



**Conseil
Supérieur de la Santé**

**STRATÉGIES DE PRÉVENTION
DU VRS CHEZ LES ENFANTS**

**DECEMBRE 2023
CSS N° 9760**



.be

DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité
de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé

Avenue Galilée, 5 bte 2
B-1210 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.fgov.be

Tous droits d'auteur réservés.

Veillez citer cette publication de la façon suivante:
Conseil Supérieur de la Santé. Stratégies de prévention du VRS
chez les enfants. Bruxelles: CSS; 2023. Avis n° 9760.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargée à partir
de la page web: www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9760

Stratégies de prévention du VRS chez les enfants

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the use of preventive tools against RSV disease in children.

Version validée par le Collège de
6 décembre 2023¹

I INTRODUCTION ET QUESTION

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est la principale cause des infections virales des voies respiratoires inférieures (IVRI) chez les enfants de moins de deux ans. C'est surtout chez les nourrissons que les manifestations cliniques dues au VRS sont les plus graves, notamment la bronchiolite et la pneumonie. Dans le monde, le VRS est la deuxième cause de décès chez les enfants de moins d'un an. Dans la population adulte de plus de 65 ans et chez les personnes à risque, le VRS est un agent important des infections respiratoires.

Après des décennies de recherche, de nouveaux outils arriveront bientôt sur le marché belge pour prévenir la maladie à VRS. D'une part, un nouvel anticorps monoclonal (mAb) à effet préventif de longue durée contre l'infection à VRS, le nirsevimab, a été approuvé en 2022 par l'Agence européenne des médicaments. Il ne devrait être administré qu'une seule fois par saison, contrairement au palivizumab, la seule mesure préventive actuellement disponible, qui n'est réservée qu'aux groupes à haut risque en raison de son coût élevé et de la lourdeur de sa procédure d'administration mensuelle.

En mars 2023, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu du ministre fédéral de la Santé une demande officielle lui demandant d'élaborer des recommandations sur l'utilisation des anticorps monoclonaux (mAb), nirvesimab (Beyfortus®) et Palivizumab (Synagis®), dans la prévention des infections à VRS chez les jeunes enfants.

Par ailleurs, un vaccin maternel contre le VRS (Abrysvo®) sera disponible en janvier 2024 (EMA 07 2023) en Belgique pour une utilisation chez les femmes enceintes afin de protéger leurs nourrissons contre les IVRI à VRS de la naissance à l'âge de 6 mois au moins.

Le présent rapport vise à fournir des recommandations et proposer différentes stratégies basées sur chacun des nouveaux outils de prévention (AcM et vaccination maternelle) qui seront disponibles en Belgique pour la protection des enfants contre la maladie à VRS.

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

II CONCLUSION et RECOMMANDATIONS

- 1) En raison du poids énorme de la maladie chez les nourrissons en termes de fréquence et de sévérité de l'infection, le CSS **soutient la prévention de la maladie à VRS chez tous les nourrissons âgés de moins d'un an** qui entament leur première saison de circulation du VRS, indépendamment de la présence de comorbidités.
De plus, la prévention est également indiquée chez les **enfants âgés de 1 à 2 ans** au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS en cas de **facteurs de risque d'infections sévères** (voir **Tableau 1**).
- 2) Jusqu'à présent, **seule l'immunisation passive avec des anticorps monoclonaux spécifiques (palivizumab)** était disponible et remboursée pour les nourrissons à haut risque, mais elle est associée à une lourde procédure d'administration (injections intramusculaires mensuelles pendant cinq mois). Les enfants éligibles à l'administration du palivizumab en Belgique sont listés dans le **Tableau 2**.
- 3) **Deux nouveaux outils de prévention dirigés contre la protéine preF des VRS A et B ont vu le jour** (Résultats du [rapport KCE](#)) :
 - a) Un vaccin bivalent à base de protéine F administré aux femmes enceintes pour protéger leurs bébés de la naissance à 6 mois (Abrysvo®). D'après l'analyse intermédiaire d'un essai contrôlé randomisé (N = 7 538), l'efficacité vaccinale contre les infections des voies respiratoires inférieures à VRS sévères avec prise en charge médicale va de 81,8 % (IC à 99,5 % : 40,6 ; 87,1) dans les 90 jours de vie à 69,4 % (IC à 97,6 % : 44,3 ; 84,1) dans les 180 jours de vie (preuve de haute qualité). Les hospitalisations associées au VRS ont été réduites de 67,7 % (IC à 99 % : 15,9 ; 89,5) à 90 jours et de 56,8 % (IC à 99 % : 10,1 ; 80,7) à 180 jours (preuves de qualité moyenne). Aucun signal de sécurité n'a été détecté.
 - b) Un anticorps monoclonal à demi-vie prolongée nirsevimab (Beyfortus®) pour l'immunisation passive du nourrisson pendant 5 mois après une seule injection intramusculaire. Dans la méta-analyse des deux ECR disponibles (1 chez les nourrissons prématurés, 1 chez les nourrissons peu prématurés et les nourrissons nés à terme ; N = 4 465), l'efficacité contre les IVRI à VRS confirmées avec prise en charge médicale jusqu'à 150 jours est de 75 % (IC à 95 % : 66 ; 82), et l'efficacité contre les hospitalisations liées au VRS est de 79 % (IC à 95 % : 63 ; 88) (preuve de haute qualité). Les preuves disponibles à ce jour indiquent que le nirsevimab présente un profil de sécurité favorable, mais les données de suivi de la sécurité au-delà de 360 jours sont limitées.

Les deux produits ont récemment été approuvés par l'EMA et la FDA.

- 4) **Pour cet hiver 2023 - 2024**, seul le **palivizumab** sera disponible en Belgique et le **vaccin maternel (Abrysvo)** devrait être disponible à partir de janvier 2024. Le CSS soutient donc l'administration au niveau individuel du **vaccin maternel à toutes les femmes dont l'accouchement est prévu avant la fin du mois de mars 2024**. Nous recommandons également de **continuer à utiliser le palivizumab chez les nourrissons à haut risque d'infection par le VRS** pendant la saison de circulation du VRS, comme recommandé précédemment et selon les critères de remboursement applicables (voir **Tableau 2**).
- 5) **Pour la saison 2024 - 2025**, les deux nouvelles interventions préventives (**nirsevimab et vaccin maternel**) devraient être disponibles sur le marché belge. Plusieurs stratégies de prévention pourraient alors être proposées, en utilisant les deux

interventions en combinaison ou une seule des deux seulement, chacune sur la base d'un programme annuel ou saisonnier avec ou sans rattrapage en début de saison.

Considérant :

- les avantages et inconvénients théoriques de chaque stratégie de vaccination,
- les données de sécurité et d'efficacité des essais cliniques de phase 3 disponibles à ce jour,
- le manque de données sur la co-administration des deux produits,
- et l'impossibilité d'une comparaison directe entre les deux outils.

Le CSS rejoint les recommandations d'autres sociétés d'experts (ACIP ou JCVI) et soutient l'utilisation de chacun des produits, en laissant le choix à la discrétion des prestataires de soins de santé et des parents et en attendant d'autres données issues d'analyses coût-efficacité/options de remboursement.

Il convient de noter que **ces recommandations sont temporaires et qu'elles seront mises à jour** lorsque de nouvelles données pertinentes sur les deux outils de prévention (en termes de co-administration, de durée de protection et de rapport coût-efficacité) seront disponibles.

Le CSS recommande l'utilisation d'outils préventifs contre le VRS comme suit :

- **Soit un vaccin maternel (Abrysvo) pour les femmes devant accoucher entre début septembre et fin mars.** Le vaccin maternel est autorisé en Europe à partir de 24 semaines d'âge gestationnel. Toutefois, considérant toutes les données disponibles à l'heure actuelle et de l'intervalle à respecter pour l'administration du vaccin Tdap, nous considérons que la **période de 28 à 36 semaines de gestation est une fenêtre préférentielle pour la vaccination maternelle** (voir détails ci-dessous).
En outre, pour les femmes enceintes qui risquent d'accoucher prématurément ou dont la réponse immunitaire à la vaccination est insuffisante (état d'immunodépression) ou dont le transfert transplacentaire d'anticorps est réduit (personnes vivant avec une infection par le VIH ou souffrant d'une maladie membranaire), la vaccination maternelle peut ne pas être la meilleure option préventive et l'utilisation d'anticorps monoclonaux doit être privilégiée (voir ci-dessous).
- Ou **nirsevimab (Beyfortus) pour tous les bébés nés de mères non vaccinées ou nés prématurément** (< 30 sem) **ou dans les deux semaines** suivant l'administration du vaccin.
 - Le nirsevimab pourrait être fourni :
 - À la naissance (maternité) pour les bébés nés pendant la saison de circulation du VRS (octobre à mars) en utilisant une dose unique de 50 mg (chez les bébés de moins de 5 kg).
 - Au cours du programme de vaccination régulier (rattrapage) pour les enfants âgés de ≤ 6 mois au début de la saison de circulation du VRS, en utilisant la dose de 50 mg si < 5 kg ; et 100 mg si > 5 kg.
 - Le nirsevimab pourrait être administré avec d'autres vaccins.
 - Considérant son calendrier d'administration plus simple, son profil de sécurité similaire et des données pharmacocinétiques similaires à celles d'autres populations, le nirsevimab devrait remplacer le palivizumab chez les enfants à haut risque[1]. Les enfants qui ont déjà commencé à prendre du palivizumab ne devraient pas recevoir de nirsevimab au cours de la même saison de circulation du VRS.

Chez la majorité des nourrissons, **l'administration des deux produits n'est pas indiquée et ne constituerait pas une allocation raisonnable et efficace des ressources**. On ne sait pas actuellement si le nirsevimab peut apporter une protection supplémentaire aux nourrissons nés de mères vaccinées, et nous ne disposons pas de données de sécurité sur l'utilisation du nirsevimab dans cette population spécifique.

Dans certains cas spécifiques, l'administration du nirsevimab à des nourrissons nés de mères vaccinées pourrait toutefois être envisagée :

- Les nourrissons présentant un risque suffisamment accru de maladie à VRS sévère (voir **Tableau 1**) et nés de mères vaccinées à la fin de la saison (entre janvier et mars).
- Les nourrissons nés de mères vaccinées nés dans les deux semaines suivant l'administration du vaccin pendant la grossesse.
- Femmes enceintes susceptibles d'avoir une réponse immunitaire inadéquate à la vaccination (état d'immunodépression) ou dont le transfert transplacentaire des anticorps est réduit (personnes vivant avec une infection par le VIH ou souffrant d'une maladie membranaire).
- Les nourrissons ayant subi un pontage cardio-pulmonaire ou une exsanguino-transfusion néonatale entraînant une perte d'anticorps maternels.

6) Populations spécifiques (saison 2024 - 2025) :

- Chez les prématurés, le nirsevimab doit être administré 48 heures avant le retour au domicile (si la sortie de l'hôpital a lieu pendant la saison de circulation du VRS ou le mois précédent), avec une dose adaptée au poids [50 mg si < 5 kg ou 100 mg > 5 kg]. Il convient de noter que l'administration du nirsevimab pendant un séjour en USI n'est pas recommandée et qu'aucune donnée clinique n'est disponible concernant les nourrissons dont le poids corporel est compris entre 1,0 kg et < 1,6 kg.
- Chez les enfants présentant un risque accru de maladie sévère (Tableau 1) :
 - Le nirsevimab est recommandé **pendant leur première saison de circulation du VRS** jusqu'à l'âge de 11 mois au début de la saison et si la mère n'a pas été vaccinée ou a été vaccinée à la fin de la saison (janvier - mars) (voir les critères ci-dessus). La dose est de 50 mg ou 100 mg en fonction du poids.
 - Le nirsevimab est également recommandé **pendant leur deuxième saison de circulation du VRS** (quel que soit le statut vaccinal de la mère). La dose recommandée est alors de 200 mg de nirsevimab, administrée en deux injections de 100 mg réalisées en même temps à différents sites d'injection. Une seule administration de nirsevimab est recommandée par saison (à l'exception des enfants qui subissent une chirurgie cardiaque avec un pontage cardio-pulmonaire, comme expliqué dans la notice du produit).

Tableau 1 : Enfants présentant un risque accru de maladie à VRS sévère

Enfants avec :

- Maladie pulmonaire chronique du prématuré ayant nécessité une prise en charge médicale (corticothérapie chronique, traitement diurétique ou oxygène d'appoint) à tout moment au cours des six mois précédant le début de la deuxième saison de circulation du VRS.
- Cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.
- États d'immunosuppression.
- Syndrome de Down.
- Mucoviscidose.
- Maladie neuromusculaire.
- Anomalies congénitales des voies respiratoires.

Tableau 2 : Enfants éligibles au remboursement du palivizumab® en Belgique

- Nourrisson prématuré né à moins de 28 SA et âgé de moins d'un an au début de la saison de circulation du VRS.
- Nourrisson prématuré né entre le 28 et le 35 SA ayant nécessité une ventilation pendant au moins 48 heures et âgé de moins de 6 mois au début de la saison de circulation du VRS.
- Nourrisson souffrant d'insuffisance respiratoire chronique qui nécessite une oxygénothérapie ou une autre assistance respiratoire à domicile et qui est âgé de moins de 2 ans au début de la saison de circulation du VRS.
- Nourrisson de moins de deux ans présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique : le remboursement est autorisé pour la période précédant et le mois suivant la chirurgie cardiaque lorsque celle-ci a lieu pendant la saison de circulation du VRS et si l'enfant présente au moins soit une insuffisance cardiaque congestive, soit une désaturation (FIO₂ < 90 %) ou une hypertension artérielle pulmonaire.

