



HAL
open science

Revue Analyse de la campagne d'immunisation au Beyfortus[®] (nirsevimab) : efficacité, biais et risques d'ADE dans la prévention du VRS

Hélène Banoun

► **To cite this version:**

Hélène Banoun. Revue Analyse de la campagne d'immunisation au Beyfortus[®] (nirsevimab) : efficacité, biais et risques d'ADE dans la prévention du VRS. 2024, 10.3390/cimb46090617 . hal-04706730

HAL Id: hal-04706730

<https://hal.science/hal-04706730v1>

Submitted on 23 Sep 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Analyse de la campagne d'immunisation au Beyfortus® (nirsevimab) : efficacité, biais et risques d'ADE dans la prévention du VRS

Hélène Banoun

Independent Researcher, 13001 Marseille, France; helene.banoun@laposte.net; Tel.: +33-6-32-46-78-33

Résumé : Les infections respiratoires à VRS représentent une part importante des admissions à l'hôpital pour des infections respiratoires aiguës. Le nirsevimab a été développé pour réduire la charge hospitalière des infections à VRS (virus respiratoire syncytial) : par rapport au produit précédemment utilisé, il a une plus forte capacité de liaison à la protéine F du VRS et une grande affinité pour le FcRn (récepteur néonatal du fragment Fc de l'IgG), ce qui prolonge sa durée de vie. Le nirsevimab s'est avéré très efficace pour réduire les taux d'hospitalisation liés aux infections par le VRS, mais un nombre important ou inconnu de sujets traités a été exclu des études cliniques et post-commercialisation. Cependant, l'analyse de ces études ne permet pas d'exclure que, dans de rares cas, le nirsevimab facilite et aggrave l'infection par le VRS (ou d'autres infections respiratoires). Cela pourrait être dû à l'ADE (aggravation de l'infection par les anticorps) qui a été observée avec les anticorps dirigés contre la protéine F du VRS lors d'essais sur des vaccins inactivés. Ce risque a été incomplètement évalué dans les essais précliniques et cliniques (exploration incomplète des fonctions effectrices et de la pharmacocinétique du nirsevimab). Les effets indésirables dus à la perturbation du système immunitaire (non étudiés et dus à la liaison au FcRn) pourraient expliquer l'absence de réduction des admissions hospitalières toutes causes confondues dans les groupes d'âge traités. Étant donné le prix élevé du nirsevimab, le rapport coût/efficacité des campagnes d'immunisation de masse peut donc être débattu d'un point de vue économique et scientifique.

Mots-clés : nirsevimab ; beyfortus ; ADE ; VRS ; bronchiolite ; mAb ; anticorps monoclonal thérapeutique

1. Introduction

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est actuellement l'une des principales causes d'hospitalisation chez les nourrissons et les jeunes enfants dans le monde. On estime que 33 millions de cas d'IRA (infections respiratoires aiguës) associées au VRS surviennent chaque année dans le monde chez les enfants de moins de 5 ans [1]. La bronchiolite peut gravement affecter certains enfants de moins de deux ans et les rendre plus vulnérables à l'asthme. Une hospitalisation est nécessaire dans 3 % des cas, et une admission en soins intensifs dans 2 à 6 % des cas [2]. Le virus VRS réinfecte les enfants chaque année et l'infection se produit malgré la présence d'anticorps maternels [3]. Chez les nourrissons de moins de 2 mois, la présence d'anticorps maternels et l'immaturation du système immunitaire empêchent une réponse immunitaire efficace à un vaccin efficace contre le VRS [4]. Les nourrissons ont une capacité réduite à produire des anticorps neutralisants contre le VRS, par rapport aux adultes, ce qui les rend plus sensibles aux infections récurrentes [5]. Chez les nourrissons, la réponse immunitaire au VRS est polarisée vers un profil Th2, ce qui entraîne une inflammation considérable des poumons [6]. Le développement de vaccins contre le VRS a été entravé par les résultats du vaccin inactivé, qui a provoqué des décès dus à la maladie à VRS aggravée par les anticorps vaccinaux (VAERD - *Vaccine-associated enhanced respiratory disease*, une forme d'ADE, aggravation dépendante des anticorps) : le mécanisme de la VAERD est classiquement associé à une réponse Th2 exagérée, à des niveaux élevés d'anticorps non neutralisants, à des niveaux faibles d'anticorps neutralisants et à la présence d'éosinophiles dans l'épithélium pulmonaire [7]. Cependant, des essais de

vaccins contre le VRS pour les enfants sont en cours, mais ils ne concernent pas les nouveau-nés : des études sur des vaccins à base de vecteurs chez des enfants de plus de 12 mois, sans efficacité prouvée contre les infections à VRS [8] et avec des infections respiratoires hautes plus fréquentes chez les enfants immunisés [9] et des essais sur des vaccins à virus vivants atténués chez des enfants de plus de 12 mois, sans efficacité prouvée contre les infections à VRS [10] et chez des enfants de plus de 6 mois, avec une fréquence inattendue d'événements respiratoires dans les groupes traités [11]. Compte tenu de la faible capacité des nourrissons à développer une immunité contre le VRS et des échecs passés dans le développement de vaccins, une autre approche pour protéger les nourrissons contre le VRS est le développement d'anticorps monoclonaux : il s'agit de l'immunisation passive. La immunisation des mères s'est également révélée efficace : le transfert placentaire des anticorps maternels protège le nouveau-né pendant les premiers mois de sa vie [12].

