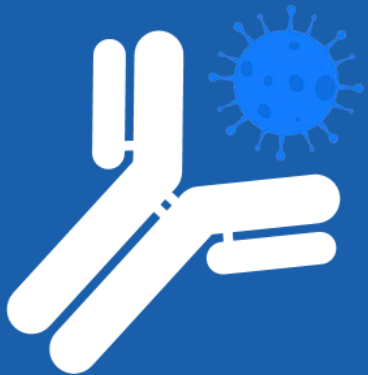
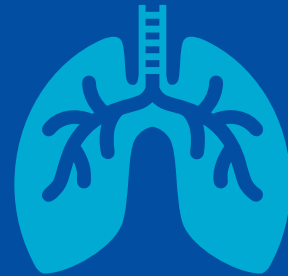


Prévention des infections à VRS



omedot
OCCITANIE



Physiopathologie

Epidémiologie

omedit

OCCITANIE

28/03/2023 (MAJ le 29/03/2023)

Infections à VRS

Gardons le réflexe des
GESTES BARRIERES

- VRS : **très contagieux**, transmission par la salive, les éternuements, la toux et par les mains, objets souillés
- Touche principalement les **enfants âgés de moins de 2 ans** avec une évolution en général spontanément favorable.
 - **Rhume** : toux, écoulement nasal, fièvre, diminution de l'appétit, irritabilité
 - Tableau d'**otites, de laryngites**
 - **Bronchiolite** (induite à hauteur de 80 % par le VRS) : toux, rhinorrhée, fièvre légère, fatigue, baisse de l'alimentation, puis toux creuse, « wheezing », tachypnée, tachycardie, tirage intercostal, battements des ailes du nez, sibilants.
 - Guérison spontanée en 8-10 jours +/- toux résiduelle sur 15 jours
 - Complications possible en **bronchiolite aiguë** chez les jeunes nourrissons et les nouveau-nés à risque (cardiopathie congénitale, un déficit immunitaire ou une maladie pulmonaire, enfants < 1 an nés prématurément)
- peut nécessiter une **hospitalisation en cas de signes de gravité**.
- Chez l'adulte : infection rare et bénigne (sauf chez le sujet âgé) → rhinite ou syndrome pseudo-grippal
- Immunité faible lors d'une 1^{ère} infection : **réinfections fréquentes** lors d'une nouvelle épidémie

En France métropolitaine:

- Période épidémique généralement de novembre à février, avec un pic en décembre
- On estime que la bronchiolite^{1,2} :
 - Touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons < 2 ans, soit environ 480 000 cas par an ;
 - 2 à 3 % des nourrissons < 1 an seraient hospitalisés pour une bronchiolite plus sévère chaque année ;
 - Serait responsable de ≈ 1 % des décès dans cette classe d'âge .

Plus d'information : Consulter le [Replay du webinaire - Prévention de la bronchiolite – Réseau périnatalité Occitanie – 28/09/2023](#)

Les anticorps monoclonaux

Dr Monique BONNEFOUS

Dr Marie MARCHAND

omedit

OCCITANIE

28/03/2023 (MAJ le 29/03/2023)



Prévention des infections : vaccins vs anticorps thérapeutiques



- **Vaccins** : injection d'antigènes → immunothérapie active
- **Anticorps thérapeutiques** : médicaments biologiques reposant sur la reconnaissance spécifique d'un antigène → immunothérapie passive
 - Sérothérapie, anticorps polyclonaux d'origine animale ou humaine
 - Anticorps monoclonaux (AcM) produits par un clone unique de Lymphocyte B
 - AcM chimériques
 - AcM humanisés
 - AcM humains

Palivizumab



Nirsevimab



De nombreux exemples d'Anticorps Monoclonaux :

Cancérologie: rituximab, pembrolizumab, trastuzumab, ...

Rhumatologie : adalimumab, etanercept, infliximab, ...

Infectiologie : tixagévimab/cilgavimab, sotrovimab, ...