Recommandations de recherche :

- En Belgique, la surveillance du VRS basée sur la population devrait être améliorée et un système de rapportage dirigé par les hôpitaux devrait être mis en place pour permettre l'évaluation de la charge réelle de la maladie à VRS en Belgique et améliorer la gestion de la maladie à l'avenir.
- Des études sur la durée de l'immunité et l'efficacité des injections de nirsevimab sur plusieurs saisons de circulation du VRS ainsi que des données sur les enfants nés de mères vaccinées et exposés au nirsevimab sont nécessaires.
- Il sera également important de disposer de données sur la durée de la protection acquise grâce à la vaccination maternelle, sur la nécessité d'un rappel lors de grossesses consécutives et sur les avantages pour les mères elles-mêmes.
- L'impact des stratégies préventives sur la charge globale du VRS dans la communauté (pas seulement sur le nombre des hospitalisations) et dans les catégories d'enfants plus âgés devrait également être évalué une fois les mesures mises en place.

Mots clés :

Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
<i>Vaccination</i>	<i>Vaccinatie</i>	Vaccination	
<i>Respiratory Syncytial Virus</i>	<i>Respiratoir Syncytieel Virus</i>	Virus respiratoire syncytial	
<i>Vaccine efficacy</i>	<i>Werkzaamheid van het vaccin</i>	Efficacité vaccinale	
<i>Infant</i>	<i>Zuigeling</i>	Nourrisson	
<i>Pregnancy</i>	<i>Zwangerschap</i>	Grossesse	
<i>Monoclonal antibodies</i>	<i>Monoklonale antilichamen</i>	Anticorps monoclonaux	
<i>LRTI</i>	<i>LRTI</i>	IVRI	

III TABLE DES MATIERES

I	INTRODUCTION ET QUESTION	1
II	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	2
III	TABLE DES MATIERES	7
IV	METHODOLOGIE	8
V	ÉLABORATION ET ARGUMENTATION	8
1	Virus respiratoire syncytial (VRS)	8
1.1	Charge des infections à VRS (Sciensano).....	9
1.2	Facteurs de risque d'infection sévère (Sciensano).....	10
1.3	Sévérité de la maladie (Sciensano)	11
1.4	Acceptabilité de la population	12
2	Vaccins.....	12
2.1	Abrysvo®	12
2.1.1	Type de vaccin	12
2.1.2	Efficacité vaccinale et qualité des preuves (adapté du rapport du KCE)	13
2.1.3	Dosage et administration.....	16
2.1.4	Effets indésirables	16
2.1.5	Administration concomitante	17
3	Anticorps monoclonaux	17
3.1	Palivizumab (Synagis®)	17
3.1.1	Posologie et mode d'administration	18
3.1.2	Effets indésirables	18
3.2	Nirsevimab (Beyfortus®)	18
3.2.1	Posologie et mode d'administration	18
3.2.2	Administration concomitante avec des vaccins.....	19
3.2.3	Effets indésirables	19
3.2.4	Impact à long terme.....	19
3.2.5	Efficacité de protection et qualité des preuves (adapté du rapport du KCE).....	20
4	Autres recommandations nationales (dernière consultation mi-novembre 2023)	26
4.1	États-Unis (ACIP et AAP)	26
4.2	France (HAS)	27
4.3	Royaume-Uni (JCVI)	27
4.4	Luxembourg	28
4.5	Espagne	28
4.6	Suède.....	29
VI	REFERENCES.....	30
VIII	COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	33

IV METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et les co-présidents du NITAG ont identifié les expertises nécessaires. Le KCE a réalisé l'analyse de la littérature ([lien](#)) sur l'efficacité et la sécurité du vaccin et du nirsevimab, ainsi que l'évaluation GRADE correspondante de la qualité des preuves. Sciensano a fourni des données sur l'épidémiologie, la charge de morbidité et les facteurs de risque.

Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail et par le NITAG, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

V ÉLABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

ADA	Anticorps anti-médicaments
AE	<i>Adverse Event</i>
CFR	<i>Case Fatality Rate</i>
IC	Intervalle de confiance
FiO2	Fraction d'oxygène inspiré
HAS	<i>La Haute autorité de santé</i>
USI	Unité de soins intensifs
IVRI	Infection des voies respiratoires inférieures
IQR	<i>Interquartile Range</i>
AcM	Anticorps monoclonal
IVRI-RVS-PCM	Infection des voies respiratoires inférieures à VRS avec prise en charge médicale
NITAG	<i>National Immunization Technical Advisory Group</i> (Groupe consultatif technique national sur la vaccination)
NNV	Nombre de personnes à vacciner
ECR	Essai contrôlé randomisé
VRS	Virus respiratoire syncytial
IRAS	Infection respiratoire aiguë sévère
EIG	Événement indésirable grave
CSS	Conseil supérieur de la santé
PI	Plage d'incertitude
SA	Semaines d'aménorrhée (âge gestationnel)

1 Virus respiratoire syncytial (VRS)

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un pathogène responsable d'un large éventail de maladies respiratoires. Au niveau mondial, on estime qu'environ 67 % des nourrissons ont contracté une infection à VRS au cours de leur première année de vie et 90 à 95 % des nourrissons au cours de leurs deux premières années de vie. La maladie à VRS va d'une légère infection des voies respiratoires supérieures à une détresse respiratoire sévère. Les infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) associées au VRS se présentent

généralement chez les jeunes enfants sous la forme d'une « bronchiolite » et peuvent évoluer vers une insuffisance respiratoire potentiellement mortelle, l'apnée et éventuellement la mort. Des données américaines récentes indiquent que les hospitalisations directement liées au VRS représentent 9,3 % de l'ensemble des hospitalisations des nourrissons mais aussi la première cause d'hospitalisation des nourrissons après la naissance, et que 15 à 20 % des nourrissons hospitalisés pour cause de VRS sont admis dans une unité de soins intensifs [2, 3]. Les facteurs de risque de mauvais résultats comprennent la prématurité/un faible poids de naissance, les maladies congénitales cardiopulmonaires et les immunodéficiences, mais le principal problème avec le VRS est que 67 % à 79 % des nourrissons hospitalisés étaient auparavant en bonne santé (même parmi ceux admis en USI), ce qui rend presque imprévisible ceux qui développeront une maladie potentiellement mortelle [4, 5]. En outre, l'IVRI à VRS a été associée de manière significative à un risque accru de développer une pneumonie bactérienne, notamment due au pneumocoque [6, 7]. L'immunisation passive avec des anticorps anti-RSV (palivizumab) est actuellement disponible, mais elle est limitée à certains groupes à haut risque en raison de son coût élevé et de la lourdeur de la procédure d'administration (**Tableau 2**). Jusqu'à récemment, en ce qui concerne le VRS, aucune option prophylactique approuvée ou recommandée n'était disponible pour les nourrissons en bonne santé nés à terme et prématurés après 29 semaines de gestation. Les experts s'accordent toutefois à dire, aujourd'hui, que tous les nourrissons, qu'ils présentent ou pas des comorbidités, ainsi que les personnes âgées, doivent d'être protégés contre un tel virus [8, 9].

1.1 Charge des infections à VRS (Sciensano)

Les infections à VRS représentent une source de morbidité majeure chez les jeunes enfants au cours de leurs premières années de vie en Belgique. Dans les pays à revenu élevé, 26,2 % (24,0 - 28,6) des enfants souffrent d'une IVRI associée au VRS au cours de leur première année de vie.

Le taux d'incidence des IVRI associées au VRS chez les nourrissons au cours de leur première année de vie est estimé à environ 23 - 7 pour 1000 mois-nourrissons (IC à 95 % 21-0-26-7). L'incidence des IVRI-VRS suivies médicalement est estimée à 14 - 1 % (12-3-16-0), soit un taux d'incidence de 12-1 pour 1000 mois-nourrissons [11]. Chez les enfants de moins de 5 ans, le taux d'incidence annuel des IVRI associées au VRS est estimé à 24,3 (95 % UR 13,8 - 42,7) pour 1000 enfants [10, 11].

Les estimations de l'incidence des hospitalisations associées au VRS vont de 1 à 8 % (IC à 95 % 1-6-2-1) à 2,2 % (PI à 95 % 1,7 % - 2,8 %) chez les enfants de moins d'un an, 0,16 % (PI à 95 % 0,12 % - 0,21 %) chez les enfants âgés de 1 à 4 ans et 0,6 % (PI à 95 % 0,47 % - 0,77 %) chez les enfants âgés de moins de 5 ans [10, 11].

En appliquant ces chiffres à la population belge actuelle, on obtient une estimation approximative d'environ 14 500 infections à VRS et de 3 200 à 3 600 hospitalisations par an chez les enfants de moins de 5 ans (dont environ 7 000 infections à VRS et 2 300 à 2 700 hospitalisations par an chez les enfants de moins de 2 ans et 7 500 infections à VRS et 600 hospitalisations par an chez les enfants âgés de 2 à 4 ans).

Cet ordre de grandeur des hospitalisations est corroboré par la surveillance sentinelle belge des IRAS dont l'extrapolation des résultats a permis d'estimer à 3 044 le nombre d'hospitalisations pour infection à VRS chez les enfants de 0 à 4 ans en 2022 [12].

La durée médiane d'hospitalisation a été estimée à 3 jours (fourchette 1 - 19 jours, EI 2 - 5 jours) dans l'étude de cohorte de naissance RESCEU, ce qui est comparable aux résultats de la surveillance belge des IRAS : 4 jours (fourchette 1 - 18 jours, EI : 2 - 5 jours) chez les enfants de moins de 2 ans et 3 jours (fourchette 1 - 18 jours, EI : 2 - 5 jours) chez les enfants âgés de 2 à 4 ans [11, 12].

Il est important de noter que le nombre total des admissions et l'impact des comorbidités fournis par la surveillance belge des IRAS jusqu'en 2022 pourraient avoir été légèrement sous-estimés, car l'étude a utilisé une définition de cas plus stricte (basée sur les caractéristiques cliniques de l'adulte) qui exclut certaines hospitalisations pour VRS. L'étude

n'avait pas, non plus rapporté les comorbidités pédiatriques importantes, notamment la prématurité. La surveillance a toutefois été adaptée depuis et les résultats des prochaines saisons des RIAS seront plus représentatifs de la situation réelle dans les hôpitaux en Belgique.

Comme la plupart des infections surviennent pendant un pic saisonnier de 8 à 12 semaines, le système de santé est fortement sollicité à ce moment-là et de nombreux enfants nécessitant une hospitalisation doivent être transférés dans d'autres centres éloignés de leur domicile en raison du manque de lits pédiatriques disponibles.

1.2 Facteurs de risque d'infection sévère (Sciensano)

Les enfants les plus exposés au risque d'infection sévère (et donc d'hospitalisation) sont les enfants nés avant terme, les enfants âgés de moins de 6 mois (en particulier de moins de 3 mois) et les enfants présentant des comorbidités (en particulier une cardiopathie congénitale, une maladie pulmonaire chronique, une hypertension pulmonaire et une immunodéficience) [13 - 20]. Cependant, le problème avec le VRS est que la grande majorité des nourrissons hospitalisés sont auparavant en bonne santé (même parmi ceux admis dans les USI), ce qui rend presque imprévisible le nombre de ceux qui développeront une maladie potentiellement mortelle [21 - 23].

Des données non publiées issues de la surveillance belge des IRAS pour la période 2012 - 2023 et portant sur 3 996 admissions à l'hôpital pour une IVRI chez des enfants âgés de moins de 5 ans (dont 911 patients avec VRS confirmé) corroborent cette constatation, puisque la plupart des jeunes enfants admis à l'hôpital pour une IVRI due au VRS confirmé n'avaient pas de comorbidité préexistante : le pourcentage des enfants sans comorbidité antérieure admis à l'hôpital pour une IVRI due au VRS confirmé était de 77 % (IC à 95 % 70 % - 84 %) chez les enfants de moins de 2 ans (dont 20 % d'enfants de moins de 3 mois, 16 % d'enfants de 3 à 5 mois et 41 % d'enfants de 6 à 2 ans) et de 69 % (IC à 95 % 59 % - 80 %) chez les enfants de 2 à 4 ans [12]. Les naissances prématurées n'ont toutefois pas été documentées dans le cadre de cette surveillance.

De plus, parmi ces enfants hospitalisés âgés de 0 à 1 an, ceux infectés par le VRS étaient significativement moins susceptibles de présenter une comorbidité préexistante que ceux qui n'étaient pas infectés par le VRS (*Odds ratios* : 0,71 ; IC à 95 % 0,58 - 0,88 chez les enfants âgés de 0 à 1 an[12]).

Répartition des comorbidités :

Parmi les enfants de 0 à 1 an chez lesquels la présence du VRS a été confirmée et qui présentaient une comorbidité préexistante dans le cadre de la surveillance des IRAS, 15,1 % (IC 95 % 9,6 % - 20,6 %) souffraient d'une maladie respiratoire chronique, 6,3 % (IC à 95 % 2,5 % - 10,0 %) d'un trouble immunologique, 3,8 % d'une maladie cardio-vasculaire (IC à 95 % 0,8 % - 6,8 %), 4,4 % d'une maladie rénale (IC à 95 % 1,2 % - 7,6 %), 0,6 % (IC à 95 % 0 % - 1,9 %) d'une maladie du foie et 6,3 % (IC à 95 % 3,4 % - 10,1 %) d'une maladie neuromusculaire (ces pourcentages ne s'excluent pas mutuellement et plusieurs enfants présentaient plusieurs des comorbidités citées). Chez 64 % de ces enfants qui ont été signalés comme ayant des comorbidités, aucune comorbidité spécifique ou autre n'a été spécifiée [12].

