

**Présidente Dr: Isabel de la FUENTE GARCIA**  
Société luxembourgeoise de pédiatrie

**Vice-présidente : Dr Thérèse STAUB**  
Service National des Maladies Infectieuses

**Secrétaire : Dr Silvana MASI**  
Direction de la Santé,  
Division de la Médecine scolaire et de la santé des  
enfants et adolescents

**Membres :**

**Dr Michael SIEREN**  
Société Luxembourgeoise  
de Pneumologie

**Dr Jean SERVAIS**  
Société Médicale  
Luxembourgeoise de  
Géronto-Gériatrie

**Thibault FERRANDON**  
Fédération  
Luxembourgeoise des  
Laboratoires d'Analyses  
Médicales

**Dr Véronique HEYMANS**  
Association des Médecins-  
Dentistes

**Dr Yaiza RIVERO**  
Direction de la Santé,  
Médecin-Chef de pôle de  
Médecine Préventive et  
Santé des Populations

**Dr Monique PERRIN**  
Laboratoire National de  
Santé

**Dr Jean-Claude SCHMIT**  
Direction de la Santé,  
Directeur

**Dr Xavier BAIRIN**  
Cercle des Médecins  
Généralistes

**Dr Nguyen TRUNG  
NGUYEN**  
Laboratoire National de  
Santé

**Dr Anne VERGISON**  
Direction de la santé  
Division de l'Inspection  
sanitaire

**Valérie BINDER**  
Direction de la Santé,  
Risque de santé et  
programme de vaccination

**Expert permanent :**

**Dr Vic ARENDT**  
Service national des  
maladies infectieuses

**Recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses concernant  
les stratégies de prévention des infections au virus RSV chez les nourrissons**  
**Mise à jour - Mars 2024**

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

Cette immunisation est recommandée chez tous les nourrissons âgés de moins d'un an qui entament leur première saison de circulation du RSV ; ainsi que chez les enfants âgés de 1 à 2 ans au cours de leur deuxième saison de circulation du RSV présentant des affections sous-jacentes qui augmentent le risque d'infection grave par le RSV (une injection intramusculaire /an en début de circulation RSV ; jusqu'à l'âge de 2 ans).

**Deux stratégies** d'immunisation sont proposées pour la protection de la première année de vie :

- **Pour les nouveau-nés et nourrissons naissant pendant la période de haute circulation de RSV (de septembre à février)**
  - soit via la **vaccination de la mère pendant la grossesse** pour les femmes en bonne santé et ayant une grossesse harmonieuse, avec une dose de vaccin intramusculaire Abrysvo® à administrer **entre la 32<sup>ème</sup> et la 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse** ;
  - soit avec l'administration de Nirsevimab **chez le nouveau-né**, un **anticorps monoclonal spécifique anti-RSV**, avec une injection intramusculaire de préférence avant la sortie de la maternité
- **Pour les nourrissons de moins de 6 mois, nés en dehors de la période de haute circulation du RSV (mars à août)** la prévention se fait par l'injection de **Nirsevimab en début de saison RSV** (début de campagne en septembre).

Le CSMI rejoint les recommandations d'autres sociétés d'experts (ACIP, JCVI, CSS Belge) 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, sécurité et efficacité.

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 seront disponibles.

## 1. Introduction

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les infections respiratoires à RSV les plus graves survenant chez les nourrissons les plus jeunes, particulièrement au décours des premiers mois de vie, les seules stratégies permettant une protection rapide et dès la naissance sont les stratégies d'immunisation passive via l'administration d'anticorps chez le nouveau-né ou via le transfert transplacentaire d'anticorps maternels obtenus par la vaccination pendant la grossesse.

## **2. Immunisation passive des nourrissons contre le RSV avec les anticorps monoclonaux**

Le Palivizumab (anticorps monoclonal utilisé en prophylaxie contre le RSV), utilisé depuis 1998, est autorisé chez les prématurés de  $\leq 35$  semaines de gestation et chez les enfants de moins de 2 ans atteints de dysplasie broncho-pulmonaire ou de cardiopathie congénitale significative sur le plan hémodynamique.