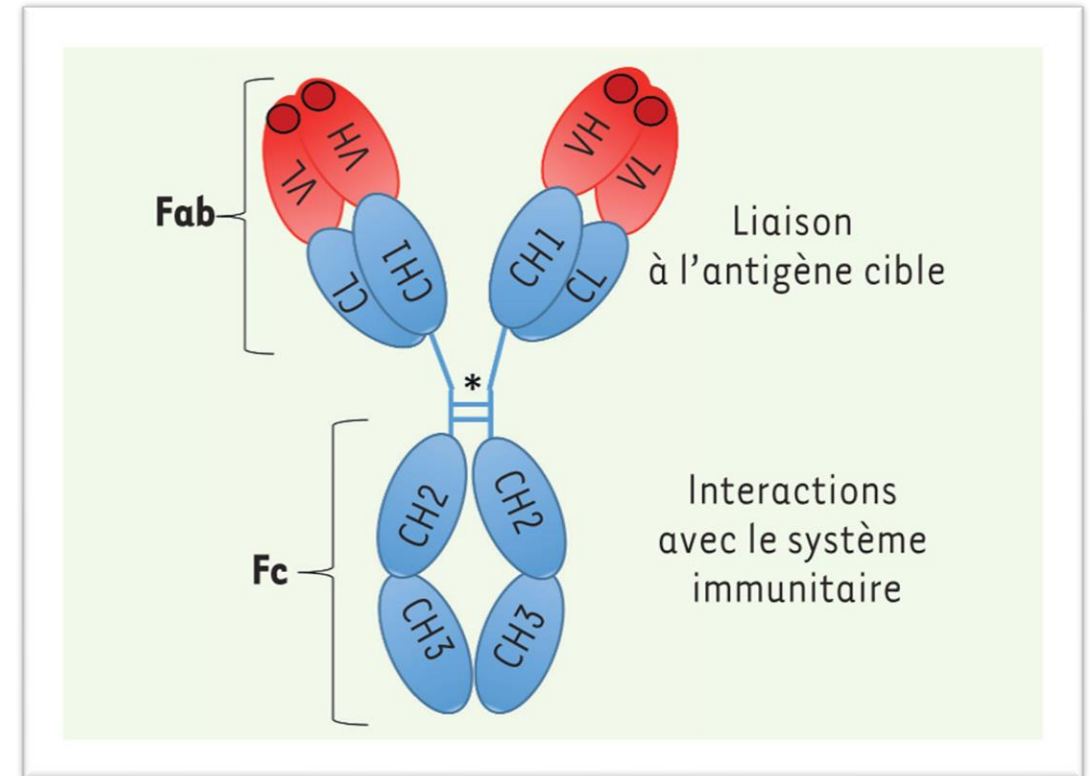
Autres : omalizumab, dupilumab, eculizumab, ...

Anticorps thérapeutiques

- Action directe via le **fragment « Fab »**
 - Reconnaissance de l'épitope
 - Effets neutralisants
- Action indirecte via le **fragment « Fc »**
 - Effets cytotoxiques
 - Demi-vie modulable (ex : mutations YTE Fc)

Ingénierie sur le fragment « Fc »

- Modulations fonctions effectrices
- Allongement de la demi-vie (> 3 mois)

