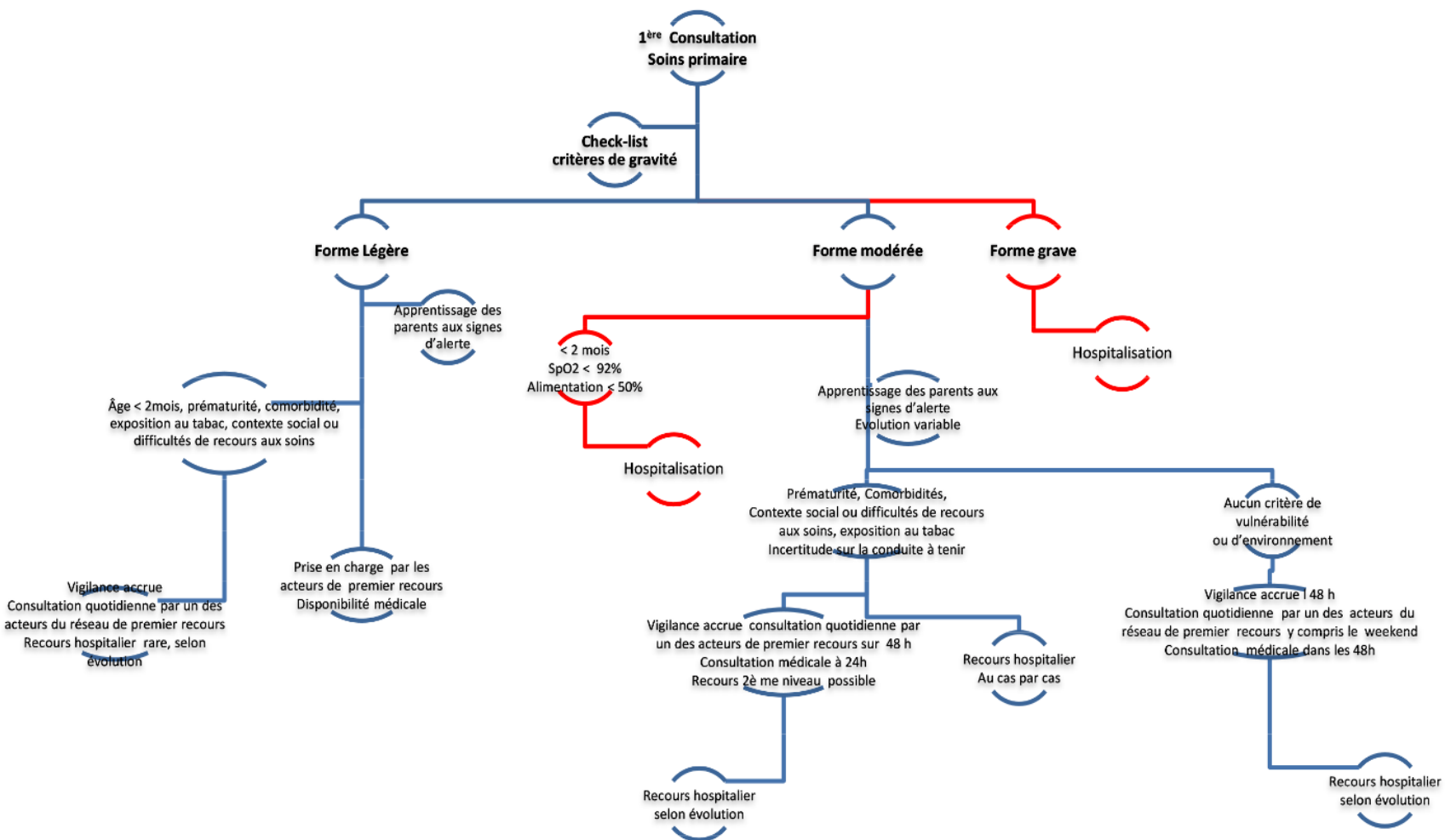
Annexe n°3 : Fiche pratique de la HAS sur la conduite à tenir en cas de bronchiolite