Le nirsevimab a été développé pour réduire la charge des infections à VRS dans les hôpitaux, car son prédécesseur, le palivizumab, réservé aux enfants à risque, nécessitait plusieurs injections et ne pouvait être recommandé à tous les enfants pour des raisons économiques et logistiques. La modification du fragment Fc du nirsevimab par rapport au palivizumab lui permet de se lier plus fortement au FcRn (Fc neonatal receptor), prolongeant ainsi sa durée de vie et réduisant le nombre d'injections à une seule. Les deux anticorps monoclonaux sont dirigés contre la protéine F du VRS. Le nirsevimab possède une forte activité de neutralisation du VRS. La recherche de vaccins ayant été entravée par la découverte d'un effet indésirable dû aux anticorps anti-protéine F, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a pris en compte la possibilité théorique d'un effet indésirable dû à une efficacité accrue de liaison au FcγR et a éliminé ce risque sur la base des résultats d'essais cliniques et d'études *in vitro* et animales [13] (aucun effet indésirable n'a été observé chez l'homme pour le palivizumab, qui est utilisé depuis 20 ans [2]).

Le nirsevimab a été approuvé par l'EMA dans le cadre d'une procédure accélérée [13] (p.7) conformément à la réglementation européenne [14]. Cette demande a été motivée par l'importance du fardeau estimé de l'infection des voies respiratoires basses par le VRS dans le monde (3,2 millions d'admissions à l'hôpital, dont 1,4 million pour des patients âgés de moins de 6 mois) [1]. La bronchiolite aiguë due au VRS représente environ 9 % du total des hospitalisations de nourrissons aux États-Unis [15]. Cette estimation doit être comparée à la charge mondiale de l'IRA (infection respiratoire aiguë) chez les moins de 5 ans, estimée à 12 millions d'admissions à l'hôpital [16]. Les hospitalisations dues au VRS chez les moins de 5 ans représenteraient donc environ un quart des admissions pour IRA. Cette proportion est cohérente avec l'estimation de Del Riccio en 2023 en Europe : les admissions pour infections à VRS représentent entre 7 % et 51 % des admissions hospitalières pour IRA (36,1 % pour la France, 33,6 % pour le Luxembourg et 30,6 % pour l'Espagne). Cependant, les admissions pour infection à VRS ne représentent que 1,8 % à 9,9 % (3,7 % en France) des admissions hospitalières chez les moins de 5 ans, ce qui pose la question de l'intérêt économique de l'immunisation de tous les nourrissons. Il faut cependant noter que les estimations de Del Riccio reposent sur des données incomplètes entre 1997 et 2018 : diverses pathologies respiratoires aiguës ont été regroupées, qu'elles soient ou non dues au VRS [17]. En France, par exemple, le diagnostic virologique n'est pas réalisé en routine pour tous les cas de bronchiolite [18]. La prévention des autres infections respiratoires doit donc également être prise en compte si l'on veut soulager les hôpitaux pédiatriques. Le risque relatif d'admission à l'hôpital pour une infection à VRS a augmenté au cours des saisons post-pandémiques de COVID-19 (2021 et surtout 2022), ce qui pourrait être dû à une augmentation des tests de dépistage du VRS. Les cas graves ont augmenté relativement plus chez les enfants plus âgés (> 1 an) au cours des saisons post-pandémiques [19]. Si cette tendance se poursuit à l'avenir, la prévention devrait cibler les enfants de plus d'un an.

L'objectif de cette étude est d'évaluer de manière indépendante le bénéfice de l'administration du nirsevimab à tous les nouveau-nés afin de prévenir la surcharge des hôpitaux, en particulier dans les unités de soins intensifs. Pour être bénéfique, le nirsevimab doit réduire le fardeau des hospitalisations et des admissions en soins intensifs,

toutes causes confondues. L'analyse des résultats des phases 1 et 2/3 des essais cliniques et des campagnes de immunisation en 2023-2024 devra rechercher les traces d'un possible effet ADE (facilitation des infections à VRS), qui fait partie du plan de gestion des risques de l'EMA [13]. L'effet non spécifique des AcM (anticorps monoclonal) sur une éventuelle perturbation du système immunitaire conduisant à des infections non dues au VRS doit également être examiné. Nous proposons un examen de l'état des connaissances sur les mécanismes de l'ADE dans les infections à VRS. En particulier, nous montrons comment la pharmacocinétique (rôle des faibles concentrations initiales) et le mode d'action du nirsevimab (liaison au FcRn et au FcγR) sont impliqués dans ces mécanismes. Les lacunes des études précliniques et cliniques dans l'exploration de ces points sont soulignées.