Actuellement, l'immunisation passive par le Palivizumab est donc recommandée uniquement chez les enfants avec des comorbidités médicales (enfants prématurés, enfants nés avec certaines cardiopathies ou maladies pulmonaires) et se fait sous forme d'injections intramusculaires tous les 30 jours pendant la saison épidémique du RSV (5 injections administrées entre octobre et mars).

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

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

- **Nouveaux anticorps monoclonaux**

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

## ***Nirsevimab***

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

Depuis 2022, le Nirsevimab a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne, au Royaume-Uni et au Canada pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le RSV chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison d'exposition au RSV. Au Canada, Beyfortus<sup>®</sup> est également approuvé pour les enfants âgés de moins de 24 mois qui demeurent vulnérables aux infections causées par le RSV au cours de leur deuxième saison d'exposition au RSV. Depuis juillet 2023, l'administration de Nirsevimab chez les nouveau-nés et les nourrissons est recommandée par le CSMI et il a été implémenté depuis octobre 2023 par une campagne d'immunisation nationale.

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

### ***Etude MELODY***

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

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

### ***Etude HARMONIE (Hospitalized RSV Monoclonal Antibody Prevention)***

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

Le Nirsevimab est commercialisé sous le nom de Beyfortus<sup>®</sup>. La dose recommandée est une dose unique de 50 mg administrée par voie intramusculaire chez les nourrissons de <5 kg et une dose unique de 100 mg administrée par voie intramusculaire pour les nourrissons ayant un poids corporel ≥5 kg.

Beyfortus<sup>®</sup> doit être administré avant le début de la saison du RSV ou dès la naissance pour les nourrissons nés pendant la saison RSV.

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

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

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

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

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

- **Données nationales en vie réelle de l'épidémie 2023/2024 au Luxembourg - Etude Eurosurveillance**

L'analyse des données nationales concernant les semaines 39 à 52 de la première saison RSV avec l'immunisation par Nirsevimab au Luxembourg, publiée en janvier 2024 dans le journal Eurosurveillance, montre une excellente acceptabilité de l'immunisation dans les maternités du pays (84% de couverture globale) ainsi qu'une réduction de 69% des admissions hospitalières pour infection à RSV chez les nourrissons de 0 à 6 mois en comparaison à l'épidémie 2022-23. La durée d'hospitalisation et la sévérité de la maladie étaient par ailleurs moindres chez les nourrissons immunisés hospitalisés pour une infection RSV par rapport aux nourrissons hospitalisés non immunisés.

### **3. Vaccination passive des nourrissons contre le RSV avec la vaccination de la femme enceinte**

Un nouvel outil de prévention des infections respiratoires à RSV est maintenant disponible : depuis août 2023 un nouveau vaccin dirigé contre le RSV a reçu l'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne et peut être administré aux femmes enceintes pour protéger leurs bébés pendant leurs six premiers mois de vie.

Il s'agit d'un vaccin inactivé protéique bivalent à base de protéine F appelé Abrysvo<sup>®</sup> développé par la firme Pfizer.

Abrysvo<sup>®</sup> est un vaccin bivalent à base de protéine F en forme préfusion du RSV. Il contient 120 µg de glycoprotéine F stabilisée provenant des souches du RSV A et B (60 µg de chaque). Il ne contient pas d'adjuvant.

Abrysvo® est approuvé par l'agence européenne du médicament (EMA) pour la protection passive contre les infections respiratoires basses causées par le RSV chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois grâce à l'immunisation de la mère pendant la grossesse ; ainsi que pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention des infections respiratoires basses causées par le virus.

### Étude Matisse

Il s'agit d'une étude de phase 3 en double aveugle dans laquelle 3 682 femmes enceintes, en bonne santé et au décours d'une grossesse harmonieuse ont été vaccinées entre la 24<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et 3 676 ont reçu un placebo. Le recrutement s'est fait dans 18 pays à travers le monde.

D'après l'analyse intermédiaire, l'efficacité vaccinale contre les infections des voies respiratoires inférieures à RSV sévères nécessitant une prise 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. Les hospitalisations associées au RSV 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.

