

Dans l'actualité - 25 août 2023

- [Les précédents textes](#)

nirsévimab (Beyfortus[®]) et prévention des infections par le VRS chez les nourrissons

En cas de risque de forme grave : plus pratique que le palivizumab

- Chez les nourrissons, les infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) sont fréquentes et à l'origine de la plupart des bronchiolites et aussi de pneumonies. Elles sont rarement graves chez les nourrissons nés à terme et en bonne santé. La fréquence des formes graves est beaucoup plus élevée chez certains nourrissons ayant des facteurs de risque tels que prématurité, cardiopathie ou affection pulmonaire chronique.
- Pour des nourrissons à risque, en 1999, le *palivizumab* a été le premier médicament autorisé dans l'Union européenne en traitement préventif. C'est un anticorps monoclonal qui entrave l'entrée du virus dans les cellules. Il diminue le risque d'hospitalisation, sans diminution démontrée de la mortalité. Il s'administre par voie intramusculaire une fois par mois pendant toute la période de circulation du VRS.
- Le *nirsévimab* est un autre anticorps monoclonal dirigé contre le VRS, de même mécanisme d'action que celui du *palivizumab*. Il a été autorisé dans l'Union européenne en prévention des infections par le VRS chez tous les nourrissons, y compris en l'absence de facteur de risque d'une forme grave. Il s'administre par voie intramusculaire en dose unique avant ou au cours de la première saison d'exposition des nourrissons au VRS.
- Un essai randomisé, en double aveugle, versus placebo, chez environ 3 012 nourrissons nés à terme et en bonne santé, a montré une diminution de la fréquence des infections symptomatiques sévères par le VRS au cours des 5 mois suivant l'injection, rapportées chez 1,2 % des nourrissons du groupe *nirsévimab* versus 5,4 % dans le groupe placebo. Et une diminution des hospitalisations pour une infection par le VRS (0,4 % versus 2 %) ou toutes causes confondues (2,2 % versus 3,7 %). Toutes ces différences sont statistiquement significatives.
- Un autre essai randomisé, en double aveugle, versus placebo, de protocole similaire, a inclus environ 1 500 nourrissons prématurés, sans autre facteur de risque de forme grave d'infection par le VRS. Dans cet essai, les infections symptomatiques sévères par le VRS ont été moins fréquentes dans le groupe *nirsévimab*, rapportées chez 2,6 % des nourrissons versus 9,5 % dans le groupe placebo. Il en a été de même pour les hospitalisations pour une infection par le VRS (0,8 % versus 4,1 %) et toutes causes confondues (5,5 % versus 9,5 %). Toutes ces différences sont statistiquement significatives.

- Un essai randomisé, en double aveugle, versus *palivizumab* a inclus environ 900 nourrissons à risque de forme grave d'infection par le VRS. Dans cet essai, des hospitalisations pour une infection par le VRS ont été rapportées chez 0,3 % des nourrissons du groupe *nirsévimab* versus 0,6 % dans le groupe *palivizumab* (critère secondaire d'évaluation, sans analyse statistique).
- Dans ces essais, il n'a pas été démontré que le *nirsévimab* diminue la mortalité.
- Le profil d'effets indésirables à court terme du *nirsévimab* semble proche de celui du *palivizumab* avec notamment des : réactions d'hypersensibilité dont des réactions anaphylactiques ; réactions locales au point d'injection ; thrombopénies.
- L'utilisation du *nirsévimab* est plus pratique que celle du *palivizumab* : une seule injection, au lieu d'une par mois pendant la période de circulation du VRS. Beyfortus[®] (*nirsévimab*) est prêt à l'emploi alors que Synagis[®] (*palivizumab*) nécessite des manipulations avant l'injection.

ÉVENTUELLEMENT UTILE

Chez les nourrissons prématurés et âgés de moins de 6 mois, et chez ceux atteints d'une affection pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale, selon des données d'un essai versus placebo et d'un essai de faible niveau de preuves versus *palivizumab*, l'efficacité et les effets indésirables du *nirsévimab* semblent proches de ceux du *palivizumab*. Chez les nourrissons nés à terme et en bonne santé, les formes graves d'infections par le VRS sont rares, d'où un intérêt moins évident chez eux, même si un essai a montré un moindre risque d'infections symptomatiques sévères et d'hospitalisations. Le *nirsévimab* est plus pratique à utiliser que le *palivizumab*, car il s'injecte une seule fois et est disponible sous une forme prête à l'emploi.