Annexe n°4 : Périodes d'épidémie de la bronchiolite et son évolution hebdomadaire des niveaux d'alerte régionaux en France sur la saison 2023 – 2024

Annexe n° 5 : Contre-indications, mise en garde en précautions d'emploi, interactions médicamenteuses du nirsévimab (Beyfortus)

Annexe n°6 : Captures d'écran du questionnaire Google Form patient

Annexe n°7 : Captures d'écran du questionnaire Google Form pharmacie



Annexe n°1 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du 1^{er} épisode de bronchiolite aiguë du nourrisson

Fiche pratique

1^{er} épisode de Bronchiolite aiguë (< 12 mois)

Check List	✓ Critères de vulnérabilité ▪ Age corrigé < 2 mois, prématurité <36 SA ▪ Comorbidités - cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie pulmonaire chronique dont dysplasie broncho-pulmonaire, pathologie neuromusculaire, déficit immunitaire, polyhandicap ▪ Critères d'environnement ▪ Contexte socio-économique		
	✓ Etat général/comportement/hypotonie ✓ Fréquence respiratoire sur 1 minute (FR), fréquence cardiaque ✓ Pauses respiratoires ✓ Signes de lutte respiratoires ✓ SpO2 ou cyanose ✓ Alimentation < ou > 50% des ingesta		
Forme	Légère	Modérée	Grave
État général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (<30/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO2% à l'éveil en air ambiant	> 92%	90% < SpO2% ≤ 92%	≤ 90% ou cyanose
Alimentation*	>50%	< 50% sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
	*(à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)		
Interprétation	Les formes légères sont définies par la présence de tous les critères	Les formes modérées sont définies par la présence d'au moins un des critères (non retrouvées dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la présence d'au moins un des critères graves
Prise en charge initiale			
Examens complémentaires	Aucun de manière systématique	Aucun de manière systématique	Peuvent se discuter : Radiographies de thorax, mesure de la capnie, ionogramme sang, NFS
Orientation (domicile, hospitalisation, USI réanimation)	Retour au domicile avec conseils de surveillance	Hospitalisation si : ▪ SpO2 <92% (indication oxygène) ▪ Support nutritionnel nécessaire ▪ Age < 2 mois ▪ Conditions ne permettant pas le retour à domicile Hospitalisation à discuter si critères de vulnérabilité ou d'environnement	Hospitalisation systématique Hospitalisation USI / réanimation si : ▪ Apnée(s) ▪ Épuisement respiratoire, capnie (>46-50 mmHg), pH (< 7,34) ▪ Augmentation rapide des besoins en oxygène
Oxygène	Non indiqué	Si SpO2 <92% Objectif SpO2 > 90% sommeil et 92% à l'éveil	Si SpO2 <94% à l'éveil Objectif SpO2 > 90% sommeil et >94% à l'éveil
Nutrition	Fractionnement	Fractionnement Si difficultés alimentaires : alimentation entérale en 1ère intention puis si échec hydratation iv	Fractionnement Si difficultés alimentaires : alimentation entérale en 1ère intention puis si échec hydratation iv

Désobstruction des voies aériennes supérieures	systématique (aspirations naso-pharyngées non recommandées) pluriquotidienne		
Kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique	Non recommandé	▪ Non recommandée en hospitalisation ▪ Non recommandée en ambulatoire (absence de données en ambulatoire)	Contre indiquée
	A discuter selon comorbidités (ex : pathologie respiratoire chronique, pathologie neuromusculaire)		
Traitements médicamenteux	Pas d'indication : Bronchodilatateur, Adrénaline, sérum salé hypertonique, Antibiothérapie systématique Contre-indication Sirop antitussif, Fluidifiant bronchique		

Annexe n°2 : Fiche pratique sur la prise en charge en fonction de la gravité de la maladie

1^{er} épisode de bronchiolite aiguë : les conseils de votre médecin

Votre bébé a une « bronchiolite aiguë ».
Ses symptômes peuvent évoluer surtout les deux premiers jours. La phase aiguë de la bronchiolite dure en moyenne 10 jours. Une toux légère isolée peut être observée jusqu'à 4 semaines.