Parmi les enfants de 1 à 2 ans dont la présence du VRS a été confirmée et qui présentaient une comorbidité préexistante dans le cadre de la surveillance des IRAS, 13,2 % (IC à 95 % 5,9 % - 30,3 %) souffraient d'une maladie respiratoire chronique autre que l'asthme, 13,9 % (IC à 95 % 2,8 % - 27,2 %) d'un trouble immunologique, 1,3 % (IC à 95 % 0 % - 4,0 %) d'une maladie cardiovasculaire, 1,3 % (IC à 95 % 0 % - 4,0 %) d'une maladie rénale, 9,2 % (IC à 95 % 2,5 % - 15,6 %) d'une maladie neuromusculaire et 10,5 % (IC à 95 % 3,3 % - 17,7 %) de l'asthme (ces pourcentages ne s'excluent pas mutuellement et plusieurs enfants présentaient plusieurs des comorbidités citées).

Parmi les enfants âgés de 2 à 4 ans dont la présence du VRS a été confirmée et qui présentaient une comorbidité préexistante dans le cadre de la surveillance des IRAS, 18,2 % (IC à 95 % 7,1 % - 29,3 %) souffraient d'une maladie respiratoire chronique autre que l'asthme, 15,9 % (IC à 95 % 4,7 % - 27,2 %) d'un trouble immunologique, 6,8 % (IC à 95 % 0 % - 14,9 %) d'une maladie cardiovasculaire, 2,3 % (IC à 95 % 0 % - 7,0 %) d'une maladie rénale, 2,2 % (IC à 95 % 0 % - 7,0 %) du diabète, 9,1 % (IC à 95 % 0 % - 18,4 %) d'une maladie neuromusculaire et 22,4 % (IC à 95 % 9,4 % - 36,0 %) d'un asthme (ces pourcentages ne s'excluent pas mutuellement car plusieurs enfants présentaient plusieurs comorbidités). Chez 30 % de ces enfants qui ont été rapportés comme présentant des comorbidités, aucune comorbidité spécifique ou autre n'a été spécifiée [12].

1.3 Sévérité de la maladie (Sciensano)

La détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire sont des complications courantes d'une infection à VRS chez les jeunes enfants et constituent une cause fréquente d'hospitalisation. Selon l'analyse systématique de Li et al [10], le taux d'admission à l'hôpital avec hypoxémie pour des IVRI associées au VRS a été estimé à 8,9 (95 % PI 2,8 - 20,8) pour 1 000 enfants de moins d'un an et à 0,6 (95 % PI 0,1 - 1,6) pour 1 000 enfants âgés de 1 à 4 ans. Le taux d'admission à l'hôpital pour une IVRI associée au VRS avec tirage inter- ou sous-costal a été estimé à 9,0 (4,8 - 17,0) pour 1 000 enfants âgés de moins d'un an et à 3,1 (1,7 - 5,5) pour 1 000 enfants âgés de moins de 5 ans. L'étude de cohorte de naissance RESCEU fait état d'une admission en unité de soins intensifs dans 5,5 % des hospitalisations associées au VRS et dans 0 à 9 % de l'ensemble de la cohorte [11].

Les résultats de la surveillance belge des IRAS corroborent ces conclusions : parmi les enfants âgés de moins de 2 ans hospitalisés en raison du VRS, 4,8 % (IC à 95 % 3,3 % - 6,3 %) doivent être admis en soins intensifs et 2,4 % (IC à 95 % 1,3 - 3,4 %) ont besoin d'une ventilation mécanique invasive. Parmi les enfants âgés de 2 à 4 ans hospitalisés en raison du VRS, 3,6 % (IC à 95 % 0,2 % - 7,0 %) doivent être admis en réanimation et 3,0 % (IC à 95 % 0 - 5,9 %) ont besoin d'une ventilation mécanique invasive [12].

Si l'on extrapole ces résultats à la population belge des enfants de moins de 2 ans, cela représente chaque année environ 1 100 enfants hospitalisés à cause du VRS souffrant d'hypoxémie, 1 200 enfants présentant un tirage inter- ou sous-costal, 500 enfants développant un syndrome de détresse respiratoire aiguë pédiatrique, 130 enfants admis dans une unité de soins intensifs et 65 enfants nécessitant une ventilation mécanique invasive (dont environ 25 présentant une comorbidité préexistante).

En outre, les enfants plus âgés, de 2 à 4 ans, sont également touchés. En effet, chaque année, environ 200 enfants hospitalisés pour le VRS souffrent d'hypoxémie, 600 enfants présentent un tirage inter- ou sous-costal, 90 enfants développent un syndrome de détresse respiratoire aiguë pédiatrique, 20 enfants sont admis dans une unité de soins intensifs (dont environ 8 avec une comorbidité préexistante) et 17 enfants ont besoin d'une ventilation mécanique invasive (dont environ 8 avec une comorbidité préexistante).

Dans de rares cas, l'enfant peut mourir des suites de l'infection à VRS. Selon Li et al [10], le TFC hospitalier de l'IRL aiguë associée au VRS est estimé respectivement à 0,1 % (95 % PI 0,1 - 0,3) chez les enfants de moins d'un an, à 0,2 % (95 % PI 0,1 - 0,4) chez les enfants de 1 à 4 ans et à 0,1 % (95 % PI 0,1 - 0,2) chez les enfants de moins de 5 ans. Des données non publiées issues de la surveillance belge des IRAS sur la période 2012 - 2023 et portant sur 911 admissions à l'hôpital pour une IRL aiguë avec confirmation du VRS, confirment l'ordre de grandeur de ce TFC à l'hôpital : 0,1 % (95 % UR 0 - 0,4 %) chez les enfants de moins de 2 ans et 0 % chez les enfants âgés de 2 à 4 ans [12].

La proportion de décès attribuables au VRS par rapport aux décès toute cause (un décès attribuable au VRS étant défini comme un décès causé par le VRS dans la chaîne de causalité) dans les pays à revenu élevé a été estimée à 1,4 % (95 % UR 1,0 - 2,0) chez les

enfants de moins d'un an, à 1,3 % (95 % UR 1,0 - 1,8) chez les enfants âgés de 1 à 4 ans et à 1,4 % (95 % UR 1,0 - 2,0) chez les enfants âgés de moins de 5 ans [10].

Extrapolé à la population belge, cela correspond à 5 décès annuels liés au VRS (dont 3 à l'hôpital) chez les enfants de moins de 2 ans et à 1 décès supplémentaire lié au VRS chez les enfants de 2 à 4 ans.

1.4 Acceptabilité de la population

Selon une enquête récente évaluant les connaissances sur la maladie à VRS et l'acceptabilité des nouveaux outils de prévention dédiés auprès de 244 femmes enceintes, futurs pères et jeunes parents à Bruxelles, 75 % d'entre eux étaient à première vue favorables à l'adoption d'une mesure préventive contre le VRS et 25 % y étaient opposés ou avaient des doutes à ce sujet. Bien que 90 % d'entre eux avaient déjà entendu parler de la bronchiolite, moins de la moitié savaient qu'elle était liée au virus VRS [Blumental et al, rédaction en cours]. Près de 20 % d'entre eux avaient un parent déjà hospitalisé pour une bronchiolite. Après la lecture d'un texte informatif très court sur la charge du VRS, 89 % se sont déclarés en faveur de la mise en œuvre de la prévention, tandis que 11 % sont restés sceptiques ou hésitants. Parmi les personnes favorables, 100 % ont déclaré être prêtes à recevoir un nouveau vaccin pendant la grossesse si cela est recommandé et pour 60 % d'entre elles, la possibilité d'une co-administration avec les autres injections n'était pas importante. Lorsqu'on leur a demandé s'ils préféreraient un vaccin maternel ou une injection d'anticorps au bébé, 36 % ont répondu que cela leur était égal à partir du moment où calendrier national et/ou leurs professionnels de la santé le recommandaient. Ces résultats sont conformes à ceux de deux études antérieures publiées pendant la période précédant la pandémie de COVID-19, bien que 20 % des parents aient déclaré que la pandémie avait influencé négativement leur attitude actuelle face à la vaccination [24, 25]. D'autres études sont en cours pour évaluer l'opinion des gynécologues et des sages-femmes et pour trouver des moyens d'améliorer l'adhésion au programme de vaccination maternelle en général.

2 Vaccins

Pour une description complète, nous nous référons aux rapports publics européens d'évaluation (EPAR) publiés sur le [site web de l'EMA](#), sur le site de l'[AFMPS/FAGG](#) ou sur le site du [CBIP/BCFI](#).

2.1 Abrysvo®

Abrysvo est approuvé pour :

- Protection passive contre les IVRI causées par le VRS chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois grâce à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse.
- Immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention des IVRI causées par le VRS.

Le présent avis ne concerne que la vaccination maternelle avec Abrysvo® dans le but de protéger les enfants. Le CSS a déjà émis une autre recommandation en septembre 2023 sur la vaccination contre le VRS chez les patients adultes [26].

2.1.1 Type de vaccin

Abrysvo® est un vaccin bivalent à base de protéine F en forme préfusion du VRS. Il contient 120 µg de glycoprotéine F du VRS stabilisée en forme préfusion provenant des souches du VRS A et du VRS B (60 µg de chaque) sous forme posologique lyophilisée pour reconstitution. Il n'y a pas d'adjuvant.

2.1.2 Efficacité vaccinale et qualité des preuves (adapté du [rapport du KCE](#))

Essai MATISSE [27]

Le vaccin a été approuvé par l'EMA pour son utilisation chez les femmes enceintes entre les semaines 24 et 36 de gestation sur la base des résultats de l'essai MATISSE.

Les principales caractéristiques de l'essai sont présentées dans le tableau ci-dessous. Dans cet essai de phase 3 en double aveugle, 3 682 participantes maternelles ont été vaccinées et 3 676 ont reçu un placebo. Les infections sévères des voies respiratoires inférieures associées au VRS avec prise en charge médicale chez les nourrissons ont été évaluées à 90, 120, 150 et 180 jours après la naissance.

Tableau : PICO de l'essai MATISSE

Patients	<p>a. Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">○ Participantes maternelles : femmes enceintes en bonne santé âgées de 49 ans ou moins ; âge gestationnel de 24 à 36 semaines (SA) le jour prévu pour l'injection. Échographie rassurante du deuxième trimestre.○ Nourrissons participants : nourrissons nés de participantes maternelles ayant reçu le produit expérimental au moins 14 jours avant la naissance. <p>b. Exclusion : antécédents de réaction indésirable grave à un vaccin ou à un composant de vaccin, maladie grave de la femme enceinte ou du fœtus, grossesse issue d'une fécondation in vitro, complications ou anomalies de la grossesse au moment du consentement. D'autres critères d'exclusion sont énumérés dans la note de bas de page². Les nourrissons participants : recevant un anticorps monoclonal contre le VRS, issus d'une grossesse présentant des violations majeures du protocole, transfusion de plus de 20 ml/kg de tout produit sanguin avant 180 jours de vie.</p> <p>La distribution des caractéristiques démographiques et cliniques des participantes maternelles entre le groupe d'intervention et le groupe de contrôle était homogène. 64 % étaient de race blanche, 20 % de race noire et 12 % de race asiatique. L'âge médian était de 29 ans (14 à 47), l'âge gestationnel médian au moment de l'injection était de 31,3 semaines (24 à 36,9).</p> <p>Les caractéristiques et les critères obstétriques des nourrissons participants montraient une distribution homogène entre le groupe d'intervention et le groupe de contrôle. 51 % étaient de sexe masculin et 94 % étaient nés à terme.</p>
Intervention	Les participantes maternelles (n = 3 682) ont été attribuées au hasard, dans un rapport 1:1, dans le groupe recevant une injection intramusculaire du vaccin RSVpreF sans adjuvant à une dose de 120 µg (contenant 60 µg chacun des antigènes RSV A et RSV B).
Comparateurs	Placebo (n = 3 676).
Critères d'évaluation	a. Premier critère d'évaluation principal : infection sévère des voies respiratoires inférieures associée au VRS chez les nourrissons avec prise en charge médicale. La prise en charge médicale a été définie comme une consultation médicale pour une infection des voies respiratoires (IVR) et un résultat positif à la

² Les participants ont été exclus s'ils présentaient une des conditions médicales suivantes : grossesses antérieures avec accouchement prématuré à 34 SA ou moins, mortinaissance ou décès néonatal antérieurs, enfant atteint d'un trouble génétique ou d'une anomalie congénitale, maladies nécessitant un traitement immunosuppresseur, prise des médicaments suivants 28 jours avant l'obtention du consentement : anticorps monoclonaux ou corticostéroïdes systémiques pendant plus de 14 jours, abus d'alcool ou usage de drogues illicites, diathèse hémorragique, réception de produits sanguins/plasmatisques ou d'immunoglobulines dans les 60 jours précédant l'administration du produit expérimental, ou réception prévue lors de l'accouchement, ils ont été exclus s'ils avaient déjà reçu un vaccin homologué ou expérimental contre le VRS ou si celui-ci était reçu pendant la participation à l'étude.