Comparer pour décider

Les infections par le virus respiratoire syncytial, en bref

Chez les nourrissons, le virus respiratoire syncytial (VRS), cause fréquente d'infections respiratoires, est à l'origine de la plupart des bronchiolites et aussi de pneumonies. En zone de climat tempéré dans l'hémisphère nord, ces infections surviennent en général par épidémies entre les mois de novembre et mars. Elles évoluent le plus souvent de façon spontanément favorable en 8 à 15 jours en moyenne. Elles sont rarement graves chez les enfants nés à terme et en bonne santé. Chez ces enfants, environ 1 % à 2 % des bronchiolites conduisent à une hospitalisation, surtout lors de la première année de vie. La fréquence des hospitalisations est beaucoup plus élevée chez certains nourrissons ayant des facteurs de risque de forme grave, notamment ceux prématurés nés avant la 35^e semaine d'aménorrhée, et ceux atteints d'une affection pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale. Au cours de l'hospitalisation, des traitements invasifs sont parfois nécessaires, tels qu'une intubation ou une ventilation assistée (1à4).

Prévention des infections par le VRS : le palivizumab chez certains nourrissons à risque de forme grave. Les moyens de prévention tels que l'allaitement maternel, la réduction de l'exposition au VRS ou à la fumée de tabac, et une bonne hygiène des mains, semblent peu efficaces en raison de l'ubiquité et de la forte contagiosité du VRS. Toutefois, des guides de pratique clinique recommandent le lavage des mains et des

jouets partagés et l'isolement des nourrissons atteints pour limiter la propagation du virus (3,5).

Le *palivizumab* est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine de fusion (protéine F) du VRS. Il entrave l'étape de fusion membranaire, essentielle à la pénétration du virus dans les cellules. En 1999, il a été le premier médicament autorisé dans l'Union européenne en prévention des infections par le VRS, uniquement pour certains nourrissons à risque accru de forme grave. Dans cette situation, deux essais versus placebo ont montré que le *palivizumab* diminue le risque d'hospitalisation pour infection par le VRS : environ 5 % versus 10 % dans les groupes placebo (différences statistiquement significatives). Son efficacité sur la mortalité n'est pas démontrée. Selon ces données et celles d'études épidémiologiques, les nourrissons qui semblent le plus tirer parti du *palivizumab* sont : les prématurés nés avant 32 semaines d'aménorrhée, âgés de moins de 6 mois et qui ont eu une dysplasie bronchopulmonaire à la naissance ; les nourrissons de moins de 2 ans ayant une maladie pulmonaire chronique ; et les nourrissons ayant une cardiopathie congénitale avec persistance d'un trouble hémodynamique. Il s'administre une fois par mois par voie intramusculaire durant toute la période de circulation du VRS (1,3,4,6).

Quelle nouveauté ?

Un autre anti-protéine F, mais avec une durée d'élimination plus longue

Le *nir sévimab* est un autre anticorps monoclonal dirigé contre la protéine F du VRS. Sa structure a été modifiée pour allonger sa demi-vie d'élimination plasmatique (1).

Le *nir sévimab* a été autorisé dans l'Union européenne en prévention des infections par le VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons à l'approche ou au cours de leur première saison d'exposition au VRS, y compris chez ceux qui n'ont pas de facteur de risque de forme grave de l'infection (1).

Dans cette situation, le *nir sévimab* diminue-t-il le risque d'une forme grave d'infection par le VRS et les hospitalisations, le recours à une ventilation assistée, ou la mortalité par rapport au *palivizumab* chez les nourrissons ayant des facteurs de risque, ou par rapport à un placebo chez ceux nés à terme et en bonne santé ? Au prix de quels effets indésirables ?

Quelle efficacité ?

Diminution des hospitalisations, sans efficacité démontrée sur la mortalité

L'efficacité du *nir sévimab* dans la prévention des infections par le VRS a été évaluée surtout dans deux essais randomisés, en double aveugle, versus placebo, de protocoles similaires : un essai dit Melody chez des nourrissons nés à terme et en bonne santé ; et un essai dit Study 3 chez des nourrissons prématurés, nés entre la 29^e semaine et la 35^e semaine d'aménorrhée, sans autre facteur de risque (1,7à10).

Un essai dit Medley randomisé, en double aveugle, versus *palivizumab* a inclus des nourrissons prématurés (nés avant la 36^e semaine d'aménorrhée) ou des nourrissons atteints d'une affection pulmonaire liée à une prématurité ou d'une cardiopathie congénitale. Cet essai avait comme objectif principal l'évaluation des effets indésirables du

nirsévimab. L'évaluation de l'efficacité a été considérée comme secondaire, rapportée sans analyse statistique (1).