Veillez à ce que
personne ne fume dans
la même pièce que votre
bébé
Maintenez la température
à 19° dans la pièce

J'aide mon bébé à mieux respirer par un lavage du nez (à faire plusieurs fois par jour)



1 Je me lave les mains et je prépare les dosettes de sérum physiologique



2 J'allonge mon bébé sur le dos ou sur le côté, avec **la tête maintenue sur le côté**



3 Je place doucement l'embout de la dosette à l'entrée de la narine située le plus haut



4 J'appuie sur la dosette pour en vider le contenu dans la narine tout en fermant la bouche de mon enfant



5 Le sérum ressort par l'autre narine avec les sécrétions nasales
J'attends que bébé ait dégluti correctement



6 J'essuie son nez à l'aide d'un mouchoir jetable



7 Je répète l'opération pour l'autre narine en utilisant une autre dosette, en couchant mon bébé et en lui tournant la tête de l'autre côté

15 Contacter le 15 **si**

- Il ne réagit plus, est très fatigué, dort tout le temps, geint
- Il fait un malaise
- Il fait des pauses respiratoires
- Sa respiration devient lente et il reste très gêné pour respirer
- Il devient bleu autour de la bouche
- Il refuse de boire les biberons ou de prendre le sein

Je consulte de nouveau si certains signes persistent après lavage du nez

- Il est fatigué, moins réactif ou très agité
- Sa respiration est devenue plus rapide
- Il devient gêné pour respirer et il creuse son thorax
- Il boit moins bien sur plusieurs repas consécutifs.