	<p>RT-PCR du VRS et au moins un des éléments suivants : respiration rapide, ³SpO₂ < 93 %, canule nasale à haut débit ou ventilation mécanique, admission en USI de plus de 4 heures, nourrisson inconscient, évaluée à 90, 120, 150 et 180 jours après la naissance.</p> <p>b. Deuxième critère d'évaluation principal : infection des voies respiratoires inférieures associée au VRS chez les nourrissons avec prise en charge médicale. La prise en charge médicale a été définie comme une consultation médicale pour une infection des voies respiratoires (IVR) et un résultat positif au test RT-PCR du VRS et au moins un des éléments suivants : respiration rapide, ⁴SpO₂ < 95 %, tirage inter- ou sous-costal, évaluée à 90, 120, 150 et 180 jours après la naissance.</p> <p>c. Critères d'évaluation secondaires : Infection des voies respiratoires liée au VRS avec prise en charge médicale ; hospitalisation associée au VRS ; infection des voies respiratoires inférieures toute cause avec prise en charge médicale.</p> <p>d. La sécurité a été mesurée chez 7 357 participantes maternelles et 7 126 nourrissons. Les critères d'évaluation étaient la réactogénicité et les effets indésirables chez les participantes maternelles (à partir du moment du consentement éclairé jusqu'à 6 mois après l'accouchement) et les effets indésirables et les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées chez les nourrissons participants (effets indésirables de la naissance à l'âge d'un mois, maladies chroniques de la naissance à 12 mois - 24 mois si elles ont été enrôlées au cours de la première année de l'essai).</p>
Contexte	77 % des patients étaient originaires des États-Unis (n = 3 353), d'Afrique du Sud (n = 964), d'Argentine (n = 914), du Japon (n = 462) et d'autres pays : Taïwan, Espagne, Gambie, Pays-Bas, Chili, Finlande, Nouvelle-Zélande, Philippines, Mexique, Brésil, Danemark, Canada, Australie, République de Corée.
Durée	Inclusion des participantes maternelles entre le 17 juin 2020 et le 2 octobre 2022. Nourrissons participants : 96 % ont terminé le suivi à 1 mois, 79 % ont terminé le suivi à 6 mois et 46 % le suivi à 12 mois.
Analyse	Il s'agit d'une analyse intermédiaire préspecifiée. Le Comité de surveillance et de suivi des données a recommandé l'arrêt de l'essai pour des raisons d'efficacité. L'analyse du critère d'efficacité principal a été réalisée chez les nourrissons participants éligibles selon le protocole. Les résultats de laboratoire manquants ont fait l'objet d'une analyse de sensibilité. Les valeurs manquantes n'ont pas été imputées pour les critères d'évaluation liés à la sécurité. L'efficacité vaccinale a été estimée à l'aide d'une distribution binomiale du nombre de cas de maladie dans le groupe vacciné contre le VRS et compte tenu du nombre total de cas dans les deux groupes. La probabilité de réalisation du principal critère d'évaluation pour les intervalles de confiance était de 99,5 % à 90 jours (fonction alpha et procédure de Bonferroni) et de 97,58 % pour les intervalles ultérieurs (niveau alpha bilatéral de 0,0483 et procédure de Bonferroni).

Résultats de l'essai MATISSE

Critère	Intervention (N = 3 495) n (%)	Contrôles (N = 3 480) n (%)	Efficacité vaccinale (IC à 99,5 ou 97,58 %)	Différence au niveau du risque absolu (IC à 95 %)	NNV (IC à 95 %)
IVRI-VRS-PCM dans les 90 jours	6 (0.2)	33 (0.9)	81.8 (40.6 - 96.3)	0.8 (0.4 - 1.1)	129 (89 - 234)
IVRI-VRS-PCM dans les 120 jours	12 (0.3)	46 (1.3)	73.9 (45.6 - 88.8)	1 (0.5 - 1.4)	102 (71 - 181)

³ RR supérieur ou égal à 60 bpm pour un âge < 2 mois, supérieur ou égal à 50 bpm de 2 à moins de 12 mois, ou égal ou supérieur à 40 bpm entre 1 et 2 ans.

⁴ RR supérieur ou égal à 70 bpm pour un âge < 2 mois, supérieur ou égal à 60 bpm de 2 à moins de 12 mois, ou égal ou supérieur à 50 bpm entre 1 et 2 ans.

IVRI-VRS-PCM dans les 150 jours	16 (0.5)	55 (1.6)	70.9 (44.5 - 85.9)	1.1 (0.6 - 1.6)	89 (63 - 153)
IVRI-VRS-PCM dans les 180 jours	19 (0.5)	62 (1.8)	69.4 (44.3 - 84.1)	1.2 (0.7 - 1.7)	81 (57 - 136)
IVRI-VRS-PCM dans les 90 jours	24 (0.7)	56 (1.6)	57.1 (14.7 - 79.8)	0.9 (0.4 - 1.4)	108 (70 - 236)
IVRI-VRS-PCM dans les 120 jours	35 (1)	81 (2.3)	56.8 (31.2 - 73.5)	1.3 (0.8 - 1.9)	75 (52 - 138)
IVRI-VRS-PCM dans les 150 jours	47 (1.3)	99 (2.8)	52.5 (28.7 - 68.9)	1.5 (0.8 - 2.1)	67 (47 - 121)
IVRI-VRS-PCM dans les 180 jours	57 (1.6)	117 (3.4)	51.3 (29.4 - 66.8)	1.7 (1 - 2.5)	58 (41 - 100)
Critères d'évaluation secondaires					
IVRI-VRS-PCM dans les 90 jours	67 (1.9)	110 (3.2)	39.1 (16.7 - 55.7)	1.3 (0.5 - 1.9)	80 (50 - 197)
Hospitalisation associée au VRS dans les 90 jours	10 (0.3)	31 (0.9)	67.7 (15.9 - 89.5)	0.6 (0.2 - 1.0)	165 (104 - 407)
IVRI-VRS-PCM toute cause dans les 90 jours	186 (5.3)	200 (5.7)	7 (-22.3 - 29.3)	0.4 (-0.5 - 1.5)	-

IVRI-VRS-PCM : Infection des voies respiratoires inférieure à VRS avec prise en charge médicale ; IVRI-VRS-PCM : Prise en charge médicale ; NNV : Nombre de personnes à vacciner ; infection des voies respiratoires à VRS.

L'essai a été jugé de bonne qualité, avec un faible risque de biais. L'efficacité vaccinale pour les infections des voies respiratoires inférieures sévères liées au VRS avec prise en charge médicale allait de 81,8 % (IC à 99,5 40,6 - 87,1) dans les 90 jours de vie à 69,4 % (IC à 97,58 44,3 - 84,1) dans les 180 jours de vie. Pour ce critère d'efficacité, le critère d'efficacité vaccinale prédéfini a été atteint (limite inférieure de l'IC à 99,5 % > 20 %). La perte d'efficacité vaccinale a été rapide, passant de 82 % à 90 jours à 69 % à 180 jours pour les cas d'IVRI à VRS sévère avec prise en charge médicale.

L'efficacité vaccinale pour les infections des voies respiratoires inférieures liées au VRS avec prise en charge médicale n'a pas satisfait au critère d'efficacité vaccinale à 90 jours.

Les estimations ponctuelles de tous les critères d'évaluation principaux et secondaires (à l'exception de l'IVRI-PCM toute cause après 90 jours de vie) étaient en faveur de l'intervention.

Il convient de noter que l'essai a été mené pendant la pandémie de COVID-19 et que, dans ce contexte, les IVRI associées au VRS ne représentaient que 22 % des IVRI avec prise en charge médicale, alors que, dans les études pré-pandémie, le VRS était le pathogène le plus fréquent dans les régions où la vaccination antipneumococcique était pratiquée, et responsable de 50 à 80 % des cas d'hospitalisation pour bronchiolite. Le nombre nécessaire à vacciner (NNV) doit être calculé.

La fréquence des EIG dans les populations maternelles et des nourrissons a été similaire dans le groupe vacciné et dans le groupe de contrôle. Un décès de nourrisson lié au VRS a été enregistré dans le groupe placebo.

Qualité des preuves

La méthodologie GRADE a été utilisée pour évaluer les preuves de l'efficacité vaccinale. La qualité des preuves a été jugée élevée. Toutefois, deux aspects méritent d'être approfondis. Le premier, l'efficacité vaccinale pour les infections des voies respiratoires inférieures sévères liées au VRS avec prise en charge médicale allait de 81,8 % (IC à 99,5 % : 40,6 - 87,1) dans les 90 jours de vie à 69,4 % (IC à 97,58 % : 44,3 - 84,1) dans les 180 jours de vie. Les intervalles de confiance sont larges et il est possible d'envisager la rétrogradation de la qualité des preuves d'un niveau sur la base de la méthodologie GRADE. Nous considérons cependant que la majorité des cliniciens resteraient en faveur de la vaccination des femmes enceintes même si son efficacité réelle devait se situer à la limite inférieure de l'intervalle de confiance. Par conséquent, il n'est pas pertinent de réduire la qualité en raison d'une imprécision, et la certitude des preuves peut être considérée comme élevée. La discussion sur ce point est moins évidente concernant les hospitalisations associées au VRS à 90 jours (EV = 67,7 % ; IC à 99 % : 15,9 - 89,5) et 180 jours (EV = 56,8 % ; IC à 99 % : 10,1 - 80,7). Pour ce résultat, il semble justifié de rétrograder les preuves d'un niveau pour cause d'imprécision. Ensuite, les résultats présentés sont issus de l'analyse intermédiaire d'un seul essai, et il a été démontré qu'une telle analyse peut donner des résultats plus positifs que ceux observés dans des essais ultérieurs ou dans des données réelles. Une rétrogradation de la qualité des preuves d'un niveau pourrait être envisagée (qualité modérée), jusqu'à ce que des résultats définitifs et solides soient publiés.

2.1.3 *Dosage et administration*

Selon l'EMA, une dose unique de 0,5 ml doit être administrée entre les semaines 24 et 36 de la gestation, mais le CSS recommande une fenêtre plus étroite entre les semaines 28 et 36 de la gestation comme fenêtre préférentielle pour la vaccination.

2.1.4 *Effets indésirables*

Chez les femmes enceintes âgées de 24 à 36 semaines, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont légers à modérés (douleur au site de vaccination (41 %), maux de tête (31 %) et myalgie (27 %)) et disparaissent dans les 2 à 3 jours suivant leur apparition.

Aucun signal de sécurité significatif n'a été détecté dans l'**essai Matisse**, ni chez les participantes maternelles, ni chez les nourrissons. La fréquence des EI chez les participantes maternelles (dans le mois suivant l'injection) était de 13,8 % dans le groupe vacciné et de 13,1 % dans le groupe de contrôle. La fréquence des EI chez les participantes maternelles dans le mois était de 13,8 % dans le groupe vacciné et de 13,1 % dans le groupe de contrôle. Les participantes maternelles ont signalé plus fréquemment des douleurs musculaires et des maux de tête (27 % dans la population vaccinée contre 17 % dans la population de contrôle).

La fréquence des EIG chez les participantes maternelles dans les 6 mois suivant l'accouchement a été rapportée être similaire entre le groupe vacciné et le groupe de contrôle, l'EIG le plus fréquent étant la pré-éclampsie (1,8 % dans le groupe vacciné et 1,6 % dans le groupe de contrôle). Un décès maternel dans le groupe vacciné était dû à une hémorragie obstétricale et a été évalué comme n'étant pas lié au vaccin. Les naissances prématurées étaient de 0,8 % dans le groupe vacciné et de 0,6 % dans le groupe de contrôle. On a estimé que 4 EIG dans le groupe vacciné et 1 dans le groupe de contrôle étaient liés à l'injection.

La fréquence des EIG dans les populations des nourrissons a été similaire dans le groupe vacciné et dans le groupe de contrôle. Aucune n'a été évaluée comme étant liée à l'injection. Il y a eu au total 17 décès de nourrissons, 5 dans le groupe vacciné et 12 dans le groupe placebo.

Les résultats publiés par Pfizer ont montré un excès de naissances prématurées dans le groupe vacciné, limité aux sites de l'étude dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure (*Upper Middle Income Countries* – UMIC), plus particulièrement en Afrique du Sud et au Brésil. Un examen plus approfondi a montré que l'âge gestationnel au moment de la vaccination était similaire dans les deux contextes de revenus et qu'il était peu probable que cela explique la disparité observée dans les naissances prématurées. D'autres graphiques de l'âge gestationnel au moment de la vaccination par rapport à l'âge gestationnel à la naissance, stratifiés par niveau de revenu, n'ont pas montré de relation entre le moment de la vaccination et la prématurité.

Le CSS est relativement rassuré par le fait qu'il n'y a pas de signal clair d'une augmentation des naissances prématurées dans les pays à haut revenu suite à l'administration d'Abrysvo pendant la grossesse. On ne comprend pas très bien la cause du signal émis dans les contextes UMIC et on ne sait pas s'il est dû aux données uniquement de l'Afrique du Sud ou à celles de l'Afrique du Sud et du Brésil. Aucune différence de mortalité néonatale n'a été observée entre le groupe vacciné et le groupe de contrôle, et en fait les décès ont été moins nombreux dans le groupe vacciné que dans le groupe de contrôle. Potentiellement, la vaccination à un stade plus avancé de la grossesse pourrait atténuer les risques potentiels de prématurité.

2.1.5 Administration concomitante

Abrysvo peut être administré **en même temps que le vaccin contre la grippe saisonnière**, mais un **intervalle minimum de deux semaines est recommandé** entre l'administration d'Abrysvo et l'administration d'un vaccin tétanos, diphtérie et coqueluche acellulaire (Tdap recommandé en Belgique chez toutes les femmes enceintes entre les semaines 24 - 32, voir avis 8754). Il n'y a pas eu de problèmes de sécurité lors de l'administration conjointe d'Abrysvo et de Tdap chez des femmes en bonne santé et non enceintes. Cependant, alors que les réponses immunitaires au VRS A, au VRS B, à la diphtérie et au tétanos lors de la co-administration étaient non inférieures à celles obtenues après administration séparée, les réponses immunitaires aux composants de la coqueluche étaient plus faibles lors de la co-administration que lors de l'administration séparée et ne répondaient pas aux critères de non-infériorité. Nous ne disposons pas encore de données sur la coadministration d'abrysvo et du vaccin contre le COVID-19, ni de données sur l'immunogénicité lorsqu'abrysvo est coadministré avec le vaccin antigrippal (seules des données de sécurité ont été publiées).

3 Anticorps monoclonaux

Pour une description complète, nous nous référons aux rapports publics européens d'évaluation (EPAR) publiés sur le [site web de l'EMA](#), sur le site de l'[AFMPS/FAGG](#) ou sur le site du [CBIP/BCFI](#).