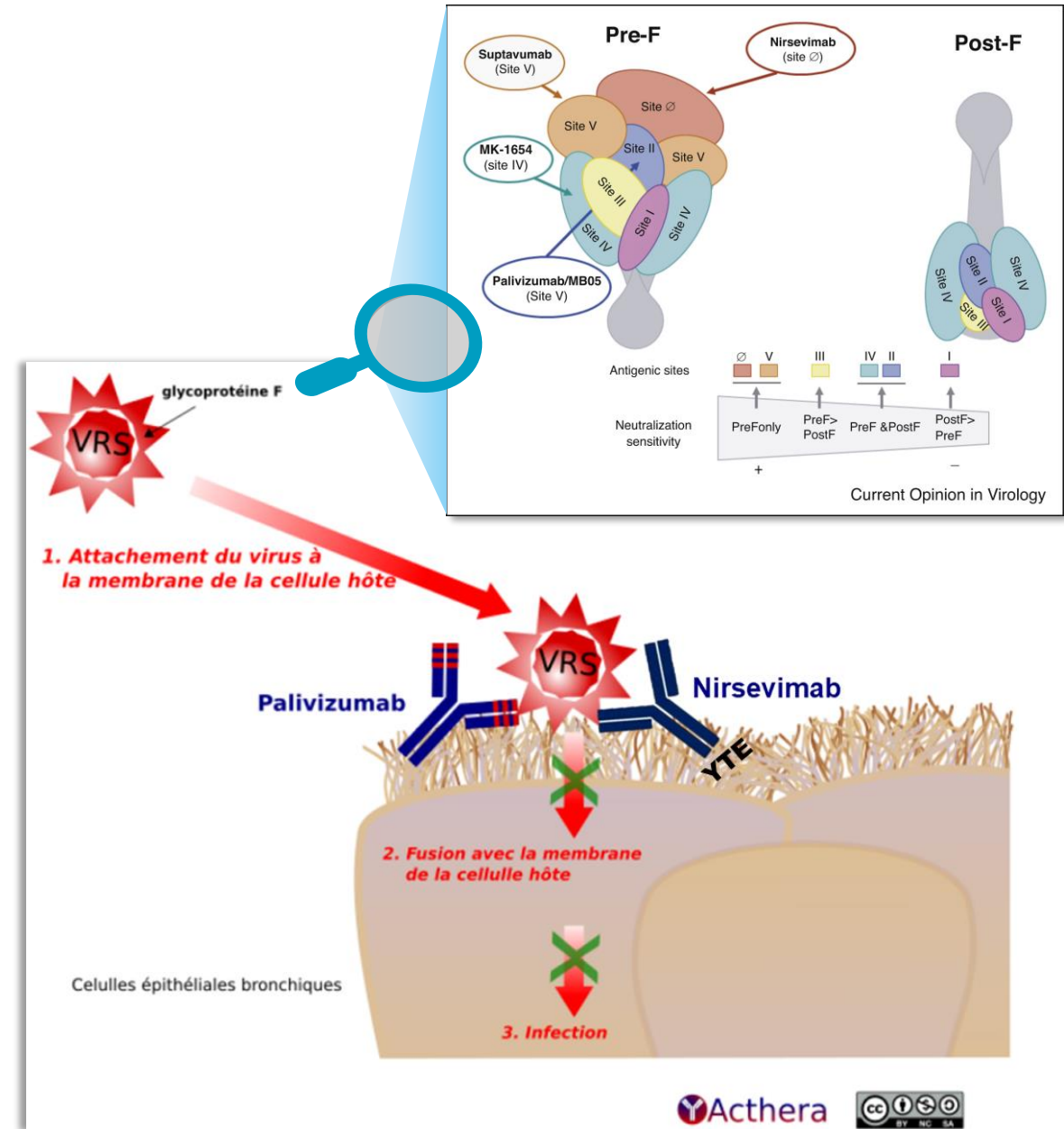


Structure générale d'un anticorps monoclonal thérapeutique

[Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux | médecine/sciences \(medecinesciences.org\)](https://medecinesciences.org)

Mécanismes d'action

	Palivizumab – Synagis®	Nirsevimab – Beyfortus®
Date d'AMM (EMA)	13/08/1999	31/10/2022
Structure	AcM humanisé, IgG1k	AcM IgG1 kappa humain
Cible	Protéine F du VRS	
	épitope du site antigénique A	épitope bien conservé du site antigénique Ø
Mode de production	ADN recombinant sur des cellules hôtes de myélome de souris	ADN recombinant dans des cellules CHO
Mécanisme d'action	Blocage de l'entrée du virus en liant la protéine F du VRS : empêche la fusion des membranes et la formation de syncytia (qui permet au virus de passer de cellules en cellules).	Neutralisation prolongée de la protéine F du VRS en conformation pré-fusion (modifié par une triple substitution d'acides aminés (YTE, 68 j) dans la région Fc pour prolonger la demi-vie sérique).