HAS

www.has-sante.fr

@HAS_sante

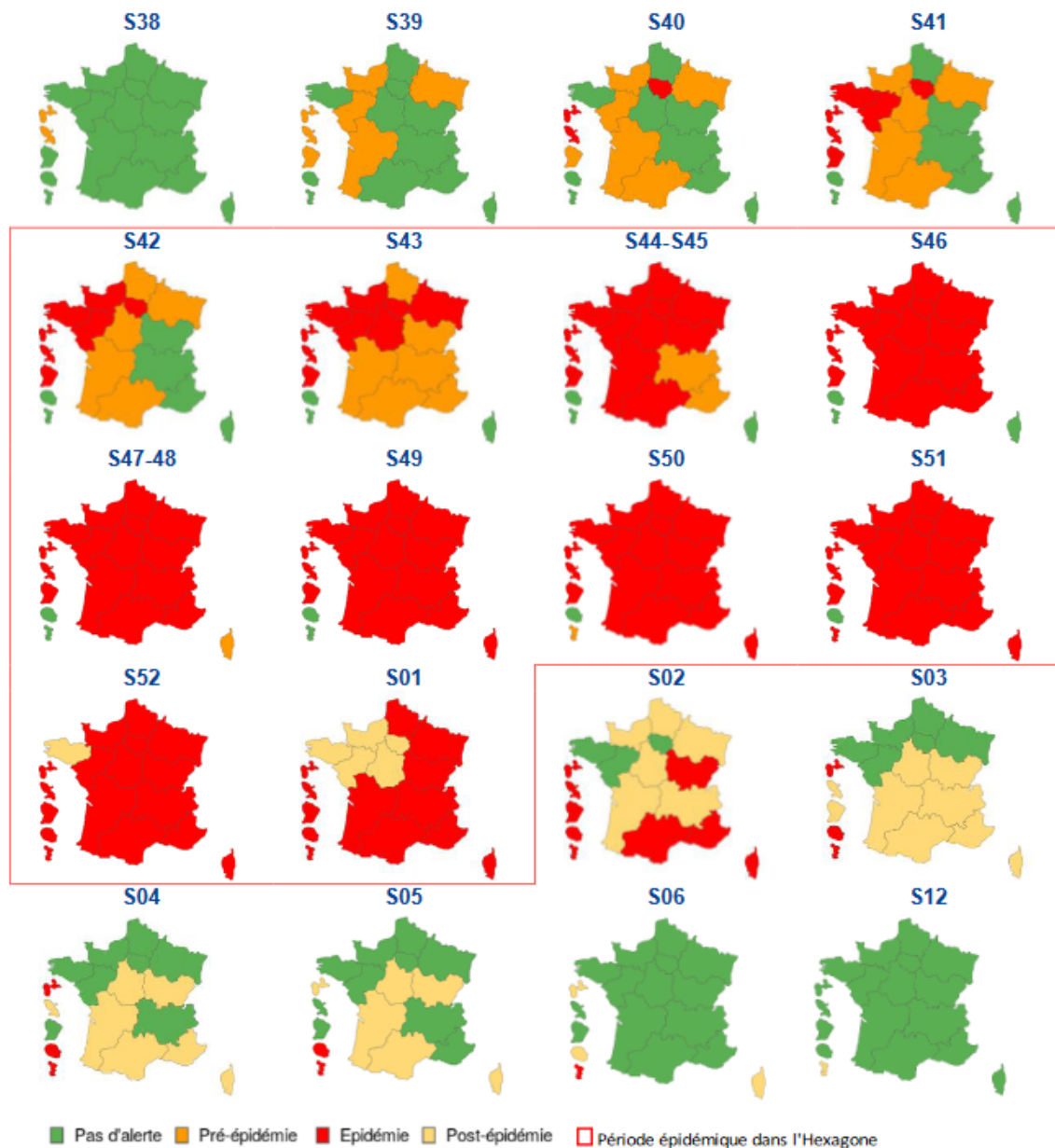
Novembre 2019

Crédits : Pascal Marseaud, Citizen Press

Annexe : évolutions régionales

Bronchiolite

Evolution hebdomadaire des niveaux d'alerte régionaux en France, S38-2023 à S12-2024



Annexe n°4 : Périodes d'épidémie de la bronchiolite et son évolution hebdomadaire des niveaux d'alerte régionaux en France sur la saison 2023 – 2024

Contre-indications (2)

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ci-dessous :

- L-histidine
- Chlorhydrate de L-histidine
- Chlorhydrate de L-arginine
- Saccharose
- Polysorbate 80
- Eau pour préparations injectables

Mises en garde et précautions d'emploi (2)

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité, notamment anaphylaxie

Des réactions graves d'hypersensibilité, notamment des cas d'anaphylaxie, ont été observées avec des anticorps monoclonaux. En cas d'apparition de signes et symptômes d'une réaction cliniquement significative d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, arrêter immédiatement l'administration et débiter un traitement médicamenteux et/ou des soins de soutien appropriés.

Troubles hémorragiques cliniquement significatifs

Comme pour tous les médicaments injectables en intramusculaire, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration du nirsévimab à des nourrissons atteints de thrombopénie, ou d'un trouble de la coagulation.

Interactions médicamenteuses (2)

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les anticorps monoclonaux n'ont généralement pas un potentiel d'interaction significatif car ils n'ont pas d'effet direct sur la famille d'enzymes des cytochromes P450 et ne sont pas des substrats de transporteurs hépatiques ou rénaux.

Annexe n° 5 : Contre-indications, mise en garde en précautions d'emploi, interactions médicamenteuses du nirsévimab (Beyfortus)

Annexe n°6 : Captures d'écran du questionnaire Google Form patient

Beyfortus - Questionnaire patient anonyme

Voici un questionnaire **anonyme** sur le Beyfortus.