Nourrissons sans facteur de risque : moins d'hospitalisations.

L'essai "Melody" a inclus 3 012 nourrissons en bonne santé, nés à partir de la 35^e semaine d'aménorrhée. À l'inclusion, environ 59 % des nourrissons étaient âgés de 3 mois ou moins, et 9 % étaient âgés de plus de 6 mois. Avant leur première saison d'exposition au VRS, ces nourrissons ont reçu une seule injection, soit de *nirsévimab* (50 mg ou 100 mg en fonction de leur poids), soit d'un placebo (1,7,8).

Le critère principal d'évaluation a été la proportion de nourrissons atteints d'une infection symptomatique sévère par le VRS au cours des cinq mois suivant l'injection. Une telle infection a été rapportée chez 1,2 % des nourrissons du groupe *nirsévimab* versus 5,4 % dans le groupe placebo. Une infection des voies respiratoires basses toutes causes confondues a été rapportée chez 8,5 % des nourrissons versus 14 %. Ces différences sont statistiquement significatives (1,7,8).

Des hospitalisations pour une infection par le VRS ont été rapportées chez 0,4 % des nourrissons du groupe *nirsévimab* versus 2 % dans le groupe placebo. Et des hospitalisations pour une infection des voies respiratoires basses toutes causes confondues chez 2,2 % versus 3,7 %. Ces différences sont statistiquement significatives aussi (1,7,8).

Nourrissons prématurés, nés entre la 29^e et la 35^e semaine d'aménorrhée, et en bonne santé : moins d'hospitalisations aussi.

L'essai "Study 3" a inclus 1 453 nourrissons en bonne santé, mais nés prématurément entre la 29^e semaine et la 35^e semaine d'aménorrhée. Ces nourrissons n'avaient pas d'antécédent de dysplasie bronchopulmonaire. Ils n'étaient pas atteints de cardiopathie congénitale compliquée ni d'affection pulmonaire chronique. À l'inclusion, 86 % des nourrissons étaient âgés de 6 mois ou moins. Avant leur première saison d'exposition au VRS, les nourrissons inclus ont reçu une seule injection soit de 50 mg de *nirsévimab* quel que soit leur poids, soit d'un placebo (1,9).

Au cours des cinq mois suivant l'injection, 2,6 % des nourrissons du groupe *nirsévimab* ont eu une infection symptomatique sévère par le VRS versus 9,5 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). 20 % ont eu une infection des voies respiratoires basses toutes causes confondues, versus 26 % (différence statistiquement significative) (1,9).

Des hospitalisations pour une infection par le VRS ont été rapportées chez 0,8 % des nourrissons du groupe *nirsévimab* versus 4,1 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Et des hospitalisations pour des atteintes respiratoires toutes causes confondues chez 5,5 % versus 9,5 % (différence statistiquement significative). Aucun nourrisson n'a eu besoin d'un recours à une ventilation assistée dans le groupe *nirsévimab* versus 2,2 % dans le groupe placebo (absence d'analyse statistique) (a) (1,9).

Nourrissons à risque d'une forme grave d'infection par le VRS : efficacité du même ordre que celle du palivizumab.

L'essai "Medley" versus *palivizumab* a inclus 925 nourrissons à risque accru d'une forme grave d'infection par le VRS, les deux tiers en raison d'une prématurité (nés avant la 36^e semaine d'aménorrhée), et un tiers en raison d'une affection pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale. 22 % des nourrissons inclus étaient nés avant la 29^e semaine d'aménorrhée. Parmi les nourrissons n'ayant comme facteur de risque que la prématurité, 83 % étaient âgés de 6 mois ou moins. Les nourrissons ont reçu soit du *nirsévimab* (50 mg ou 100 mg selon leur poids en une seule injection), soit du *palivizumab* (15 mg/kg à raison d'une injection par mois pendant 5 mois) (1).

Au cours des 5 mois suivant la première injection, des infections symptomatiques sévères par le VRS ont été rapportées chez 0,6 % des nourrissons du groupe *nirsévimab* versus 1 % dans le groupe *palivizumab*, des hospitalisations pour une infection par le VRS chez 0,3 % versus 0,6 %, avec recours à une ventilation assistée chez 0,3 % des patients dans les deux groupes (1). Toutefois, cet essai n'était pas conçu pour savoir si l'efficacité du *nirsévimab* était ou non supérieure à celle du *palivizumab* et les résultats sur ces critères secondaires d'évaluation ont été rapportés sans analyse statistique.