Indications AMM



Palivizumab

SYNAGIS 50 MG INJ FL0,5ML 1
SYNAGIS 100 MG/ML INJ FL1ML
(solution injectable en flacon)

Prévention des infections respiratoires basses graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation **chez les enfants à risque élevé** d'infection à VRS :

- Enfants nés à **35 semaines d'âge gestationnel ou moins** et de **moins de 6 mois** au début de l'épidémie saisonnière à VRS,
- Enfants **de moins de 2 ans** ayant nécessité un traitement pour **dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois**,
- Enfants **de moins de 2 ans** atteints d'une **cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique**.

[RCP Synagis®](#) (au 27/09/2023)



Nirsevimab

BEYFORTUS 50MG/0,5ML
BEYFORTUS 100MG/1ML
(seringues préremplies prêtes à l'emploi)

Prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) **chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS**.

[RCP Beyfortus®](#) (au 27/09/2023)

Posologies



Palivizumab SYNAGIS®

15 mg/kg, administrée une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS



Nirsevimab BEYFORTUS®

Nourrisson < 5 kg : Dose unique de **50 mg**
Nourrisson ≥ 5 kg : Dose unique de **100 mg**



Nourrissons <1 kg : bénéfices/risques à soigneusement évaluer
Nourrissons extrêmement prématurés : données limitées

Recommandations HAS

Palivizumab

SYNAGIS®

- **Efficacité versus placebo sur le taux d'hospitalisation** (Etudes : enfants prématurés et enfants avec cardiopathie congénitale) mais **pas de diminution des complications** (hormis sur le taux d'admission en soins intensifs et le nombre de jours avec oxygénothérapie) **et de la mortalité** dues à l'infection respiratoire basse liée au VRS.
- Terme **≤ 32 semaines** et enfants **< 2ans atteints d'une cardiopathie congénitale** hémodynamiquement significative : rapport efficacité/effets indésirables **faible**.

Avis de la CT du 19 décembre 2007

Nirsevimab

BEYFORTUS®

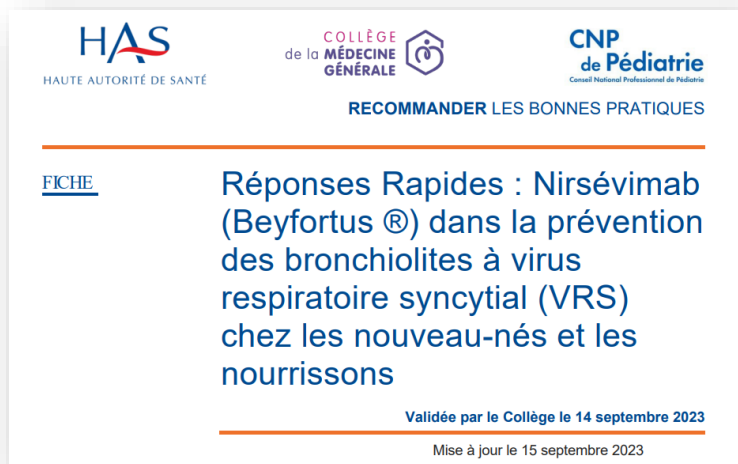
Efficacité **versus placebo** sur la réduction des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS (études D5290C00003, MELODY et HARMONIE) chez des nouveau-nés et nourrissons à faible risque d'infection grave à VRS :

- **Réduction de l'incidence des IVRI VRS** : résultats significatifs
- **Critère de réduction d'hospitalisation** : impact attendu mais résultats contradictoires
- **Intérêt clinique** chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et **non éligibles au palivizumab**, au cours de leur 1^{ère} saison de circulation du VRS.

Absence de démonstration d'une supériorité ou d'une non-infériorité du nirsévimab **par rapport au palivizumab** en termes d'efficacité clinique.