Son objectif est de réaliser un état des lieux des connaissances concernant ce nouveau traitement.

Les données collectées serviront à la rédaction d'une thèse de pharmacie.

Vous trouverez en fin de questionnaire les réponses correctes ainsi qu'une brochure informative qui pourrait vous être utile... :)

Avant de commencer :

- les ronds : une seule réponse possible
- les carrés : plusieurs réponses possibles

Merci par avance et bon questionnaire !

Lucas

Quelle est votre civilité ?

- ☐ Madame
- ☐ Monsieur

Quel est votre âge ?

Réponse courte

Etes-vous déjà parent ou en attente d'un enfant ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Quel est l'âge de votre plus jeune enfant ?

Réponse courte

Avez-vous déjà entendu parler de la bronchiolite ?

- ☐ Oui

- ☐ Un peu
- ☐ Pas du tout

Avez-vous déjà été témoin d'un épisode de bronchiolite chez un enfant ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Avez-vous une idée du pourcentage de nourrissons de moins de 2 ans touchés chaque hiver en France ?

- ☐ < 10%
- ☐ 20%
- ☐ 30%

Avez-vous une idée du pourcentage de nourrissons de moins de 1 an hospitalisés par an pour une bronchiolite sévère ?

- ☐ < 1%
- ☐ 2 à 3%
- ☐ > 5%

Parmi les nourrissons hospitalisés pour une bronchiolite aiguë, avez-vous une idée du nombre d'entre eux qui peuvent en décéder ?

- ☐ < 1%
- ☐ 5%
- ☐ 10%

Si mon enfant a moins de 2 ans, il est conseillé de :

- ☐ Effectuer son change ou la tétée en se lavant les mains au préalable

- ☐ Aérer régulièrement le logement
- ☐ Porter un masque si moi-même je suis malade (rhume, toux, fièvre)
- ☐ Emmener mon enfant où je souhaite, y compris dans les lieux confinés
- ☐ Ne pas partager les biberons, les couverts non lavés
- ☐ Fumer en sa présence

...

Connaissez-vous le mode de transmission du virus ?

- ☐ ORL (via gouttelettes respiratoires, éternuements)
- ☐ Contact direct (les mains)
- ☐ Oro-fécale (comme la gastro)

Avez-vous déjà vu passer de la documentation concernant la bronchiolite, Si oui, par quel média ?

Réponse courte

Quelles sont les saisons à risque de contracter une bronchiolite ?

- ☐ Printemps
- ☐ Eté
- ☐ Automne
- ☐ Hiver

Un traitement préventif existe depuis cette année, savez-vous à quel moment on peut le donner ?

- ☐ Avant le début de la saison d'épidémie du virus
- ☐ A la fin de l'automne
- ☐ N'importe quand dans l'année

Quels sont les critères à remplir pour que mon enfant reçoive cette injection ?

- ☐ Enfants âgés de moins de 1 an
- ☐ Enfants âgés de plus de 1 an

...

Pour vous, est-ce que ce traitement préventif est un vaccin ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

Auriez-vous des réticences à faire injecter à votre enfant ce traitement ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Je ne sais pas

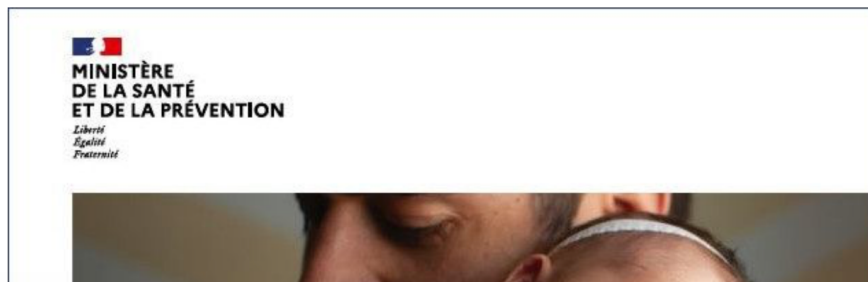
Question bonus

Pour vous, un anticorps c'est :

- ☐ A) Anticorps = on injecte une partie du virus et le corps produit en réponse des molécules pour se défendre...
- ☐ B) Anticorps = on injecte les molécules qui assurent elles-mêmes la défense de l'organisme

...