3.1 Palivizumab (Synagis®)

Le palivizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé dont l'action cible un épitope du site antigénique A de la protéine hybride (F ou fusion) du VRS. Il exerce une puissante activité de neutralisation et d'inhibition de la fusion contre les souches des sous-types A et B du VRS.

Le produit a été autorisé pour la première fois en août 1999.

D'après le RCP, Synagis est indiqué pour la prévention d'affections graves des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) nécessitant une hospitalisation chez les enfants hautement susceptibles de contracter une infection par le VRS :

- Les enfants nés à 35 semaines de gestation ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de la saison de circulation du VRS.
- Les enfants âgés de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour une dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois.
- Les enfants âgés de moins de 2 ans et présentant une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.

Néanmoins, en Belgique, Synagis est remboursé sous certaines conditions plus restrictives (voir Tableau 2)

3.1.1 *Posologie et mode d'administration*

La dose recommandée de palivizumab est de 15 mg/kg de poids corporel, administrée une fois par mois au cours des saisons de circulation du VRS anticipées (risque dans la communauté (octobre à mars)). Le produit est remboursé pour un maximum de 5 injections. Chez les prématurés, la première injection est effectuée avant la sortie de l'hôpital.

Le palivizumab est administré par voie intramusculaire, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse. Il faut éviter d'injecter le médicament dans le muscle fessier, étant donné le risque d'atteinte du nerf sciatique. L'injection doit être réalisée en respectant les conditions d'asepsie.

3.1.2 *Effets indésirables*

Les effets indésirables les plus graves du palivizumab sont l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité aiguë. Les effets indésirables les plus fréquents du palivizumab sont la fièvre, les éruptions cutanées et les réactions au point d'injection.

3.2 Nirsevimab (Beyfortus®)

Beyfortus® est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au 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.

3.2.1 *Posologie et mode d'administration*

La dose recommandée est une dose unique de 50 mg administrée par voie intramusculaire chez les nourrissons dont le poids corporel est < 5 kg et une dose unique de 100 mg administrée par voie intramusculaire chez les nourrissons dont le poids corporel est ≥ 5 kg.

Beyfortus® doit être administré avant le début de la saison de circulation du VRS, ou dès la naissance chez les nourrissons nés au cours la saison de circulation du VRS.

La posologie chez les nourrissons dont le poids corporel est compris entre 1,0 kg et < 1,6 kg est basée sur une extrapolation, aucune donnée clinique n'étant disponible. On s'attend à ce que l'exposition des nourrissons de moins de 1 kg soit plus élevée que celle des nourrissons plus lourds. Les bénéfices et les risques de l'utilisation du nirsevimab chez les nourrissons de moins de 1 kg doivent être soigneusement évalués.

Il est administré par voie intramusculaire, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse. Il faut éviter d'injecter le médicament dans le muscle fessier, étant donné le risque d'atteinte du nerf sciatique.

Pour une description complète, nous nous référons à [l'EPAR](#).

3.2.2 Administration concomitante avec des vaccins

Le nirsevimab étant un anticorps monoclonal, c.-à.-d. un agent d'immunisation passive spécifique au VRS, il ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire active induite par les vaccins coadministrés. L'expérience en matière d'administration concomitante avec des vaccins est limitée. Dans les essais cliniques, lorsque le nirsevimab a été administré avec les vaccins usuels de l'enfance, le profil de tolérance et de réactogénicité de la dose coadministrée était similaire à celui des vaccins de l'enfance administrés seuls. Le nirsevimab peut donc être coadministré avec les vaccins de l'enfance. Le nirsevimab ne doit pas être mélangé à un vaccin dans une même seringue ou un même flacon. En cas d'administration concomitante avec des vaccins injectables, chaque produit doit être administré à l'aide d'une seringue différente et à des sites d'injection distincts.

3.2.3 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent était les éruptions cutanées (0,7 %) survenues dans les 14 jours suivant l'administration. La majorité des cas étaient d'intensité légère à modérée. De plus, une pyrexie et des réactions au site d'injection ont été rapportées à un taux respectif de 0,5 % et 0,3 % dans les 7 jours suivant l'administration. Les réactions au site d'injection ont été sans gravité.

Dans l'essai Nirsevimab NCT02878330 (voir rapport KCE), les événements indésirables de grade 3 ou plus étaient similaires dans les deux groupes, l'investigateur a considéré qu'aucun n'était lié au produit expérimental. Des événements indésirables graves ont été signalés chez 11,2 % (108 sur 968) des participants ayant reçu le nirsevimab et chez 16,9 % (81 sur 479) de ceux ayant reçu le placebo. Cinq décès sont survenus jusqu'au jour 361 (deux décès dans le groupe nirsevimab et trois dans le groupe placebo), aucun décès n'a été reconnu comme étant dû au VRS ou n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au nirsevimab ou au placebo. Dans le groupe nirsevimab, 1 décès au jour 97 a été causé par une sténose de la veine pulmonaire non précédemment diagnostiquée, et 1 décès de cause inconnue est survenu au jour 123. Dans le groupe placebo, 1 décès au jour 343 a été causé par un épanchement péricardique, et 2 décès (aux jours 26 et 109) ont été causés par une pneumonie. Cinq participants ont dû être admis aux soins intensifs, tous dans le groupe placebo.

Dans l'essai Melody [28, 29] (voir le rapport du KCE), des effets indésirables liés au nirsevimab ou au placebo ont été signalés chez 1,3 % des patients ayant reçu le nirsevimab et 1,5 % des patients ayant reçu le placebo jusqu'à 360 jours après l'injection. Les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été similaires dans les deux groupes. Quatre effets indésirables présentant un intérêt particulier ont été signalés dans le groupe nirsevimab : une éruption maculopapulaire de grade 1 signalée chez 2 participants (jour 1 de l'étude), une éruption papulaire de grade 1 chez 1 participant (jour 1 de l'étude) et une éruption maculaire érythémateuse de grade 3 (jour 7 de l'étude, 6 jours après l'administration de la dose). Aucune anaphylaxie ou autre hypersensibilité grave n'a été rapportée. Quatre décès sont survenus jusqu'au jour 361, tous parmi les patients ayant reçu du nirsevimab. Un décès de cause inconnue est survenu au jour 140, deux décès (aux 143e et 338e jours) ont été attribués à une gastro-entérite chez des nourrissons qui n'avaient pas consulté pour cette maladie, et un décès est survenu après une fracture de la base du crâne à la suite d'un accident de la route.

3.2.4 Impact à long terme

La protection conférée par le nirsevimab est monoclonale, alors que la vaccination maternelle permet une immunisation plus polyclonale. La possibilité d'émergence de variantes

d'échappement acquérant une résistance sous la pression sélective d'un AcM à demi-vie prolongée ciblant des épitopes uniques est donc préoccupante. Jusqu'à présent, les souches résistantes au palivizumab ont été très rares, la résistance n'ayant été signalée que chez 5 % des enfants hospitalisés pour une infection à VRS malgré un traitement prophylactique au palivizumab [30, 31]. Cependant, la surveillance génomique des souches circulantes de VRS serait de la plus haute importance pour contrôler l'émergence de mutations et de résistances une fois que l'utilisation d'anticorps monoclonaux sera étendue à une plus grande partie de la population pédiatrique.

Une autre préoccupation est la possibilité de formation d'anticorps anti-médicaments (ADA), qui peuvent conduire à des maladies du complexe immunitaire plus ou moins graves ou perturber les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'AcM ainsi que ses capacités de neutralisation [30]. La présence d'ADA a été détectée dans une proportion faible mais non négligeable d'enfants vaccinés au palivizumab et au nirsevimab (6 % dans les essais cliniques de phase 2b et 3 du nirsevimab), mais n'a pas été liée jusqu'à présent à des événements cliniques indésirables ou à une perte d'efficacité [28, 32]. Ce point doit néanmoins faire l'objet d'un suivi attentif dans les cohortes immunisées, en particulier chez celles qui ont reçu du nirsevimab pendant deux saisons consécutives.

3.2.5 Efficacité de protection et qualité des preuves ([adapté du rapport du KCE](#))

3.2.5.1 Le nirsevimab chez les grands prématurés et les prématurés moyens

L'essai sur le nirsevimab (NCT02878330) est un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo (2:1) incluant des nourrissons en bonne santé nés prématurément avec un âge gestationnel compris entre 29 et 35 semaines, âgés d'un an ou moins et entrant dans leur première saison de circulation du VRS [32]. Les participants ont reçu une injection intramusculaire de 50 mg de nirsevimab ou un placebo de solution saline normale au cours d'une période de deux mois précédant immédiatement la saison de circulation du VRS.

PICO de l'essai Nirsevimab NCT02878330

Patients

- a. **Inclusion** : prématurés nés entre 29 semaines 0 jour et 34 semaines 6 jours d'âge gestationnel ; âge : ≤ 1 an (≤ 8 mois chez les nourrissons nés en Europe) ; entrant dans leur première saison complète de circulation du VRS.
- b. **Exclusion** : les nourrissons à qui il est recommandé de recevoir du palivizumab selon les directives locales ou nationales ; les autres critères d'exclusion sont énumérés dans la note de bas de page⁵.

L'âge gestationnel moyen des participants était de 33 semaines ; l'âge moyen était de 3,3 mois ; 72 % étaient blancs ; 48 % étaient de sexe féminin ; la majorité (61 %) avait un poids ≤ 5 kg. Les caractéristiques démographiques étaient globalement similaires dans les différents groupes de l'essai. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'âge du sujet au moment de la randomisation (c'est-à-dire < 3 mois, > 3 à < 6 mois, > 6 mois).

⁵ Les participants ont été exclus dans les cas suivants : fièvre ($\geq 38,0^\circ\text{C}$, quelle que soit la voie d'administration) ou une maladie des voies respiratoires inférieures dans les 7 jours précédant la randomisation ; une maladie aiguë (définie comme la présence de signes et de symptômes modérés à sévères) au moment de la randomisation ; une infection active par le VRS (un enfant présentant des signes/symptômes d'infection respiratoire doit avoir un test VRS négatif) ou des antécédents connus d'infection par le VRS ; Toute thérapie médicamenteuse (chronique ou autre) dans les 7 jours précédant la randomisation (avec quelques exceptions) ; toute réception actuelle ou prévue d'agents immunosuppresseurs, y compris les stéroïdes ; réception de tout médicament expérimental ; insuffisance rénale connue ; dysfonctionnement hépatique connu, y compris une infection hépatique active ou chronique connue ou suspectée ; antécédents de CC/dysplasie broncho-pulmonaire ; anomalie congénitale cliniquement significative des voies respiratoires ; crise épileptique chronique ou trouble neurologique évolutif ou instable ; cardiopathie congénitale, à l'exception des enfants atteints d'une coronaropathie non compliquée (par exemple, persistance du canal artériel, petite malformation septale) ; antécédents d'un événement aigu suspecté ou avéré mettant en danger la vie de l'enfant ; immunodéficiência connue ; mère infectée par le VIH ; allergie connue ; réception de palivizumab ou d'un autre anticorps monoclonal contre le VRS ou d'un vaccin contre le VRS ; réception d'un anticorps monoclonal ou polyclonal (par exemple, immunoglobuline contre l'hépatite B, immunoglobuline intraveineuse), y compris la vaccination maternelle contre le VRS.

Intervention	Les participants (n = 1 453) ont été répartis aléatoirement dans un rapport 2:1 pour recevoir une injection intramusculaire de nirsevimab à une dose de 50 mg.
Comparateurs	Placebo
Critères d'évaluation	<p>a. Critère d'évaluation principal : incidence des IVRI à VRS confirmées avec prise en charge médicale (patients hospitalisés et ambulatoires) jusqu'à 150 jours après l'administration de la dose. Le diagnostic d'IVRI à VRS nécessite un échantillon respiratoire positif pour le VRS par RT-PCR effectuée dans un laboratoire central ET un résultat d'examen physique indiquant une atteinte des voies respiratoires inférieures (rhonchies, râles, crépitations ou sifflements) ET au moins un indicateur de la sévérité clinique⁶.</p> <p>b. Critère d'évaluation secondaire : hospitalisation pour une IVRI à VRS confirmée jusqu'à 150 jours après l'administration de la dose. Une hospitalisation liée au VRS est définie comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une hospitalisation pour troubles respiratoires avec un test VRS positif dans les 2 jours suivant l'hospitalisation (critère d'évaluation principal), OU - Apparition de nouveaux symptômes respiratoires chez un enfant déjà hospitalisé, avec une mesure objective de l'aggravation de l'état respiratoire et un test VRS positif (nosocomial). <p>c. Critère d'évaluation exploratoire : incidence des hospitalisations avec apport d'oxygène supplémentaire (VRS sévère) ; nombre d'admissions dans les hôpitaux et les unités de soins intensifs (USI) et durée du séjour.</p> <p>d. La sécurité a été mesurée chez 968 participants jusqu'à 360 jours après l'administration de la dose.</p> <p>e. Détermination de la pharmacocinétique du nirsevimab et de l'incidence des anticorps anti-médicaments.</p>
Contexte	164 sites dans 23 pays des deux hémisphères : 68 % des participants dans l'hémisphère nord (Bulgarie, Canada, République tchèque, France, Hongrie, Italie, Pologne, Fédération de Russie, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis) et 32 % dans l'hémisphère sud (Argentine, Australie, Brésil, Chili, Nouvelle-Zélande et Afrique du Sud). La taille de l'échantillon visait une puissance de 99 % pour détecter une réduction du risque relatif de 70 %. Le taux d'incidence dans le groupe placebo a été estimé à 8 %.
Durée	Entre novembre 2016 et décembre 2017, un total de 1 453 participants ont été randomisés.
Analyse	Les analyses d'efficacité ont été réalisées dans la population en intention de traiter, les analyses de sécurité ont été basées sur la population traitée. Une approche hiérarchique a été utilisée ; le critère d'évaluation secondaire n'était testé que si la signification statistique du critère d'évaluation principal était démontrée. Chez les sujets qui n'ont pas eu d'événement (IVRI à VRS) avant l'interruption de leur participation, leur statut d'événement a été imputé en supposant le taux d'IVRI à VRS observé dans le placebo.