Avis CT HAS du 18/07/2023

Recommandations HAS



Nirsevimab BEYFORTUS®

Nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS

- **Population éligible au palivizumab (Synagis®)**

≈ 6000 enfants/an : SMR faible/ASMR V (n'apporte pas de progrès thérapeutique) par rapport à SYNAGIS®.

Option thérapeutique de **1^{ère} intention en alternative au Synagis®** dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves dues au VRS nécessitant une **hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS.**

- **Population NON éligible au palivizumab (Synagis®)**

≈ 725 000 enfants/an : SMR modéré/ASMR IV (apporte un progrès thérapeutique faible).

Option thérapeutique de **1^{ère} intention** dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS **chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque**



Palivizumab SYNAGIS®

- **Patients éligibles**, dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves dues au VRS nécessitant une hospitalisation, **chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS**
- **Patients éligibles durant leur 2^{ème} saison d'exposition, jusqu'à 24 mois**

SMR faible / ASMR IV (apporte un progrès thérapeutique faible)

Avis CT HAS Synagis®

Avis CT HAS Beyfortus® du 18/07/2023

Précautions, populations à risque



Palivizumab SYNAGIS®

Si possible, la 1ère dose doit être administrée avant le début de la saison de l'épidémie à VRS.

Le bénéfice en termes de protection au-delà de 5 doses n'a pas été établi.

Enfants ayant eu une chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle : début de traitement dès que l'enfant est stabilisé

Enfants hospitalisés avec une infection à VRS : poursuivre l'administration mensuelle de palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS pour réduire le risque de ré-hospitalisation.



Nirsevimab BEYFORTUS®

Doit être administré avant le début de la saison d'épidémie à VRS, ou dès la naissance chez les nourrissons nés pendant la saison d'épidémie à VRS

- **Nourrissons <1 kg** : bénéfices/risques à soigneusement évaluer (exposition AcM)
- **Nourrissons extrêmement prématurés** (AG < 29 s) : données limitées

Nourrissons devant subir une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle : dose supplémentaire possible après intervention afin de garantir des taux sériques adaptés (cf RCP)

Non recommandée en cas de fièvre ou d'épisode infectieux aiguë modérée à sévère en cours, ni après un épisode d'infection documentée à VRS.

Prudence lors de l'administration intramusculaire à des nourrissons atteints de **thrombopénie, trouble de la coagulation ou sous traitement anticoagulant.**

Effets indésirables



Palivizumab SYNAGIS®

- **Eruption cutanée, fièvre** : très fréquent
- **Apnée***, **réaction au site d'injection** : fréquent
- **Thrombocytopénie***, **convulsions***, **urticaire*** : peu fréquent
- **Anaphylaxie***, **choc anaphylaxie*** : fréquence indéterminée (des cas de décès ont été rapportés)

* effets déclarés après la mise sur le marché



Nirsevimab BEYFORTUS®

- Non graves, d'intensité légère à modérée, de courte durée, pouvant apparaître jusqu'à quelques jours après l'administration :
- Des **éruptions cutanées** (rash) jusqu'à 14 jours post-administration,
 - De la **fièvre**, des **réactions au site d'injection** (induration, œdème et douleur) dans les 7 jours suivant l'administration

A ce jour :

- ✓ Aucun cas grave de réaction allergique ou anaphylactique (ce risque ne peut être toutefois exclu puisque observé avec d'autres AcM)
- ✓ Aucun décès

Chez les nourrissons à risque élevé, le profil de tolérance du nirsévimab semble comparable à celui du palivizumab (Etude MEDLEY¹), malgré une **incidence plus élevée**, d'événements indésirables graves, de décès, d'événements indésirables d'intérêt particulier rapportés uniquement dans le groupe nirsévimab, ainsi que des événements indésirables de type hypersensibilité (ces EIG/décès ont été considérés non liés au traitement à l'étude selon l'investigateur)

¹Domachowske J et al; MEDLEY Study Group. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):892-894

Etude MEDLEY

Objectif :

Déterminer le profil de sécurité et de pharmacocinétique du nirsevimab par rapport au palivizumab chez les nourrissons à haut risque (prématurés ou ayant une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative)