Pas d'efficacité démontrée pour diminuer la mortalité. Les trois essais "Melody", "Study 3" et "Medley" n'ont pas été conçus pour évaluer l'efficacité du *nirsévimab* sur la mortalité. Au total, dans ces essais, 11 nourrissons sont morts dans les groupes *nirsévimab* (3 594 patients au total ; soit 0,31 %), versus 3 dans les groupes placebo (1 487 patients au total ; soit 0,2 %), et versus 1 dans le groupe *palivizumab* (309 patients ; soit 0,32 %) (1,8).

Quels effets nocifs ?

Effets indésirables proches du palivizumab, selon des données à court terme

Le *nirsévimab* ayant le même mécanisme d'action que celui du *palivizumab*, il est prévisible qu'il ait un profil d'effets indésirables en partie commun avec celui du *palivizumab*. Le *palivizumab* expose surtout à des : réactions d'hypersensibilité dont dyspnées, cyanoses, insuffisances respiratoires aiguës, éruptions cutanées, urticaires, rares réactions anaphylactiques parfois mortelles ; réactions locales (dont rougeurs, œdèmes, hématomes) ; fièvres ; convulsions ; thrombopénies. Des asthmes et des troubles psychiques tels qu'agitations et agressivités ont aussi été rapportés (1,4,6,11).

L'évaluation des effets indésirables du *nirsévimab* repose surtout sur les données des trois essais "Melody", "Study 3" et "Medley", avec un suivi d'au maximum un an environ (1).

Réactions d'hypersensibilité. Dans les deux essais versus placebo, des réactions d'hypersensibilité cutanées généralisées ont été rapportées chez 15 % des patients des groupes *nirsévimab* versus 14 % de ceux des groupes placebo, des réactions cutanées associées à des symptômes généraux chez 9,7 % versus 8,8 % et de la fièvre chez 0,2 % versus 0,1 % (1,12).

Dans l'essai versus *palivizumab*, des réactions cutanées ont été rapportées chez 18 % des patients du groupe *nirsévimab* versus 15 % de ceux du groupe *palivizumab* et des réactions d'hypersensibilité chez 18 % versus 14 % (1).

Réactions au site d'injection. Des réactions au site d'injection telles que douleurs, indurations, œdèmes, ont été rapportées chez 0,4 % des patients des groupes *nirsévimab* versus aucun cas dans les groupes placebo (1,12).

Thrombopénies. Dans les deux essais versus placebo, des thrombopénies ont été rapportées chez 1 % des patients des groupes *nirsévimab* versus 0,5 %. Dans l'essai versus *palivizumab*, elles ont été rapportées chez 0,8 % des patients du groupe *nirsévimab* versus 0,3 % (1).

Quelle praticité ?

Plus pratique que le palivizumab

Beyfortus[®] est présenté en seringues préremplies prêtes à l'emploi et s'injecte une seule fois avant ou au cours de la première saison d'exposition au VRS, ce qui est plus pratique que pour Synagis[®] (*palivizumab*) qui s'injecte une fois par mois pendant toute la saison épidémique, avec des manipulations nécessaires pour préparer la dose (6,12).

Qu'en disent les autres ?

Les données d'évaluation clinique du *nirsévimab* chez les nourrissons en prévention des infections par le VRS au cours de leur première saison d'exposition au virus ont été analysées par la Haute autorité de santé française (HAS) et par l'Agence suédoise du médicament. Voici des extraits de leurs conclusions (traduction par nos soins).

HAS (France). Chez les nourrissons à risque élevé d'infection par le VRS et éligibles au *palivizumab*, la HAS a conclu que : « *Beyfortus (nirsévimab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à Synagis (palivizumab)* ».

Chez les nourrissons avec ou sans facteurs de risques et non éligibles au *palivizumab*, la HAS a conclu que : « *Beyfortus (nirsévimab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)* » (13).

Läkemedelsverket (Suède). « *Beyfortus peut être considéré comme une avancée thérapeutique comparé au Synagis pour une population plus large que celle indiquée pour le Synagis. La décision de recourir [au nirsévimab] doit reposer sur des critères individuels, épidémiologiques et économiques* » (14).

En pratique

Chez les nourrissons à risque d'une forme grave d'infection par le VRS, l'efficacité et les effets indésirables du *nirsévimab* semblent proches de ceux du *palivizumab*. Le *nirsévimab* est toutefois plus pratique à utiliser, car il s'injecte une seule fois et est disponible sous une forme prête à l'emploi.

Chez les nourrissons nés à terme et en bonne santé, par rapport à un placebo, le *nirsévimab* semble diminuer la fréquence des infections symptomatiques sévères par le VRS et les hospitalisations, y compris toutes causes confondues. Les formes graves d'infection à VRS étant rares chez ces nourrissons, l'intérêt du *nirsévimab* est plus incertain chez eux.