⁶ - Augmentation de la fréquence respiratoire au repos (âge : < 2 mois, ≥ 60 respirations/min ; 2 - 6 mois, ≥ 50 respirations/min ; > 6 mois - 2 ans, ≥ 40 respirations/min), OU
- Hypoxémie (à l'air ambiant - saturation en oxygène < 95 % à des altitudes ≤ 1 800 mètres ou < 92 % à des altitudes > 1 800 mètres), OU
- Signes cliniques d'une maladie respiratoire sévère (p. ex. signes cliniques d'une maladie respiratoire sévère (par exemple, insuffisance hypoxique ou ventilatoire aiguë, nouvelle apnée, évasement nasal, rétractions intercostales, sous-costales ou supraclaviculaires, grognements) ou déshydratation secondaire à un apport oral inadéquat en raison de la détresse respiratoire (nécessité d'un liquide intraveineux).

Résultats de l'essai Nirsevimab NCT02878330

Critère	Groupe d'intervention (N = 969)	Groupe de contrôle (N = 484)	Efficacité vaccinale * (IC à 95 %)	Différence de risque absolu** (IC à 95 %)	NNT (IC à 95 %)
Incidence des IVRI à VRS avec prise en charge médicale jusqu'à 150 jours***	2.6 % (25)	9.5 % (46)	70.1 % (52.3 ; 81.2)	6.7 % (5.0 ; 7.7)	15 (13 ; 20)
Incidence des hospitalisations pour une IVRI à VRS confirmée jusqu'à 150 jours	0.8 % (8)	4.1 % (20)	78.4 % (51.9 ; 90.3)	3.2 % (2.1 ; 3.7)	31 (27 ; 48)
Incidence des cas d'infection à VRS sévère (oxygène supplémentaire)	0.4 % (4)	3.3 % (16)	87.5 % (62.9 ; 95.8)	2.9 % (2.1 ; 3.2)	34 (31 ; 48)
Durée médiane d'hospitalisation en jours (min, max)	6.5 (3,14)	7.0 (2,20)	-	-	-
Effets indésirables de grade 3 ou plus	8.0 % (77)	12.5 % (60)	-	-	-

* : Efficacité vaccinale mesurée par régression de Poisson avec variance robuste, comme indiqué dans l'article ; ** : Différence de risque absolu calculée par nos soins sur la base de l'efficacité vaccinale rapportée dans l'article ;

*** : un cas a été défini comme un résultat positif pour le VRS dans un test de réaction en chaîne de la polymérase de la transcriptase inverse en temps réel effectué dans un laboratoire central, un résultat d'examen physique indiquant une atteinte des voies respiratoires inférieures et au moins un indicateur de gravité clinique IC : Intervalle de confiance ; IVRI : Infection des voies respiratoires inférieures ; NNT : Nombre de patients à traiter ; VRS : Virus respiratoire syncytial.

Le risque de biais de l'essai était faible. L'efficacité vaccinale était de 70,1 % (IC à 95 % : 52,3 ; 81,2) contre les IVRI à VRS confirmées et 78,4 % (IC à 95 % : 51,9 ; 90,3) contre les hospitalisations pour IVRI à VRS confirmées dans les 150 jours suivant l'hospitalisation. Les NNT correspondants étaient respectivement de 15 (IC à 95 % : 13 ; 20) et 31 (IC à 95 % : 27 ; 48). L'efficacité vaccinale contre les infections à VRS sévères était de 87,5 % (IC à 95 % : 62,9 ; 95,8).

3.2.5.2 Le nirsevimab chez les nourrissons peu prématurés et à terme

L'essai MELODY est un essai de phase 3 évaluant le nirsevimab pour la prévention du VRS chez des nourrissons en bonne santé nés avant terme et des nourrissons nés à terme \geq semaine 35 d'âge gestationnel [28]. Sur la base des résultats des essais sur le nirsevimab NCT02878330 montrant une exposition sous-optimale au nirsevimab et une efficacité moindre chez les enfants > 5 kg, les participants ont reçu une injection intramusculaire de nirsevimab (à une dose de 50 mg s'ils pesaient < 5 kg ou à une dose de 100 mg s'ils pesaient ≥ 5 kg) ou un placebo.

PICO de l'essai MELODY

Patients	<p>a. Inclusion : nourrissons nés à terme ou peu prématurés \geq semaine 35 d'âge gestationnel ; entrant dans leur première saison complète de circulation du VRS.</p> <p>b. Exclusion : les nourrissons chez lesquels il est recommandé d'administrer du palivizumab selon les directives locales ou nationales ; les autres critères d'exclusion sont énumérés dans la note de bas de page⁷ et sont quasi les mêmes que ceux utilisés dans l'essai sur le Nirsevimab.</p>
-----------------	---

⁷ Les participants ont été exclus dans les cas suivants : fièvre ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$, quelle que soit la voie d'administration) ou une maladie des voies respiratoires inférieures dans les 7 jours précédant la randomisation ; tout antécédent d'IVRI ou IVRI

	86 % des participants avaient un âge gestationnel \geq 37 semaines ; l'âge moyen des participants était de 2,6 mois ; 54 % étaient blancs ; 48 % étaient de sexe féminin ; 40 % avaient un poids $<$ 5 kg, 15,6 % avaient un poids corporel \leq 2,5 kg. Les caractéristiques démographiques étaient globalement similaires dans les différents groupes de l'essai. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'âge du sujet au moment de la randomisation (c'est-à-dire $<$ 3 mois, $>$ 3 $<$ 6 mois, $>$ 6 mois).
Intervention	Les participants (n = 1 453) ont été attribués aléatoirement dans un rapport 2:1 dans un groupe recevant une injection intramusculaire de nirsevimab à une dose de 50 mg.
Comparateurs	Placebo
Critères d'évaluation	<p>a. Critère d'évaluation principal : incidence des IVRI à VRS confirmées avec prise en charge médicale (patients hospitalisés et ambulatoires) jusqu'à 150 jours après l'administration de la dose. Un diagnostic d'IVRI à VRS nécessite un échantillon respiratoire positif au VRS par RT-PCR effectuée dans un laboratoire central ET un résultat d'examen physique indiquant une atteinte des voies respiratoires inférieures (rhonchies, râles, crépitations ou <i>wheezing</i>) ET au moins un indicateur de la sévérité clinique⁸.</p> <p>b. Critère d'évaluation secondaire : hospitalisation pour une IVRI à VRS confirmée jusqu'à 150 jours après l'administration de la dose. Une hospitalisation liée au VRS est définie comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une hospitalisation pour troubles respiratoires avec un test VRS positif dans les 2 jours suivant l'hospitalisation (critère d'évaluation principal), OU - Apparition de nouveaux symptômes respiratoires chez un enfant déjà hospitalisé, avec une mesure objective de l'aggravation de l'état respiratoire et un test VRS positif (nosocomial). <p>c. Critère d'évaluation exploratoire : incidence des hospitalisations avec apport d'oxygène supplémentaire (VRS sévère) ; nombre d'admissions dans les hôpitaux et les unités de soins intensifs (USI) et durée de séjour.</p> <p>d. La sécurité a été mesurée chez 987 participants jusqu'à 360 jours après l'administration de la dose.</p> <p>e. Détermination de la pharmacocinétique du nirsevimab et de l'incidence des anticorps anti-médicaments.</p>
Contexte	Hémisphère nord (Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Canada, Espagne, Estonie, Finlande, France, Hongrie, Israël, Italie, Japon, Lettonie, Lituanie, Mexique, Pologne, République de Corée, République tchèque, Royaume-Uni, Russie, Suède, Turquie et Ukraine) et hémisphère sud (Afrique du Sud, Argentine, Australie, Brésil, Chili, Colombie, Nouvelle-Zélande et Panama). La taille de l'échantillon visait une puissance de 99 % pour détecter une réduction du risque relatif de 70 %. Le taux d'incidence dans le groupe placebo a été estimé à 8 %. Une analyse poolée de l'efficacité contre l'hospitalisation pour IVR à VRS dans l'essai du nirsevimab a été préspecifiée.
Durée	Entre juillet 2019 et novembre 2019, un total de 1 027 participants ont été recrutés dans l'hémisphère nord. Entre janvier 2020 et mars 2020, 462 participants au total ont été

active avant ou au moment de la randomisation ; antécédents connus d'infection par le VRS ou d'infection active par le VRS avant ou au moment de la randomisation ; tout traitement médicamenteux (chronique ou autre) dans les 7 jours précédant la randomisation (à quelques exceptions près) ; toute réception actuelle ou prévue d'agents immunosuppresseurs, y compris de stéroïdes ; antécédents de réception de sang, de produits sanguins ou d'immunoglobulines, ou réception prévue pendant la durée de l'étude ; réception de tout médicament expérimental ; insuffisance rénale connue ; dysfonctionnement hépatique connu, y compris une infection hépatique active ou chronique connue ou suspectée ; antécédents de MPC / dysplasie broncho-pulmonaire ; anomalie congénitale cliniquement significative des voies respiratoires ; crise épileptique chronique ou trouble neurologique évolutif ou instable ; cardiopathie congénitale, à l'exception des enfants atteints d'une CC non compliquée (par exemple, persistance du canal artériel, petite malformation septale) ; antécédents d'un événement aigu suspecté ou avéré mettant en jeu le pronostic vital ; immunodéficience connue ; mère infectée par le VIH ; allergie connue ; réception de palivizumab ou d'un autre anticorps monoclonal contre le VRS ou d'un vaccin contre le VRS ; réception d'un anticorps monoclonal ou polyclonal (par exemple, immunoglobuline contre l'hépatite B, immunoglobuline intraveineuse), y compris la vaccination maternelle contre le VRS.

⁸ - Augmentation de la fréquence respiratoire au repos (âge : $<$ 2 mois, \geq 60 respirations/min ; 2 - 6 mois, \geq 50 respirations/min ; $>$ 6 mois - 2 ans, \geq 40 respirations/min), OU

- Hypoxémie (à l'air ambiant - saturation en oxygène $<$ 95 % à des altitudes \leq 1 800 mètres ou $<$ 92 % à des altitudes $>$ 1 800 mètres), OU

- Signes cliniques d'une maladie respiratoire sévère (par ex. signes cliniques d'une infection respiratoire sévère (par exemple, insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, apparition d'apnée, évasement nasal, tirage intercostal, sous-costal ou sus-claviculaires, geignements) ou déshydratation secondaire à un apport oral inadéquat en raison de la détresse respiratoire (nécessité d'un liquide intraveineux).

recrutés en Afrique du Sud. Aucun autre participant n'a été recruté dans l'hémisphère sud. Un participant a été recruté au Japon en juillet 2020.

Analyse Les analyses d'efficacité ont été réalisées dans la population en intention de traiter, les analyses de sécurité ont été basées sur la population traitée. Une approche hiérarchique a été utilisée ; le critère d'évaluation secondaire n'était testé que si la signification statistique du critère d'évaluation principal était démontrée. Chez les sujets qui n'ont pas eu d'événement (IVRI à VRS) avant l'interruption de leur participation, leur statut d'événement a été imputé en supposant le taux d'IVRI à VRS observé dans le placebo.

Résultats de l'essai MELODY

Critère	Groupe d'intervention (N = 2009)	Groupe de contrôle (N = 1003)	Efficacité vaccinale * (IC à 95 %)	Différence de risque absolu** (IC à 95 %)	NNT (IC à 95 %)
Incidence des IVRI à VRS avec prise en charge médicale jusqu'à 150 jours***	1.2 % (24)	5.4 % (54)	76.4 % (62.3 ; 85.2)	4.1 % (3.4 ; 4.6)	24 (22 ; 30)
Incidence des hospitalisations pour une IVRI à VRS confirmée jusqu'à 150 jours	0.4 % (9)	2.0 % (20)	76.8 % (49.4 ; 89.4)	1.5 % (1.0 ; 1.8)	67 (56 ; 100)
Incidence des infections à VRS sévère (oxygène supplémentaire)	0.3 % (7)	1.7 % (17)	78.6 % (48.8 ; 91.0)	1.3 % (0.8 ; 1.5)	77 (67 ; 125)
Effets indésirables de grade 3 ou plus	3.1 % (61)	3.8 % (38)	-	-	-

* : Efficacité vaccinale mesurée par régression de Poisson avec variance robuste, comme indiqué dans l'article ; ** : Différence de risque absolu calculée par nos soins sur la base de l'efficacité vaccinale rapportée dans l'article ; *** : un cas a été défini comme un résultat positif pour le VRS dans un test de réaction en chaîne de la polymérase de la transcriptase inverse en temps réel effectué dans un laboratoire central, un résultat d'examen physique indiquant une atteinte des voies respiratoires inférieures et au moins un indicateur de gravité clinique IC : Intervalle de confiance ; IVRI : infection des voies respiratoires inférieures ; NNT : Number Needed to treat (nombre de patients à traiter) ; VRS : Virus respiratoire syncytial.