2 Résultats des essais cliniques et campagne 2023-2024

2.1 Résultats des essais cliniques

2.1.1 Phases 1 et 2a

Dans l'essai de phase 1b/2a sur des prématurés sains, 5 nourrissons du groupe traité (69 enfants) ont développé une IRAb (infection respiratoire basse) correspondant aux critères cliniques utilisés pour l'évaluation, et 3 ont développé des convulsions fébriles (mais aucun dans le groupe placebo de 16 enfants) ; un enfant du groupe traité a été hospitalisé pour une IRAb. En ce qui concerne les IRAb ne correspondant pas à la définition du protocole, 10 enfants traités contre 1 dans le groupe placebo ont développé une IRAb dans les 151 jours d'observation, et le VRS A a été trouvé 8 jours après l'injection chez 2 nourrissons traités avec la dose la plus faible. Aucun virus RSV n'a été retrouvé chez les enfants hospitalisés, mais aucune recherche de virus n'a été réalisée chez les enfants atteints d'IRAb ne répondant pas aux critères du protocole (seuls les IRAb sévères nécessitant une ventilation assistée ont été incluses) ou chez ceux atteints d'IRAh (infection respiratoire aiguë haute) : aucune recherche de virus n'a été réalisée, alors que 69 % des effets indésirables rapportés concernaient des IRAh et que 14,1 % des enfants traités ont développé une IRAh contre 5,6 % des enfants traités par le placebo [20]. Dans l'essai de phase 1 chez l'adulte, l'événement indésirable le plus fréquent était l'IRAh, avec un déséquilibre dans le groupe traité. Malheureusement, aucune recherche de VRS n'a été effectuée [21].

2.1.2 Résultats des essais de phase 2b et 3

Les essais ont parfois été réalisés pendant des périodes de faible circulation du VRS : le nombre de cas observés était faible, ce qui peut réduire la puissance statistique des essais et la capacité d'évaluer l'ADE [22, 23]. Les essais cliniques de phase 2b et 3 sur le nirsevimab [20-26] ont été analysés par l'EMA [27] et la HAS (Haute Autorité de Santé) [28].

Dans l'essai MELODY, seuls les IRAb ont été évalués. L'efficacité à 150 jours sur l'hospitalisation pour une IRAb due au VRS est calculée sur un très petit nombre de participants (14 hospitalisés en tout, 0,6 % dans le groupe traité et 1,6 % dans le groupe placebo, de sorte que l'ARR (*absolute reduction risk*) est de 1 %). Les participants traités hospitalisés pour une IRAb due au VRS ont été hospitalisés plus longtemps que ceux du groupe placebo, mais aucune signification ne peut en être tirée, car le nombre d'individus concernés était trop faible. 8,1 % (80/987) des enfants traités ont été retirés de l'analyse des résultats [12].

Dans l'étude MEDLEY [24], qui combine deux études (une de phase 2b [26] et une de phase 3 [22]), l'ARR de l'hospitalisation pour IRAb toutes causes confondues est de 2 % (nombre total 108/2 350) et de 2 % pour l'IRAb due au VRS (28/2350). Cependant, 2 % des participants du groupe traité ont été exclus avant 151 jours, contre 1 % dans le groupe placebo, ce qui pourrait fausser l'estimation de l'efficacité et de la sécurité du point de vue de l'ADE.

Dans l'étude sur les prématurés, le nirsevimab s'est avéré efficace contre l'hospitalisation pour une infection par le VRS et a réduit la gravité des infections par le VRS

(parmi les participants hospitalisés pour une infection par le VRS, tous ceux qui ont été admis en unité de soins intensifs (5 participants) ou qui ont bénéficié d'une ventilation assistée (4 participants) étaient dans le groupe placebo). La survenue d'une IRAb non due au VRS n'est pas affectée par le traitement. Les courbes de Kaplan-Meier montrent que dans les jours qui suivent l'injection, les IRAb toutes causes confondues sont aussi fréquentes dans les deux groupes ; l'effet protecteur n'apparaît que 20 jours ou plus après l'injection. Cela ne permet pas d'exclure un effet indésirable précoce du nirsevimab. Les hospitalisations toutes causes confondues ne sont pas rapportées dans cette étude. 5,79 % (56/968) des enfants traités ont été retirés de l'étude [26].