L'efficacité vaccinale pour les infections des voies respiratoires inférieures liées au RSV avec prise en charge médicale n'a pas satisfait au critère d'efficacité vaccinale à 90 jours (efficacité de 57,1% avec large intervalle de confiance IC 14,7 à 79,8%). Les estimations ponctuelles de tous les autres critères d'évaluation principaux et secondaires (infection des voies respiratoires liée au RSV avec prise en charge médicale ; hospitalisation associée au RSV ; infection des voies respiratoires inférieures toute cause confondue avec prise en charge médicale) étaient en faveur de l'intervention.

Il est à noter que l'étude a été conduite pendant la pandémie COVID-19 pendant laquelle les infections respiratoires liées au RSV étaient plus rares que pendant la période pré pandémique. Les études d'efficacité en vie réelle non encore disponibles permettront d'évaluer d'avantage l'efficacité de la vaccination.

La sécurité a été mesurée chez 7 357 participantes maternelles et 7 126 nourrissons. Les critères d'évaluation de sécurité maternelle étaient la réactogénicité et les effets indésirables (jusqu'à 6 mois après l'accouchement). Pour les nourrissons, les effets indésirables (prématurité, faible poids de naissance, retard de développement...) ont été analysés de la naissance à l'âge d'un mois, et les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (y compris malformations congénitales) ont été analysées de la naissance à 12 mois et 24 mois (pour les participantes enrôlées au cours de la première année de l'essai).

La fréquence des effets indésirables graves tant chez les mères que chez leurs nourrissons ont été similaires dans le groupe vacciné que dans le groupe contrôle ayant reçu un placebo.

Chez les femmes enceintes les effets indésirables les plus fréquemment rapportés liés à la vaccination étaient légers à modérés et de courte durée (2 à 3 jours) et liés à la réactogénicité de la vaccination (douleur au site de vaccination (41 %), maux de tête (31 %) et myalgie (27 %)). Les myalgies et céphalées étaient un peu plus fréquents que dans le groupe ayant reçu le placebo. L'évènement grave maternel le plus fréquent était 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.

Chez les nourrissons aucun effet indésirable grave a été évalué 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. Un décès de nourrisson lié au RSV a été enregistré dans le groupe placebo.

En conclusion, aucun signal de sécurité significatif n'a été détecté et la fréquence d'évènements indésirables graves était similaire dans le groupe vacciné que dans le groupe contrôle tant chez les mères que chez leur nourrisson.

Les résultats publiés par Pfizer ont montré par contre une augmentation 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*), 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. La cause de cet excès de prématurité n'est donc pas élucidée à ce jour. A noter qu'aucune différence de mortalité néonatale n'a été observé entre le groupe vacciné et le groupe placebo. Il est possible que la vaccination à un stade plus avancé de la grossesse pourrait atténuer les risques potentiels de prématurité.

Alors que l'EMA a donné une autorisation d'utilisation pour la vaccination entre la 24<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse, d'autres instances comme le FDA (Food and Drug Administration) l'ont autorisé à partir de la 32<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Le Conseil supérieur de la santé Belge qui viens d'émettre des recommandations de vaccination de la femme enceinte avec le vaccin Abrysvo<sup>®</sup> le recommande a partir de la 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

### **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 CSMI recommande une fenêtre plus étroite entre les semaines 32 et 36 de la gestation comme fenêtre préférentielle pour la vaccination.

### **Administration concomitante à d'autres vaccins pendant la grossesse**

Abrysvo<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> et l'administration d'un vaccin tétanos, diphtérie et coqueluche acellulaire. Il n'y a pas eu de problèmes de sécurité lors de l'administration conjointe d'Abrysvo<sup>®</sup> et de di-Te-ap chez des femmes en bonne santé et non enceintes. Cependant, alors que les réponses immunitaires au RSV à la diphtérie et au tétanos lors de la coadministration étaient non inférieures à celles obtenues après administration séparée, les réponses immunitaires aux composants de la coqueluche étaient plus faibles lors de la coadministration que lors de l'administration séparée et ne répondaient pas aux critères de non-infériorité. Il n'y a pas encore de données sur la coadministration d'Abrysvo<sup>®</sup> et le vaccin contre le COVID-19, ni de données sur l'immunogénicité lorsque le vaccin Abrysvo<sup>®</sup> est coadministré avec le vaccin antigrippal (seules des données de sécurité ont été publiées).

