

Mises au point interactives – La médecine 5 P



N. OULDALI

Service de Pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne pédiatrique, CHU Robert Debré, PARIS. Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques ; INSERM UMR 1137 IAME (Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution), Université Paris Cité.

La nouvelle immunisation contre le VRS a-t-elle été efficace ?

Contexte d'implémentation du nirsevimab

Le nirsevimab est un anticorps monoclonal ciblant le VRS, bénéficiant d'une demi-vie prolongée comparée au palivizumab, qui était, jusqu'à ce jour, le seul traitement préventif disponible contre les infections à VRS.

Plusieurs essais contrôlés randomisés de phase III ont démontré l'efficacité du nirsevimab dans la prévention des infections respiratoires basses à VRS, permettant une autorisation récente par l'agence européenne du médicament [1-3]. Dans ce contexte, la France a été l'un des tous premiers pays au monde, avec l'Espagne, le Luxembourg et les États-Unis, à implémenter le nirsevimab en septembre 2023. Malgré des tensions d'approvisionnement, plus de 250 000 doses ont pu être délivrées durant cet hiver 2023-2024, faisant de la France le pays à avoir administré le plus de doses au monde à ce jour.

Dans ce contexte, les premiers résultats concernant l'efficacité en vie de cette campagne sont particulièrement attendus, et permettront de guider les futures stratégies d'implémentation.

Acceptabilité et premières données d'efficacité en vie réelle

La première leçon apportée par cette campagne est sans nul doute une acceptabilité dépassant de très loin toutes les

prévisions. Basées sur les expériences antérieures en vaccinologie, tenant compte du fait que la France allait être l'un des premiers pays à implémenter ce produit, et du fait de l'absence de recul, les estimations les plus optimistes tablaient sur une acceptabilité de l'ordre de 50 %. Médiatisation de la bronchiolite, contexte de dette immunitaire, "effet pénurie", implémentation d'un anticorps et non d'un vaccin, les raisons susceptibles d'expliquer l'engouement des jeunes parents pour ce produit nécessiteront d'être analysées en détail. Toujours est-il que l'acceptabilité était de l'ordre de 90 %, en France comme en Espagne [4].

Très rapidement après l'implémentation du nirsevimab, plusieurs études post-AMM se sont mises en place afin d'évaluer l'efficacité en vie réelle de cet anticorps dans la prévention des bronchiolites à VRS hospitalisées. Aux États-Unis, une toute première étude de type cas-contrôles réalisée dans quatre hôpitaux pédiatriques a inclus 699 patients hospitalisés pour bronchiolite [5]. Parmi les bronchiolites à VRS négatif, l'immunisation préalable par nirsevimab était retrouvée dans 18 % des cas (53/292), contre seulement 1 % (6/407) parmi les bronchiolites à VRS positif, permettant d'estimer une efficacité à 90 % (IC95 % : 75-96) [5].

En France, l'étude ENVIE, conduite dans six hôpitaux français entre octobre et décembre 2023, et financée par l'ANRS Maladies infectieuses

émergentes, a inclus 1 035 enfants présentant soit une bronchiolite à VRS nécessitant une hospitalisation, soit une pathologie sans lien avec le VRS (gastro-entérites, pyélonéphrites notamment). Après appariement entre les cas et les contrôles sur l'âge, le centre et la date de consultation, l'efficacité ajustée estimée était également particulièrement élevée, très proche de celle retrouvée aux États-Unis [6]. D'autres études ont également retrouvé des chiffres similaires, en France mais aussi en Espagne et au Luxembourg [7, 8].

Quelle efficacité en ambulatoire ?

Grâce au réseau PARI, composé de plus de 100 pédiatres ambulatoires formés à l'infectiologie pédiatrique, et coordonnés par ACTIV et l'AFPA, des données ont pu être analysées quasiment en temps réel pour évaluer l'efficacité du nirsevimab. Ainsi, entre octobre 2023 et février 2024, 883 nourrissons ayant consulté l'un des pédiatres participants, avec un diagnostic de bronchiolite et ayant bénéficié d'un TDR recherchant la présence de VRS, ont pu être inclus. Parmi les enfants avec TDR négatif pour le VRS, 41 % (177/430) avaient été préalablement immunisés par le nirsevimab, contre seulement 14 % parmi les enfants avec test positif pour le VRS (62/453), conduisant à une efficacité ajustée estimée à 80 % (IC95 % : 68-83), soit très proche des chiffres obtenus en milieu hospitalier [9].