→ Le profil de tolérance du nirsevimab semble comparable à celui du palivizumab, malgré une incidence plus élevée dans le groupe nirsevimab que dans le groupe palivizumab, en termes :

- d'événements indésirables
- d'événements indésirables d'intérêt particulier rapportés uniquement dans le groupe nirsevimab (1 cas de thrombocytopénie induite par l'héparine, 1 cas de thrombocytopénie et 1 cas d'éruption maculo-papuleuse)
- d'événements indésirables de type hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie (18,1 % versus 15,1 %) ;

EIG (saison 1)	Nirsevimab (n=614)	Palivizumab (n=304)
Bronchiolites	11	4
Bronchites	5	2
Pneumonies	5	1
Bronchiolites à VRS	4	2
Infections virales (voies respiratoires supérieures)	3	1
Décès	5	1

Ces EIG/décès ont été considérés non liés au traitement à l'étude selon l'investigateur

Interactions médicamenteuses

Pas d'interaction médicamenteuse spécifique signalée

En cas d'administration le même jour qu'un vaccin prévu au calendrier vaccinal de l'enfant, la distance séparant les deux sites d'injection sera d'au moins 2,5 cm si effectués sur la face antéro-latérale de la même cuisse.

Contre-indications



Palivizumab SYNAGIS®

Hypersensibilité à la **substance active**
ou à l'un des **excipients** (Histidine, Glycine)

ou à **d'autres anticorps monoclonaux humanisés**



Nirsevimab BEYFORTUS®

Hypersensibilité à la **substance active**
ou à l'un des **excipients** (L-histidine, L-arginine,
Saccharose, Polysorbate 80)

Conditions de prescriptions/délivrance/administration

Palivizumab SYNAGIS®

Médecin
préférentiellement pédiatre
hospitalier qui suit les
enfants concernés

Prescription



Nirsevimab BEYFORTUS®

**Médecin
Sage-femme¹**

**PUI
Rétrocession**

Délivrance



**PUI
Pharmacie d'officine**

MAJ 29/09/2023
Circuit Ville SUSPENDU*

* [DGS-Urgent 2023-20 du 29/09/2023](#)

**Médecin
IDE**

Administration



**Médecin
IDE
Sage-femme¹**

2°-8°C à l'abri de la lumière

2°-8°C à l'abri de la lumière,
8h max à 20-25°C à l'abri de la lumière,
Ne pas agiter

Conservation



Traçabilité

- Traçabilité dans le **dossier patient**
- le **carnet de santé**,
- le **dossier médical partagé – « Mon Espace Santé »**

Informations à renseigner :

- **nom et prénom d'exercice du professionnel,**
- **la dénomination du médicament administré,**
- **la date de son administration et**
- **son numéro de lot**



CARNET DE SANTÉ

N° 125XP02

CARNET DE SANTÉ

Confidentiel

Nom : _____ (en lettres capitales)

Prénoms : _____ (en lettres capitales)

N(e) le : _____ (le mois doit être écrit en toutes lettres)

A : _____ (Commune et département, Pour Paris, Lyon et Marseille, indiquer l'arrondissement)

Le carnet de santé est un document qui réunit tous les événements qui concernent la santé de votre enfant depuis la naissance. Ceux-ci y sont inscrits avec votre accord. Il constitue un lien entre les professionnels de santé, soumis au secret professionnel, qui interviennent pour la prévention et les soins. Vos observations sont utiles pour établir le dialogue avec eux.

Présentez-le à chaque consultation, hospitalisation, vaccination, examen (radiologique, bucco-dentaire, etc.). Pensez également à l'emporter en voyage.

Le carnet de santé est un document confidentiel, les informations qui y figurent sont couvertes par le secret médical. Néanmoins, il ne peut être communiqué sans votre accord.

Les droits de votre enfant sont protégés par plusieurs textes juridiques nationaux et internationaux.

Si vous confiez le carnet de santé à votre enfant ou à un tiers, faites-le dans une enveloppe scellée, portant la mention « secret médical ».