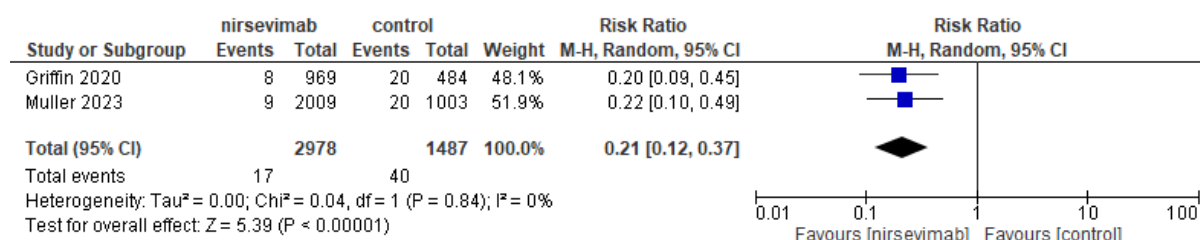
Le risque de biais de l'essai était faible (voir tableau). L'efficacité vaccinale contre les IVRI à VRS confirmées avec prise en charge médicale était de 76,4 % (IC à 95 % : 62,3 ; 85,2), avec un NNT de 24 (IC à 95 % : 22 ; 30). L'efficacité vaccinale contre l'hospitalisation pour IVRI à VRS confirmée était de 76,8 % (IC à 95 % : 49,4 ; 89,4).

Lorsque les résultats de l'essai Nirsevimab NCT02878330 et les résultats finaux de l'essai MELODY sont regroupés (voir **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** et **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**), l'efficacité vaccinale contre les IVRI à VRS confirmées avec prise en charge médicale est de 75 % (IC à 95 % : 66 ; 82), et l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations liées au VRS est de 79 % (IC à 95 % : 63 ; 88).

Figure 1 : Méta-analyse de l'efficacité du nirsevimab dans les cas d'IVRI à VRS confirmées avec prise en charge médicale jusqu'à 150 jours.



Figure 1 : Méta-analyse de l'efficacité du nirsevimab dans les cas d'IVRI à VRS confirmées avec prise en charge médicale jusqu'à 150 jours.



3.2.5.3 : Nourrissons prématurés à haut risque : essai MEDLEY

Cet essai de phase 2/3 a évalué la sécurité du nirsevimab par rapport au palivizumab chez des prématurés nés à moins de 35 semaines d'âge gestationnel sans maladie pulmonaire chronique (MPC) ni cardiopathie congénitale (CC) et chez des prématurés et des enfants nés à terme atteints de MPC ou de CC. Le critère d'évaluation principal de l'essai MEDLEY était la sécurité, les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité sont extrapolés car le palivizumab était le comparateur. Au total, 925 enfants de moins de 12 mois ont été randomisés dans un rapport 2:1, 615 dans la cohorte des prématurés et 310 dans la cohorte des patients atteints de MPC ou de CC. Cette dernière cohorte a été suivie pendant une saison de circulation du VRS consécutive : les personnes ayant reçu du nirsevimab ont reçu une deuxième dose de nirsevimab au cours de la saison suivante, tandis que les personnes ayant reçu du palivizumab ont été randomisées une deuxième fois pour recevoir une dose de nirsevimab ou une deuxième dose de palivizumab.

L'incidence des effets indésirables était similaire dans tous les groupes de traitement et dans toutes les cohortes. Cinq décès sont survenus dans le groupe nirsevimab : deux dans la cohorte des prématurés et trois dans la cohorte MPC-CC. Un décès est survenu dans le groupe palivizumab (cohorte MPC-CC), tous les décès ont été considérés comme non liés au traitement par l'investigateur.

3.2.5.4 : Essai HARMONIE (données préliminaires) [33].

Cet essai pragmatique (phase 3b) est mené au Royaume-Uni, en France et en Allemagne. Il évalue le nirsevimab pour la prévention des hospitalisations dues à une IVRI à VRS chez les nourrissons. Les nourrissons (≥ 29 semaines d'âge gestationnel) ont été randomisés dans un rapport ouvert 1:1 pour recevoir une injection intramusculaire unique de nirsevimab (< 5 kg 50 mg ; ≥ 5 kg 100 mg), ou aucune intervention (norme de soins) avant ou pendant la saison de circulation du VRS.

Au moment de l'analyse principale, 8 058 nourrissons ont été randomisés, 4 037 dans le groupe nirsevimab et 4 021 dans le groupe sans intervention. Parmi eux, 3 916 (48,6 %), 1 912 (23,7 %) et 2 230 (27,7 %) étaient âgés de $\leq 3,0$, $> 3,0$ et $\leq 6,0$, et $> 6,0$ mois. L'efficacité contre l'hospitalisation pour IVRI à VRS était de 83,21 % (IC à 95 % : 67,77 %, 92,04 %) et de 75,71 % (32,75 %, 92,91 %) contre l'IVRI à VRS sévère.

3.2.5.6 : Qualité des preuves

La qualité des preuves a été jugée élevée. L'essai Nirsevimab NCT02878330 et l'essai MELODY présentaient tous deux un faible risque de biais, et leurs résultats (ainsi que les résultats préliminaires non publiés de l'essai HARMONIE) étaient cohérents. Il y avait un certain degré d'indirectité. Tout d'abord, les nourrissons ayant des antécédents d'IVRI ont été exclus, alors qu'ils auraient pu représenter un groupe de personnes plus fragiles. Deuxièmement, aucun résultat n'a été obtenu en ce qui concerne la réduction de la mortalité. Mais nous avons considéré que ces deux éléments ne justifiaient pas une rétrogradation du niveau de qualité des preuves. Enfin, les résultats étaient suffisamment précis pour que l'on puisse décider de leurs avantages cliniques minimaux, et aucun biais de publication n'était apparent.

Que ce soit chez les nourrissons nés prématurément ou chez les nourrissons nés à terme ou peu prématurés, il existe des preuves de bonne qualité qu'une dose unique de nirsevimab a entraîné une plus faible incidence jours des infections des voies respiratoires inférieures associées au VRS avec prise en charge médicale et des hospitalisations que le placebo après 150 jours - la durée d'une saison de circulation type du VRS - après l'administration de la dose. Les résultats préliminaires non publiés de l'essai HARMONIE semblent confirmer ces résultats.

4 Autres recommandations nationales (dernière consultation mi-novembre 2023)

4.1 États-Unis (ACIP et AAP)

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7241e1.html>

Le nirsevimab est recommandé pour :

- Tous les nourrissons de moins de 8 mois nés pendant ou qui entament la première saison de circulation du VRS, y compris ceux chez lesquels l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) recommande l'administration de palivizumab ;
- Les nourrissons et les enfants âgés de 8 à 19 mois qui présentent un risque accru d'infection à VRS sévère et qui entament leur deuxième saison de circulation du VRS, y compris ceux qui sont recommandés par l'AAP pour recevoir du palivizumab.

Selon l'étiquetage de la FDA, les enfants qui ont reçu du nirsevimab ne doivent pas recevoir de palivizumab au cours de la même saison de circulation du VRS.

Quelques considérations pour la saison 2023 - 2024 du VRS en ce qui concerne l'administration du palivizumab par rapport au nirsevimab chez les nourrissons à haut risque au cours de la même saison de circulation du VRS.

1. Si le nirsevimab est administré, le palivizumab ne doit pas être administré plus tard dans la saison.
2. Si le palivizumab a été administré initialement pour la saison et que < 5 doses ont été administrées, le nourrisson doit recevoir 1 dose de nirsevimab. Il ne faut plus administrer de palivizumab.
3. Si le palivizumab a été administré au cours de la saison 1 et que l'enfant est éligible pour une prophylaxie contre le VRS au cours de la saison 2, l'enfant doit recevoir du nirsevimab au cours de la saison 2, s'il est disponible. Si le nirsevimab n'est pas disponible, le palivizumab doit être administré comme recommandé précédemment.

Le 22 septembre 2023, l'ACIP a recommandé l'administration saisonnière d'une dose de vaccin contre le VRS aux femmes enceintes pendant les semaines 32 à 36 de la grossesse.

4.2 France (HAS)

Recommandation de la HAS sur le Nirsevimab : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461236/fr/nirsevimab-beyfortus-dans-la-prevention-des-bronchiolites-a-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nouveau-nes-et-les-nourrissons

Dans le cadre de cette campagne nationale de vaccination, le nirsevimab est destiné aux enfants au cours de leur première année d'exposition à la circulation du VRS, c'est-à-dire :

- tous les nouveau-nés et les nourrissons nés après le 6 février 2023 ;
- tous les nouveau-nés dès la naissance, de préférence avant de quitter la maternité.

La période de vaccination 2023 - 2024 débutera le 15 septembre 2023 et durera jusqu'à la fin de l'épidémie, généralement à la fin du mois de janvier. La fin de l'épidémie est déterminée annuellement par *Santé publique France*. La période épidémique varie d'une année à l'autre et d'une région à l'autre.

4.3 Royaume-Uni (JCVI)

<https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023#programme-for-older-adults>

Programme de protection des nouveau-nés et des nourrissons :

- Le comité note que chez les nouveau-nés, un programme saisonnier, saisonnier avec rattrapage ou immunisation passive (anticorps monoclonal) tout au long de l'année pourrait être rentable avec différents prix potentiels combinant le coût du produit et de son administration.
- Le comité note qu'un programme d'immunisation maternelle active saisonnière ou tout au long de l'année pourrait être rentable avec différents prix potentiels combinant le coût du produit et de son administration.
- Le JCVI estime que les deux produits conviennent à un programme universel de protection des nouveau-nés et des nourrissons contre le VRS.
- Le JCVI n'a pas de préférence pour l'un ou l'autre produit, ni pour le choix d'un programme de vaccination maternelle ou d'un programme d'immunisation passive pour protéger les nouveau-nés et les nourrissons. Par conséquent, sous réserve de l'homologation du vaccin maternel, les deux options devraient être envisagées dans le cadre d'un programme universel.
- Le JCVI conseille de privilégier une offre tout au long de l'année pour un programme de vaccination passive ou de vaccination maternelle afin de garantir un taux d'adhésion élevé et pour des raisons d'efficacité opérationnelle, car il serait moins complexe et moins gourmand en ressources que d'organiser des campagnes saisonnières.
- Toutefois, les programmes les plus rentables étaient saisonniers, pour l'un ou l'autre produit, suivis de programmes saisonniers + de rattrapage pour le produit monoclonal, puis de programmes annuels pour l'un ou l'autre produit. Si les prix des produits sont similaires, il est difficile de les différencier sur la base du rapport coût-efficacité.

Le JCVI conseille d'élaborer un programme de vaccination contre le VRS, qui soit rentable, pour les nourrissons et les adultes plus âgés.

4.4 Luxembourg

https://gouvernement.lu/en/actualites/toutes_actualites/communiqués/2023/09-septembre/22-immunisation-bronchiolite-nourrissons.html

Cette nouvelle vaccination, administrée par injection intramusculaire et composée de l'anticorps monoclonal Nirsevimab, pourra être proposée aux nouveau-nés dès la naissance dans les maternités, à partir de la saison automne-hiver 2023 - 2024.

Il est recommandé pour les catégories d'enfants suivantes :

- Tous les nouveau-nés nés pendant la période de forte circulation du VRS (du 1^{er} octobre au 30 mars de chaque année) avec une injection intramusculaire de préférence avant la sortie de la maternité.
- Pour la saison 2023-2024, les enfants non vaccinés nés après le 1^{er} janvier 2023 recevront une injection intramusculaire au début de la saison de forte circulation du VRS (à partir d'octobre 2023).
- À partir de 2024, tous les nourrissons de moins de 6 mois nés en dehors de la période de forte circulation du VRS (avril à septembre) avec une injection intramusculaire au début de la saison de forte circulation du VRS.
- Enfants âgés de plus de 12 mois présentant des pathologies sous-jacentes qui augmentent le risque d'infection à VRS sévère (une injection intramusculaire par an jusqu'à l'âge de 2 ans).

4.5 Espagne

Après une revue de la littérature scientifique et une évaluation de l'utilisation du Nirsevimab dans la population âgée de moins d'un an, il est recommandé par ordre de priorité, et uniquement pour cette saison 2023 - 2024, dans les groupes de population suivants :

Population de nourrissons présentant un risque élevé d'infection à VRS sévère, notamment :

- a) les prématurés dont l'âge gestationnel est inférieur à 35 semaines (administration d'une dose unique avant l'âge de 12 mois) ;
- b) patients atteints d'une cardiopathie congénitale cyanogène ou non cyanogène avec un
- c) retentissement hémodynamique;
- d) (patients atteints de dysplasie broncho-pulmonaire et
- e) les patients présentant d'autres pathologies sous-jacentes à haut risque de bronchiolite sévère à VRS (voir les conditions dans la section des recommandations).

Chez les patients présentant les conditions de risque b, c et d, le nirsevimab sera administré avant chaque saison de circulation du VRS, avant l'âge de 24 mois au moment de la vaccination.

Enfants de moins de 6 mois au début ou pendant la saison de circulation du VRS : Pour la saison 2023 - 2024, le nirsevimab est recommandé chez les enfants de moins de 6 mois nés entre le 1^{er} avril 2023 et le 31 mars 2024. Les enfants nés pendant la saison seront immunisés en priorité et ceux nés avant la saison seront immunisés le plus tôt possible (octobre).

Il faut s'efforcer de vacciner la majorité de la population cible au début de l'année scolaire. La saison de circulation du VRS (en octobre). En outre, les enfants nés pendant la saison (octobre à mars) doivent recevoir le nirsevimab très tôt (de préférence dans les 24 à 48 heures suivant la naissance) en raison de la gravité accrue d'infection à VRS au cours des premiers jours de vie.

D'autres stratégies de prévention, telles que les vaccins pour les femmes enceintes, devraient être disponibles dans un avenir proche. Par conséquent, ces recommandations et ces groupes cibles seront revus pour les prochaines saisons.

4.6 Suède

Recommandations de l'Agence du médicament ciblant en priorité les naissances prématurées < 32 GW ou les enfants présentant des pathologies sous-jacentes pour le Nirsevimab pour la saison hivernale 2023/2024.