Pour vous remercier d'avoir répondu, veuillez trouver en cette fin de questionnaire une affiche réalisée par Santé Publique France sur les gestes d'hygiène à respecter avec votre enfant





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

Annexe n°7 : Captures d'écran du questionnaire Google Form pharmacie

Beyfortus - questionnaire pharmacie

B *I* U  

Voici un questionnaire **anonyme** sur le Beyfortus.
Son objectif est de réaliser un état des lieux des connaissances concernant ce nouveau traitement.
Les données collectées serviront à la rédaction d'une thèse de pharmacie.

Vous trouverez en fin de questionnaire les réponses correctes.

Avant de commencer :

- les ronds : une seule réponse possible
- les carrés : plusieurs réponses possibles

Merci par avance et bon questionnaire !
Lucas

Quelle est votre profession au sein de la pharmacie ?

☐ Pharmacien

☐ Préparateur

☐ Etudiant pharmacie

☐ Etudiant préparateur

⋮

Depuis combien de temps travaillez-vous en pharmacie d'officine ?

Réponse courte

Avez-vous déjà délivré la spécialité Beyfortus au comptoir ?

☐ Oui

☐ Non

Êtes-vous régulièrement interrogé au comptoir sur la spécialité Beyfortus ?

☐ Oui beaucoup

☐ De temps en temps

☐ Jamais

Connaissez-vous le nom de la molécule du Beyfortus ?

☐ Nirsévimab

☐ Palivizumab

L'indication de ce dernier étant la **prévention des infections respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et nourrissons au cours de leur 1ère saison d'exposition au VRS.**

Savez-vous quels dosages existent pour cette spécialité ?

☐ 50 mg

☐ 100 mg

☐ 150 mg

Savez-vous sur quoi est basée cette différence de dosage ?

☐ Sur l'âge du bébé

☐ Sur le poids du bébé

...

Quels sont les effets indésirables possibles du produit ?

☐ Eruptions cutanées

☐ Vomissements

☐ Diarrhées

☐ Fièvre

☐ Réaction au point d'injection

Combien de temps le Beyfortus peut-il être conservé à température ambiante (20 à 25°C) ?

- ☐ < 2h
- ☐ 8h
- ☐ 24h

...

La campagne d'immunisation contre le VRS est basée sur la période de circulation de ce pathogène, qui s'étend de :

- ☐ Août à janvier
- ☐ Septembre à février
- ☐ Octobre à mars

Durant la campagne d'immunisation, l'injection de nirsévimab est recommandée :

- ☐ Aux nouveau-nés avant la sortie de la maternité
- ☐ Aux nouveau-nés après la sortie de la maternité
- ☐ Aux nouveau-nés et nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS

Savez-vous combien de temps le nourrisson est-il protégé après une injection de Beyfortus ?

- ☐ 5 mois
- ☐ 1 an
- ☐ Toute sa vie

...

Est-il possible qu'un bébé puisse recevoir une 2ème injection de Beyfortus l'année suivante ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Le pic d'activité (concentration maximale en anticorps) est atteint au bout de :

- ☐ 1 jour
- ☐ 6 jours
- ☐ 28 jours

Est-ce qu'un pharmacien peut réaliser l'injection ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Est-ce que beyfortus peut être injecté le même jour que d'autres vaccins (ex : DTP)

- ☐ Oui (à condition de les réaliser en des sites d'injection différents)
- ☐ Non

Connaissez-vous le mode de transmission du virus ?