7 Ans, 125P14 - Le Code de la santé publique (voir page 195)
* https://www.solidaritessociales.gouv.fr/IMG/pdf/le_carnet_de_sante.pdf

Prénom : _____

mon
ESPACE
SANTÉ

- Traçabilité de circuit (cf. diapositives suivantes sur le circuit)



Circuit des médicaments préventifs disponibles

Dr Sabine Pl



28/09/2023 (MAJ le 29/09/2023)

Modalités de mise à disposition (commandes médicaments préventifs) :

Etablissements de santé (néonatalogie, chirurgie, cardiopédiatrie,... maternités)		OFFICINE
Palivizumab (SYNAGIS®)	Nirsevimab (BEYFORTUS®)	Nirsevimab (BEYFORTUS®)
Laboratoire Astra-Zeneca Circuit droit commun depuis 1999	Co-développé par les laboratoires Sanofi et Astra-Zeneca Amont du circuit droit commun pour 1 ^{ère} année / avis HAS	
Achats autonomes directs au laboratoire par PUI	Première allocation (pré-positionnement forme 50 mg en lien avec DGS / 45% du nb de naissances) Réapprovisionnement à partir du 15/09 (formulaire Sanofi de demande de « livraison maternité » à joindre via circuit habituel de commandes informatique ou à adresser à : serviceclients-beyfortus@sanofi.com Reporting quotidien commandes Sanofi/DGS pour validation des quantités)	5 doses maximum Commandes directes via laboratoire Sanofi en remplissant un formulaire en ligne : http://surl.sanofi.com/beyfortus
Livraison directe ES	Livraison par le laboratoire sous 3 à 4 jours en semaine, 5 à 6 jours si weekend	
Stock ES, distribué par PUI	Pour la saison 2023-2024, Stocks mis à disposition par l'Etat	

MAJ 29/09/2023
Circuit Ville SUSPENDU*

Synagis® 50 mg de **palivizumab** dans 0,5 ml
 Synagis® 100 mg de **palivizumab** dans 1 ml
Flacon monodose – prêt à l'emploi



15 mg/kg :

- **Palivizumab 50 mg** (nouveaux-nés < 3,3 kg)
- **Palivizumab 100 mg** (nouveaux-nés ≥ 3,3 kg)

Liste I : prescription médicale obligatoire
 Inscrit sur la liste des médicaments **réroccédables**

Occitanie :

Liste des 76 PUI autorisées pour la vente de médicaments au public (rérocession) :

<https://www.occitanie.ars.sante.fr/index.php/pharmacies-usage-interieur-retrocession>

Téléphoner avant tout déplacement

1999

Période d'exposition au virus VRS des enfants éligibles < 2 ans : 1 injection mensuelle

Février 2024 ?

Prescription	Dispensation patient hospitalisé	Dispensation patient domicile	Administration
Médecins, préférentiellement pédiatres hospitaliers qui suivent les enfants concernés	PUI	PUI autorisée à réroccéder	Médecin IDE

Beyfortus® **50 mg** de nirsévimab dans 0,5 mL
 Beyfortus® **100 mg** de nirsévimab dans 1 mL
Seringue pré-remplie – monodose – prêt à l'emploi*



Liste I : prescription médicale obligatoire
Patients non éligibles au palivizumab
ET relevant de l'Assurance maladie française
incluant les patients en attente d'ouverture de droit

Stocks Etat sans facturation aux familles

Priorisation (1) :

- **Nirsévimab 50 mg** (1kg < nouveaux-nés < 5 kg) : établissements de santé - **maternités** qui en ont fait demande dotations poussées en PUI (Occitanie : 35 livrés / 39 maternités)
- **Nirsevimab 100 mg** (nouveaux-nés ≥ 5 kg) : pharmacies **d'officine** / commande au vu **ordonnance nominative**

MAJ 29/09/2023 : Circuit Ville SUSPENDU (2)

15 septembre 2023

Période d'exposition au virus VRS : 1 injection immunise pour 5 mois

Février 2024 ?