## **4. Recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses**

Le CSMI recommande l'immunisation contre le RSV soit via la vaccination maternelle contre le RSV, soit via l'administration des anticorps monoclonaux chez les nourrissons pour une population pédiatrique définie et considérée à risque, basée sur plusieurs faits :

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

Dans l'état actuel des connaissances il n'est pas possible d'établir quelle stratégie (vaccination de la femme enceinte versus administration des anticorps chez le nouveau-né) est la plus efficace en termes de prévention des infections respiratoires chez le nourrisson. Il n'y a pas d'étude comparative disponible.

Il n'y a pour le moment pas de données sur l'administration du vaccin RSV pendant plusieurs grossesses subséquentes ni sur des femmes avec grossesses non physiologiques (exemple en cas de comorbidités maternelles comme l'immunodépression ou le diabète ou anomalies fœtales comme un retard de croissance intra-utérin.). Les données et études futures permettront probablement d'établir des recommandations plus spécifiques dans ces diverses situations. Il sera de même à propos du meilleur moment de la grossesse pour administrer la vaccination.

Il n'y a par ailleurs pas de données sur la co-administration des deux produits (vaccin pendant la grossesse et anticorps monoclonal à la naissance). Il faut tout de même tenir compte qu'il faut théoriquement 10-14 jours après la vaccination maternelle pour qu'il y ait une fabrication et un passage transplacentaire d'anticorps maternels protecteurs pour le nouveau-né.

Il semble essentiel de poursuivre l'analyse d'efficacité de ces deux stratégies dans les années à venir, ainsi que la sécurité de ces deux interventions afin de pouvoir adapter les recommandations d'immunisation en fonction des nouvelles données scientifiques. Les données d'acceptabilité et couverture d'immunisation avec chacune des stratégies sont également importantes dans les décisions des programmes de prévention.

### **Indications et schéma de vaccination chez la femme enceinte**

La vaccination contre le RSV est recommandée chez toutes les femmes enceintes remplissant tous les critères suivants :

- Accouchement prévu pendant la période de haute circulation du RSV (de septembre à février)
- Grossesses harmonieuses simples (et non gémellaires, multiples) sans fœtopathie et sans risque d'accouchement prématuré préalable (ex antécédent d'accouchement prématuré, menace d'accouchement prématuré)
- Administration du vaccin entre la 32<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse (de préférence entre la 32<sup>ème</sup> et 35<sup>ème</sup> semaine pour assurer le passage transplacentaire d'anticorps protecteurs avant la naissance).

Le vaccin peut être administré au même temps que le vaccin antigrippal et avec un intervalle de deux semaines avec le vaccin di-Te-ap et COVID-19.

### **Indications et schéma d'administration des anticorps monoclonaux :**

#### **➤ Schéma universel pour tous les nourrissons :**

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

- Tous les nouveau-nés naissant en période de haute circulation du virus RSV (du 1<sup>e</sup> septembre jusqu'à fin février et dont leur mère n'a pas reçu le vaccin contre le RSV pendant la grossesse) avec une injection intramusculaire de préférence avant la sortie de la maternité
- Tous les nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois, nés en dehors de la période de haute circulation du RSV (mars à août) (leur mère n'a donc pas reçu le vaccin contre le RSV pendant la grossesse) avec une injection intramusculaire au début de la saison de haute circulation du virus RSV (septembre)
- Les enfants présentant des affections sous-jacentes qui augmentent le risque d'infection grave par le RSV (une injection intramusculaire/an en début de saison RSV ; jusque l'âge de 24 mois)

indépendamment du statut vaccinal contre le RSV chez leur mère pendant la grossesse (mais au minimum 6 mois après la vaccination de la mère)