- ☐ ORL (via gouttelettes respiratoires, éternuements)
- ☐ Contact direct
- ☐ Oro-fécal

Les gestes barrière que les parents et l'entourage d'un nourrisson doivent adopter sont les suivants (surtout si l'enfant à moins de 3 mois)

- ☐ Lavage des mains avant et après chaque change, tétée, repas ou câlin
- ☐ Aérer régulièrement le logement
- ☐ Porter un masque en cas de rhume, toux ou fièvre
- ☐ Éviter d'emmener le bébé dans les lieux publics confinés
- ☐ Ne pas partager les biberons, les couverts non lavés

Quels sont les signes cliniques à repérer devant une bronchiolite au comptoir ?

- ☐ Toux
- ☐ Gêne/lutte respiratoire
- ☐ Wheezing (sifflement)
- ☐ Fièvre

Quels sont les principaux traitements recommandés contre la bronchiolite ?

- ☐ Les bronchodilatateurs
- ☐ Les corticoïdes
- ☐ Les antitussifs
- ☐ Les mucolytiques
- ☐ Kiné respiratoire

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Lucas Landelle

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21202995

N° Thèse 85

Nom et Prénom : Landelle Lucas

Sujet : Prévention de la bronchiolite à VRS en 2024 – Le point de vue des pharmaciens
et des patients

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

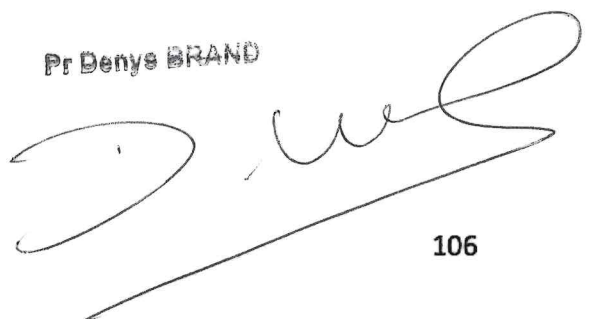
Dr Julien MARLET
MCU-PH
Unité de Virologie
CHRU Bretonneau - 37044 TOURS CEDEX 9
INSERM U1259 "MAVIVH"



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



LANDELLE Lucas

N° 85

TITRE DE LA THESE

Prévention de la bronchiolite à VRS en 2024 – Le point de vue des pharmaciens et des patients

RESUME DE LA THESE

La bronchiolite touche chaque hiver près de 30% des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an, et le virus respiratoire syncytial est responsable de la majorité des bronchiolites.

Beyfortus, un nouvel anticorps monoclonal développé par AstraZeneca et Sanofi a reçu son AMM européenne le 31 octobre 2022 pour l'indication suivante :

« La prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS »

Il a déjà été injecté aux nouveau-nés et nourrissons durant toute la saison 2023-2024.

Le but de ce travail a été de collecter des données issues de deux questionnaires différents diffusés auprès de deux populations distinctes, à savoir les parents de jeunes enfants d'un côté et le personnel officinal de l'autre.

Ces données ont été analysées et auront permis de se faire une idée sur le ressenti des patients et des pharmaciens par rapport à ce nouveau traitement, en vue de mieux appréhender la nouvelle saison de circulation du virus.

Mots clés : Virus respiratoire syncytial, bronchiolite, nourrissons, anticorps, toux, officine, patients, hiver

JURY

Président :

Pr. BRAND Denys, pharmacien PU-PA, INSERM U1259, faculté de pharmacie, CHRU Tours

Membres :

Dr. MARLET Julien, pharmacien MCU-PH, faculté de pharmacie, CHRU Tours

Dr. MAAKAROUN-VERMESSE Zoha, pédiatre infectiologue, faculté de médecine, CHRU Tours

Dr. VEUX Estelle, pharmacien d'officine, faculté de pharmacie, CHRU Tours

Vendredi 15 novembre 2024 – Salle des Actes – UFR Pharmacie (Tours)