Prescription	Dispensation :	Dispensation :	Administration
	(1) 50 mg vers maternité & patient hospitalisé < 1 mois (+ consultation externes)	(1) 100 mg vers patient à domicile	
Médecin Sage-femme	PUI*	Pharmacie d'officine	Médecin, Sage-femme IDE

MAJ 29/09/2023 :
 Circuit Ville SUSPENDU (2)
 Dosages 50 mg et 100 mg disponibles uniquement en établissement de santé

* Octobre - présentation USA : par 5 seringues **sans aiguille IM, notice en français séparée**

(1) [DGS-Urgent 2023-19 du 26/09/2023](#)
 (2) [DGS-Urgent 2023-20 du 29/09/2023](#)

Modalités de suivi des médicaments préventifs :

Etablissements de santé (néonatalogie, chirurgie, cardiopédiatrie, maternités)		OFFICINE
Palivizumab (SYNAGIS®) 50-100 mg	Nirsevimab (BEYFORTUS®) 50-100 mg	Nirsevimab (BEYFORTUS®) 100 mg*
Logiciel GEF de la PUI	e-Dispostock : réceptions/délivrances (1X par semaine par la PUI)	Authentification carte e-CPS
Prescription : DPI de l'ES pendant hospitalisation Ordonnance classique pour la délivrance ambulatoire via rétrocession	Prescription / Administration : Logiciel prescription et DPI de l'ES	Ordonnance nominative
Traçabilité système soins de ville (SNDS)	Traçabilité séjour PMSI	Traçabilité système soins de ville (SNDS)
Carnet de santé de l'enfant : à la page « autres vaccinations », inscrire la dose, le lot, le nom du produit et la date d'administration	Injection pendant hospitalisation : - « FICHCOMP LES » pour les ES ex DG - Fichier « RSF H » pour les ES ex OQN - tarif fixé à 0,01€ par UCD Injection consultation externe : facturation FIDES (sauf si pas fourni par PUI)	Carnet de santé de l'enfant : à la page « autres vaccinations », inscrire la dose, le lot, le nom du produit et la date d'administration

MAJ 29/09/2023
Circuit Ville SUSPENDU*

Particulier- professionnel de santé : Signaler tout évènement indésirable de pharmacovigilance sur le portail national <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

* [DGS-Urgent 2023-20 du 29/09/2023](#)

Sources

- [RCP Synagis®](#) (au 27/09/2023)
- [Agrément aux collectivités SYNAGIS®](#) (JORF du 12/06/2017)
- [Avis CT HAS Synagis®](#)
- [RCP Beyfortus®](#) (au 27/09/2023)
- [Agrément aux collectivités Beyfortus®](#) (JORF du 20/08/2023)
- [Avis CT HAS Beyfortus®](#) du 18/07/2023
- [Nirsévimab \(Beyfortus ®\) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial \(VRS\) chez les nouveau-nés et les nourrissons – Réponses rapides HAS](#) (septembre 2023)
- <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/la-maladie/#tabs>
- [Haute Autorité de Santé - Prise en charge du 1er épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois \(has-sante.fr\)](#)
- [DGS URGENT 2023-12 du 24/07/2023](#)
- [DGS URGENT 2023-14 du 24/08/2023](#)
- [DGS URGENT 2023-16 du 15/09/2023](#)
- [DGS URGENT 2023-19 du 26/09/2023](#)
- [DGS URGENT 2023-20 du 29/09/2023](#)
- MARS N°2023-12 du 20/09/2023
- <https://afpa.org/2023/09/14/webinaire-immunisation-contre-le-vrs-jeudi-14-septembre-19h30-22h00/>
- <https://www.perinatalite-occitanie.fr/actualites/replay-du-webinaire-prevention-de-la-bronchiolite-infections-vrs>



Omedit.secretariat@chu-toulouse.fr

Tél : 05 61 32 26 39

Twitter @OMEDITOccitanie

<https://omedit-mip.jimdofree.com>