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

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

- Les enfants nés avant 32 semaines de gestation et âgés de moins de 12 mois au début de la saison du RSV : avec une injection intramusculaire au début de la saison de haute circulation du virus RSV.
- Les enfants âgés de moins de 2 ans au début de la saison du RSV qui nécessitent un traitement pour une dysplasie broncho-pulmonaire ou avec une pathologie pulmonaire congénitale entraînant une insuffisance respiratoire chronique au cours des 6 derniers mois précédant la saison du RSV : avec une injection intramusculaire annuelle au début de la saison de haute circulation du virus RSV.
- Les enfants âgés de moins de 2 ans au début de la saison du RSV avec une cardiopathie congénitale avec répercussions hémodynamiques significatives avec une injection intramusculaire annuelle au début de la saison de haute circulation du virus RSV. Les nourrissons ayant subi un pontage cardio-pulmonaire ou une exsanguino-transfusion néonatale entraînant une perte d'anticorps maternels pourraient bénéficier sur avis d'expert d'une injection de Nirsevimab supplémentaire pendant les six premiers mois de vie (après l'intervention de chirurgie cardiaque).
- Les enfants de moins de 2 ans immunodéprimés (immunosuppression sévère congénitale ou acquise par traitements immunosuppresseurs), trisomie 21, maladie neuromusculaire avec insuffisance respiratoire chronique ou autres anomalies congénitales des voies respiratoires comme la mucoviscidose avec une injection intramusculaire annuelle au début de la saison de haute circulation du virus RSV.

**Tableau récapitulatif : Immunisation des enfants sans facteurs de risque pour la saison hivernale 2024-2025**

Mois de naissance	Posologie	Période d'administration	Rappel
<b>nés entre le 1e mars et le 31 août</b>	1 injection unique 50 mg IM si <5 kg; 100 mg IM si >5kg	en cabinet médical pendant la période de haute circulation du RSV	non
<b>nés entre le 1e septembre et le 28 février (et pas de vaccination contre le RSV pendant la grossesse)</b>	1 injection unique 50 mg IM si <5 kg; 100 mg IM si >5kg	réalisé à la maternité (sortie)*	non

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

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

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

*Cette recommandation a été modifiée et préparée par Dr Isabel de la Fuente. Il a été validé le 23 avril 2024 par les membres du CSMI, suite à un avis positif par la Société luxembourgeoise de Gynécologie et Obstétrique. Cette recommandation est temporaire et sera mise à jour lorsque de nouvelles données pertinentes sur les deux moyens de prévention seront disponibles.*

## Références

1. Zhang S, Akmar LZ, Bailey F, Rath BA, Alchikh M, Schweiger B, Lucero MG, Nillos LT, Kyaw MH, Kieffer A, Tong S, Campbell H, Beutels P, Nair H; RESCEU Investigators. Cost of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection Management in Young Children at the Regional and Global Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020 Oct 7;222(Suppl 7):S680-S687. doi: 10.1093/infdis/jiz683. PMID: 32227101.)
2. European Medicines Agency, Beyfortus, Summary of Product Characteristics: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf)
3. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/2023122\\_2\\_css-9760\\_avis\\_rsv\\_enfants\\_vweb.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/2023122_2_css-9760_avis_rsv_enfants_vweb.pdf)
4. 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
5. Domachowske J, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or lung disease or Prematurity. *N Engl J Med.* 2022;386:892-4.
6. Drysdale S, et al. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented at 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon, 2023.
7. Drysdale SB, et al. Priorities for developing respiratory syncytial virus vaccines in different target populations. *Sci Transl Med.* 2020;12:eaax2466.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. *Intensified circulation of respiratory syncytial virus (RSV) and associated hospital burden in the EU/EEA – 12 December 2022.* ECDC: Stockholm; 2022.
9. Esposito S, et al. Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. *Front. Immunol.* 2021;12:708939.
10. Felter C. Nirsevimab updated safety and efficacy. ACIP Presentation Slides. ACIP General Meeting. October 19-20, 2022.
11. Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP : <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>
12. Dagan R, van der Beek BA, Ben-Shimol S, et al. The COVID-19 pandemic as an opportunity for unravelling the causative association between respiratory viruses and pneumococcus-associated disease in young children: a prospective study. *EBioMedicine.* 2023;90:104493. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104493

13. Joanne M Langley and others, Incidence of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections During the First 2 Years of Life: A Prospective Study Across Diverse Global Settings, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 226, Issue 3, 1 August 2022, Pages 374–385, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac227>
14. Ernst Corinna, Bejko Dritan, Gaasch Leo, Hannelas Emilie, Kahn Isaline, Pierron Charlotte, Del Lero Nesrine, Schalbar Claude, Do Carmo Elsa, Kohnen Michel, Andlauer Emmanuelle, Hublart Pauline, Masi Silvana, de la Fuente Garcia Isabel, Vergison Anne, Mossong Joël. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro Surveill.* 2024;29(4):pii=2400033. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033>