VI REFERENCES

1. J. Domachowske, S. A. Madhi, E. A. F. Simões, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*, 2022. **386**(9): p. 892-894. 10.1056/NEJMc2112186
2. E. A. F. Simões. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease in Infants in the United States: A Synthesis. *J Infect Dis*, 2022. **226**(Suppl 2): p. S143-s147. 10.1093/infdis/jiac211
3. M. Suh, N. Movva, X. Jiang, et al. Respiratory Syncytial Virus Is the Leading Cause of United States Infant Hospitalizations, 2009-2019: A Study of the National (Nationwide) Inpatient Sample. *J Infect Dis*, 2022. **226**(Suppl 2): p. S154-s163. 10.1093/infdis/jiac120
4. C. S. Arriola, L. Kim, G. Langley, et al. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020. **9**(5): p. 587-595. 10.1093/jpids/piz087
5. B. Rha, A. T. Curns, J. Y. Lively, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016. *Pediatrics*, 2020. **146**(1). 10.1542/peds.2019-3611
6. R. Dagan, B. A. van der Beek, S. Ben-Shimol, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine*, 2023. **90**: p. 104493. 10.1016/j.ebiom.2023.104493
7. D. Danino, N. Givon-Lavi, S. Ben-Shimol, et al. Understanding the Evolution of Antibiotic-nonsusceptible Pneumococcal Nasopharyngeal Colonization Following Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Young Children. *Clin Infect Dis*, 2019. **69**(4): p. 648-656. 10.1093/cid/ciy926
8. E. N. Hodges, M. White and C. B. Nelson. All Infants Are at Risk of Developing Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection and Deserve Protection. *J Infect Dis*, 2022. **226**(Suppl 2): p. S148-s153. 10.1093/infdis/jiac244
9. E. A. F. Simões. Respiratory Syncytial Virus Disease in Young Children and Older Adults in Europe: A Burden and Economic Perspective. *J Infect Dis*, 2022. **226**(Suppl 1): p. S1-s9. 10.1093/infdis/jiac252
10. Y. Li, X. Wang, D. M. Blau, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022. **399**(10340): p. 2047-2064. 10.1016/s0140-6736(22)00478-0
11. J. G. Wildenbeest, M. N. Billard, R. P. Zuurbier, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*, 2023. **11**(4): p. 341-353. 10.1016/s2213-2600(22)00414-3
12. BELSARI study group. Unpublished results from the Belgian SARI surveillance (2012-2023). <https://www.sciensano.be/en/projects/severe-acute-respiratory-infection-surveillance-a-sentinel-network-hospitals>.
13. D. Damore, J. M. Mansbach, S. Clark, et al. Prospective multicenter bronchiolitis study: predicting intensive care unit admissions. *Acad Emerg Med*, 2008. **15**(10): p. 887-94. 10.1111/j.1553-2712.2008.00245.x
14. L. Garegnani, L. Styrnisdóttir, P. Roson Rodriguez, et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. **11**(11): p. Cd013757. 10.1002/14651858.CD013757.pub2
15. L. B. Havdal, H. Bøås, T. Bekkevold, et al. Risk factors associated with severe disease in respiratory syncytial virus infected children under 5 years of age. *Front Pediatr*, 2022. **10**: p. 1004739. 10.3389/fped.2022.1004739
16. S. Kenmoe, C. Kengne-Nde, A. F. Modiyinji, et al. Comparison of health care resource utilization among preterm and term infants hospitalized with Human Respiratory

- Syncytial Virus infections: A systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies. *PLoS One*, 2020. **15**(2): p. e0229357. 10.1371/journal.pone.0229357
17. M. Kobiałka, T. Jackowska and A. Wrotek. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children. *Viruses*, 2023. **15**(8). 10.3390/v15081713
 18. J. M. Mansbach, P. A. Piedra, M. D. Stevenson, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics*, 2012. **130**(3): p. e492-500. 10.1542/peds.2012-0444
 19. K. Purcell and J. Fergie. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. **23**(5): p. 418-23. 10.1097/01.inf.0000126273.27123.33
 20. T. Shi, S. Vennard, S. Mahdy, et al. Risk Factors for Poor Outcome or Death in Young Children With Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*, 2022. **226**(Suppl 1): p. S10-s16. 10.1093/infdis/jiaa751
 21. C. B. Hall, G. A. Weinberg, M. K. Iwane, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*, 2009. **360**(6): p. 588-98. 10.1056/NEJMoa0804877
 22. S. Meury, S. Zeller and U. Heininger. Comparison of clinical characteristics of influenza and respiratory syncytial virus infection in hospitalised children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 2004. **163**(7): p. 359-63. 10.1007/s00431-004-1445-6
 23. N. Viguria, I. Martínez-Baz, L. Moreno-Galarraga, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization in children in northern Spain. *PLoS One*, 2018. **13**(11): p. e0206474. 10.1371/journal.pone.0206474
 24. G. Lee Mortensen and K. Harrod-Lui. Parental knowledge about respiratory syncytial virus (RSV) and attitudes to infant immunization with monoclonal antibodies. *Expert Rev Vaccines*, 2022. **21**(10): p. 1523-1531. 10.1080/14760584.2022.2108799
 25. C. R. Wilcox, A. Calvert, J. Metz, et al. Attitudes of Pregnant Women and Healthcare Professionals Toward Clinical Trials and Routine Implementation of Antenatal Vaccination Against Respiratory Syncytial Virus: A Multicenter Questionnaire Study. *Pediatr Infect Dis J*, 2019. **38**(9): p. 944-951. 10.1097/inf.0000000000002384
 26. Superior Health Council Belgium. Vaccination against RSV (adults). 2023, https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20230918_shc-9725_rsv_vaccination_adults_vweb_1.pdf.
 27. B. Kampmann, S. A. Madhi, I. Munjal, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*, 2023. **388**(16): p. 1451-1464. 10.1056/NEJMoa2216480
 28. L. L. Hammitt, R. Dagan, Y. Yuan, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*, 2022. **386**(9): p. 837-846. 10.1056/NEJMoa2110275
 29. W. J. Muller, S. A. Madhi, B. Seoane Nuñez, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*, 2023. **388**(16): p. 1533-1534. 10.1056/NEJMc2214773
 30. S. C. J. Jorgensen. Nirsevimab: review of pharmacology, antiviral activity and emerging clinical experience for respiratory syncytial virus infection in infants. *J Antimicrob Chemother*, 2023. **78**(5): p. 1143-1149. 10.1093/jac/dkad076
 31. Q. Zhu, B. Lu, P. McTamney, et al. Prevalence and Significance of Substitutions in the Fusion Protein of Respiratory Syncytial Virus Resulting in Neutralization Escape From Antibody MEDI8897. *J Infect Dis*, 2018. **218**(4): p. 572-580. 10.1093/infdis/jiy189
 32. M. P. Griffin, Y. Yuan, T. Takas, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*, 2020. **383**(5): p. 415-425. 10.1056/NEJMoa1913556
 33. S. B. Drysdale. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. . 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon,

2023, <https://espidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/19/2023/05/ESPID23-Abstracts-Book.pdf>

VII COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site internet du CSS (page : [Qui sommes-nous](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Le groupe de travail ad hoc a été présidé par **David TUERLINCKX et Sophie BLUMENTAL** et le secrétariat scientifique a été assuré par Veerle MERTENS.

L'avis a été rédigé sur la base des discussions au sein du groupe de travail *ad hoc* et en collaboration avec le KCE et Sciensano.

BEUTELS Philippe	Sciences sociales, économie et organisation des soins de santé, médecine des maladies infectieuses	<i>UAntwerpen, CHERMID, SIMID</i>
BLUMENTAL Sophie	Pédiatrie, médecine des maladies infectieuses, vaccinologie, Immunodéficiência congénitale, infections à pneumocoques, tuberculose	<i>ULB, CHIREC</i>
BOIY Tine	Pédiatrie, maladies rares, maladies et anomalies congénitales héréditaires et néonatales, syndrome de Down	<i>UAntwerpen, UZA</i>
BOSSUYT Nathalie	Epidémiologie des maladies infectieuses	<i>Sciensano</i>
CARRILLO SANTISTEVE Paloma	Médecine générale, médecine des maladies infectieuses, vaccinologie, médecine préventive, santé publique	<i>ONE</i>
CHATZIS Olga	Pédiatrie, médecine des maladies infectieuses, maladies et anomalies congénitales héréditaires et néonatales, vaccinologie	<i>UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc</i>
CORNELISSEN Laura	Obstétrique, gynécologie, épidémiologie, médecine des maladies infectieuses, santé maternelle, santé publique	<i>Sciensano</i>
COSTA Elena	Obstétrique, gynécologie	<i>KCE</i>
MAERTENS Kirsten	Vaccinologie, vaccination maternelle	<i>UAntwerpen</i>
MALFROOT Anne	Pédiatrie, infectiologie	<i>UZ Brussel</i>
ROBERFROID Dominique	Epidémiologie, anthropologie, sciences de la santé	<i>KCE, UNamur</i>
SMEESTERS Pierre	Pédiatrie, infectiologie, vaccinologie	<i>HUDERF</i>
SPODEN Julie	Médecine générale	<i>SSMG</i>
SWENNEN Béatrice	Épidémiologie et vaccinologie	<i>ULB</i>
TILMANNE Anne	Pédiatrie, infectiologie	<i>CHU Tivoli</i>

TUERLINCKX David	Pédiatrie et vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DER LINDEN Dimitri	Pédiatrie, infectiologie, médecine du voyage et VIH	UCL

Les experts suivants ont approuvé les conclusions lors de la réunion du NITAG du 16 novembre 2023 et/ou ont approuvé l'avis par courriel le 24 novembre 2023. Le NITAG était coprésidé par **David TUERLINCKX** et **Steven CALLENS**. Le secrétariat scientifique était assuré par Fabrice PETERS et Veerle MERTENS.

BLUMENTAL Sophie	Pédiatrie, médecine des maladies infectieuses, vaccinologie, immunodéficience congénitale, infections à pneumocoques, tuberculose	ULB, CHIREC
CALLENS Steven	Médecine interne, médecine des maladies infectieuses, maladies transmissibles émergentes, médecine du voyage, vaccinologie, tuberculose, SIDA-VIH, Ebola, COVID-19	<i>UGent, UZ Gent</i>
CARRILLO SANTISTEVE Paloma	Médecine générale, médecine des maladies infectieuses, vaccinologie, médecine préventive, santé publique	ONE
CHATZIS Olga	Pédiatrie, médecine des maladies infectieuses, maladies et anomalies congénitales héréditaires et néonatales, vaccinologie	UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc
DE LOOF Geert	Médecine générale, pharmacologie.	Cabinet privé, ex-CBIP-BCFI
DE SCHRYVER Antoon	Médecine du travail et environnementale	<i>UAntwerpen</i>
DOGNE Jean Michel	Pharmacie et pharmacovigilance	UNamur, AFMPS, EMA
MAERTENS Kirsten	Vaccinologie, vaccination maternelle	<i>UAntwerpen</i>
MALFROOT Anne	Pédiatrie, infectiologie	<i>UZ Brussel</i>
MENDEZ Murielle	Santé publique et environnementale, économie	Kaleido
MICHIELS Barbara	Médecine générale	<i>UAntwerpen</i>
PELEMAN Renaat	Pédiatrie, infectiologie, vaccinologie gestion des services de santé	<i>UZ Gent</i>
ROBERFROID Dominique	Epidémiologie, anthropologie, sciences de la santé	KCE, UNamur
ROSSI Camelia	Infectiologie, VIH, médecine des voyages et médecine interne	CHU Ambroise Paré
SPODEN Julie	Médecine générale	SSMG
SWENNEN Béatrice	Épidémiologie et vaccinologie	ULB
TILMANNE Anne	Pédiatrie, infectiologie	CHU Tivoli

TUERLINCKX David	Pédiatrie et vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DAMME Pierre	Epidémiologie, vaccinologie, infectiologie, santé publique	<i>UAntwerpen</i>
VAN DER LINDEN Dimitri	Pédiatrie, infectiologie, médecine du voyage et VIH	UCL
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, vaccinologie et médecine des voyages	ex-CHU Saint-Pierre, ULB
VEKEMAN Veerle	Médecine générale	<i>Kind en Gezin</i>
VERHAEGEN Jan	Immunologie, microbiologie clinique, transplantation	<i>UZ Leuven</i>
WAETERLOOS Geneviève	Qualité des vaccins et des dérivés sanguins	Sciensano

Les experts suivants ont été entendus mais n'ont pas participé à l'approbation de l'avis.

DAEMS Joël	DG Médicaments	RIZIV-INAMI
DAELEMANS Siel	Pédiatrie, médecine des maladies infectieuses, médecine pulmonaire, mucoviscidose, RSV, COVID-19.	VUB, <i>UZ Brussel</i>
DOCHEZ Carine	Coordinateur du <i>Spearhead Domain Vaccines</i>	FAGG-AFMPS
FRERE Julie	Pédiatrie, infectiologie	CHR Citadelle
GOETGHEBUER Tessa	Pédiatrie, infectiologie	CHU St Pierre, ONE
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, prévention des infections, microbiologie	<i>UZ Gent</i>
PERIN Belinda	Médecine générale, vaccinologie	AVIQ - ONE
SHELSTRAETE Petra	Pédiatrie, pneumologie, infectiologie	<i>UZ Gent</i>
THEETEN Heidi	Vaccinologie	VAZG
VANDEN DRIESSCHE Koen	Pédiatrie, infectiologie	UZA

Les personnes suivantes ont été entendues : Pfizer et Sanofi.

La traduction a été réalisée en externe.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service fédéral santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du *pool* des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.fgov.be.



www.css-hgr.be



Cette publication ne peut être vendue.



Santé publique
Sécurité de la Chaîne alimentaire
Environnement