©Prescrire

a- Un autre essai dit Harmonie, randomisé, sans procédure d'aveugle, a évalué une injection unique de *nirsévimab* versus absence d'injection chez 8 058 nourrissons nés à partir de la 29^e semaine d'aménorrhée et âgés de moins de 1 an. Ces nourrissons n'avaient pas de facteur de risque justifiant une administration de *palivizumab*. D'après les quelques données rendues disponibles lors d'un congrès, 0,3 % des nourrissons du groupe *nirsévimab* ont été hospitalisés pour une infection par le VRS au cours de leur première saison d'exposition au virus versus 1,5 % dans le groupe témoin ($p < 0,001$) (réf. 13,15,16).

REPÈRES DE SURVEILLANCE

Lors d'un traitement par nirsévimab

Au moment de l'injection et immédiatement après : être attentif aux signes de réactions d'hypersensibilité graves justifiant notamment

d'administrer sans délai de l'*adrénaline*, tels qu'angioedème, éruption cutanée brusque, dyspnée, bronchospasme, hypotension artérielle majeure (1).

©Prescrire

1- Prescrire Rédaction "Poussée d'urticaire. Repérer d'éventuels signes de gravité, et soulager les démangeaisons très gênantes" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (450) : 278-284.

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé : sur le suivi prospectif et continu des sommaires des principales revues internationales et des bulletins de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire ; sur la consultation systématique des sites internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne pour la dernière fois le 10 juillet 2023.

Nous avons par ailleurs interrogé les bases de données Embase (1980-semaine 24 de 2023), Medline (1950-19 juin 2023), The Cochrane Library (CDSR : 2023, issue 6 ; Central : 2023, issue 6), Reprotox ; et consulté le site internet de l'organisme NICE ; ainsi que celui du registre d'essais cliniques ClinicalTrials.gov pour la dernière fois le 20 juin 2023.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de Prescrire, notamment : vérifications de la sélection des documents et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

La firme Sanofi Pasteur, que nous avons interrogée, nous a fourni de la documentation publiée et administrative, des éléments de conditionnements ainsi que des informations concernant les conditions d'accès en France.

- 1-** EMA - CHMP "Public assessment report for Beyfortus. EMEA/H/C/005304/0000" 15 septembre 2022 : 138 pages.
- 2-** Prescrire Rédaction "[Bronchiolite chez un nourrisson](#)" Premiers Choix Prescrire, actualisation juillet 2022 : 5 pages.
- 3-** Piedimonte G et Anderson M "Respiratory syncytial virus infection" *BMJ Best Practice* 24 novembre 2022 : 66 pages.
- 4-** Prescrire Rédaction "[Palivizumab \(Synagis®\). Nouvelle indication : une réduction modérée du risque d'hospitalisation](#)" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (254) : 657 (version numérique complète : 5 pages).
- 5-** Prescrire Rédaction "[Palivizumab et prévention des bronchiolites. Un effet modeste chez certains nourrissons](#)" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (210) : 660-663.
- 6-** Commission européenne "RCP-Synagis" 5 août 2022.
- 7-** Hammit LL et coll. "Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants" *N Engl J Med* 2022 ; **386** (9) : 837-846 + supplementary appendix : 39 pages + protocol : 250 pages.
- 8-** Muller WJ et coll. "Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm Infants" *N Engl J Med* 2023 ; **288** (16) : 1533-1534 + supplementary appendix : 40 pages + protocol : 250 pages.
- 9-** Griffin MP et coll. "Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants" *N Engl J Med* 2020 ; **383** (5) : 415-425 + supplementary appendix : 65 pages + protocol : 193 pages.
- 10-** Domachowski J et coll. "Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity" *N Engl J Med* 2022 ; **386** (9) : 892-894.
- 11-** Prescrire Rédaction "[Effets indésirables psychiques : les enfants aussi](#)" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (449) : 185.
- 12-** Commission européenne "RCP-Beyfortus" 23 juin 2023.
- 13-** HAS - Commission de la transparence "Avis Beyfortus" 19 juillet 2023 : 49 pages.
- 14-** Läkemedelsverket - Medical Products Agency "Läkemedelsmonografi - Beyfortus (nirsevimab)" 5 décembre 2022. Site www.lakemedelsverket.se consulté le 13 juin 2023 : 8 pages.
- 15-** Drysdale S et coll. "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 2023 : 123.
- 16-** AstraZeneca "New Beyfortus data reinforce efficacy against infant RSV hospitalisations" 12 mai 2023 : 6 pages.