Peut-on espérer un effet de groupe ?

S'il est bien sûr trop tôt pour répondre avec précision à cette question, les premières données issues de la Galice offrent un début de réponse. Cette région d'Espagne a été particulièrement dotée en nirsevimab pour l'hiver 2023-2024, avec une couverture pour la cohorte de naissance concernée dépassant 85 %. Cet hiver, cette région a constaté une quasi-absence de bronchiolite à VRS chez l'enfant de moins de 6 mois [10]. À l'inverse, chez l'enfant de plus de 1 an n'ayant pas bénéficié de cet anticorps, aucun changement majeur n'a été observé concernant l'incidence des bronchiolites à VRS sur cette même période.

Doit-on craindre un surrisque lors de la deuxième saison épidémique ?

Bien que le risque d'infection sévère à VRS soit nettement plus faible lors de la deuxième année de vie, la question d'un risque de forme plus sévère d'infection à VRS lors de l'exposition à la deuxième année épidémique se pose pour les enfants ayant bénéficié d'une immunisation passive par le nirsevimab lors de leur première saison épidémique [11]. Du fait de l'absence de recul, il est évidemment trop tôt pour apporter une réponse définitive. Cependant, les patients qui avaient été inclus dans l'essai randomisé MELODY ont été réévalués lors de leur deuxième année de vie afin de tenter d'apporter un premier élément de réponse. Aucun surrisque n'a été retrouvé pour les enfants du groupe nirsevimab, comparé au groupe

contrôle lors de cette deuxième saison épidémique (1 % d'infection à VRS ayant conduit à une consultation médicale dans les deux groupes pour cette deuxième saison épidémique).

Au total, la France se trouve aujourd'hui dans une position unique dans l'histoire de l'immunisation, ayant été précurseur et avant-gardiste dans l'implémentation d'un nouvel outil de prévention. La recherche scientifique a été à la hauteur de cet enjeu, permettant d'apporter très rapidement des résultats d'efficacité en vie réelle tout à fait remarquables à de nombreux égards. Il est donc raisonnable de penser que le nirsevimab est susceptible de réduire de façon majeure le fardeau associé au VRS en France et à travers le monde à l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

- HAMMITT LL, DAGAN R, YUAN Y *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*, 2022;386:837-846.
- MULLER WJ, MADHI SA, SEOANE NUÑEZ B *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med*, 2023;388:1533-1534.
- DOMACHOWSKA J, MADHI SA, SIMÕES EAF *et al.* Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med*, 2022;386:892-894.
- MARTINÓN-TORRES F, MIRÁS-CARBALLAL S, DURÁN-PARRONDO C. Early lessons from the implementation of universal respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with long-acting monoclonal antibodies, Galicia, Spain, September and October 2023. *Euro Surveill*, 2023;28:2300606.
- MOLINE HL, TANNIS A, TOEPFER AP *et al.* Early estimate of nirsevimab effectiveness for prevention of respiratory syncytial virus-associated hospitalization among infants entering their first respiratory syncytial virus season - new vaccine surveillance network. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2024;73:209-214.
- ASSAD Z, ROMAIN A-S, AUPIAIS C *et al.* Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med*, 2024, under press.
- LÓPEZ-LACORT M, MUÑOZ-QUILES C, MIRAGLESÍAS A *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. *Euro Surveill*, 2024;29:2400046.
- ERNST C, BEJCO D, GAASCH L *et al.* Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro Surveill*, 2024;29:2400033.
- LASSOUED L, LEVY C, WERNER A *et al.* Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in pediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. *ESPID* 2024.
- ARES-GÓMEZ S, MALLAH N, SANTIAGO-PÉREZ MI *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*, 2024;S1473-3099(24)00215-219.
- DAGAN R, HAMMITT LL, SEOANE NUÑEZ B *et al.* Infants receiving a single dose of nirsevimab to prevent rsv do not have evidence of enhanced disease in their second RSV season. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2024;13:144-147.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: invitations en congrès (Pfizer, Sanofi, GSK, MSD).