L'étude ouverte HARMONY [25] a porté sur 8 058 nourrissons de moins d'un an en Europe en 2022-2023. L'investigateur était parfois le médecin traitant et décidait si l'hospitalisation était due ou non au VRS. Les tests PCR du VRS n'ont pas été effectués systématiquement, mais seulement après l'hospitalisation, et 16 enfants hospitalisés n'ont pas subi de tests PCR pour le VRS. Les résultats définitifs n'ont pas été publiés, car un suivi de 12 mois est nécessaire pour tous les enfants. L'étude a montré une réduction de 1,2 % de l'ARR de l'hospitalisation pour une IRAb due au VRS, et une réduction de 0,4 % pour une IRAb très grave. Pour les IRAb toutes causes confondues, l'ARR de l'hospitalisation était de 1,3 %. Les courbes de Kaplan-Meier diffèrent d'un pays à l'autre, et aucune explication n'est donnée : en France, les hospitalisations pour IRAb due au VRS surviennent dès le premier jour de l'étude parmi les placebos, alors qu'en Allemagne, elles ne commencent que 15 jours après l'injection, et 1 mois plus tard au Royaume-Uni. Cela peut refléter la circulation échelonnée du virus dans ces pays. Parmi les effets indésirables graves de grade 3, il y a eu autant d'infections dans le groupe traité que dans le groupe placebo, et plus d'infections graves dans le groupe traité que dans le groupe placebo. Parmi les enfants traités, seuls 500 sur 4 037 (12 %) avaient moins de 7 jours. 0,22 % des enfants traités ont été retirés de l'étude.

Les principaux résultats des études cliniques sont résumés dans le tableau 1.

| | Réduction absolue du risque d'hospitalisation pour cause de VRS | Argument en faveur de l'ADE | Biais |
|---|--|--|---|
| Domachowske 2018 -phase 1-prématuré et fragiles [20] | non évaluée | IRAb dans le groupe traité : 5 (5/69) IRAb dans le groupe placebo : 0 (0/16) | 6,86 % des participants traités sont exclus |
| Griffin 2017 adultes [21] | non évaluée | IRAh chez 19 % des participants traités IRAh chez 9 % des participants du groupe placebo | Aucune recherche de VRS n'a été effectuée |
| Hammitt phase 2 [22] | 1 % | Les participants traités ont été hospitalisés plus longtemps que les participants sous placebo | 8,1 % des personnes traitées sont exclues |
| Simões [24] | 2 % | Voir [12,16] | 2 % des personnes traitées sont exclues |

| | | | |
|-------------------------------------|-------|--|--|
| Griffin 2020 prématurés [26] | 3,3 % | Dans les 20 à 30 jours suivant le traitement, les IRAb toutes causes confondues sont aussi fréquentes dans les deux groupes (les effets indésirables précoces ne sont pas exclus). | 5,8 % des personnes traitées sont exclues |
| Étude ouverte Drysdale [25] | 1,2 % | Plus d'infections graves (toutes causes confondues) dans le groupe traité que dans le groupe placebo | 0,22 % des patients traités sont exclus. L'enquêteur est parfois le médecin traitant |

Tableau 1 : Résumé des résultats des études cliniques : efficacité du nirsevimab, arguments en faveur de l'ADE, biais

Dans les essais de phase 1b/2a chez le nourrisson et de phase 1 chez l'adulte, les IRAb dues ou non au VRS sont principalement observées dans les groupes traités et non dans le groupe placebo. Les essais de phase 3 et 2b sont parfois réalisés en dehors des périodes de circulation du VRS et n'évaluent donc qu'imparfaitement la possibilité d'un effet indésirable. Le déséquilibre entre les groupes placebo et traités peut conduire à un résultat biaisé en faveur de l'efficacité [29]. Les hospitalisations pour IRAb dues ou non au VRS étaient rares et très légèrement moins fréquentes dans les groupes traités par rapport au placebo, mais elles pouvaient être plus sévères après le traitement : dans ces rares cas, l'ADE pourrait donc expliquer ces résultats. Le taux élevé d'enfants retirés des études avant l'analyse pourrait fausser les résultats d'efficacité et la recherche d'ADE. Néanmoins, aucun ADE n'a été observé par l'EMA dans les essais cliniques, malgré des signes de sévérité de l'infection plus importants dans les groupes traités et l'exclusion fréquente des sujets infectés immédiatement après l'injection.

2.1.3 Décès lors des essais cliniques

La FDA note un déséquilibre des décès en défaveur du groupe traité : 12 décès dans les 3 710 participants traités (0,32 %) contre 4 dans les 1 797 participants témoins (0,22 %), en tenant compte d'un décès dans le groupe placebo 6 jours après la fin de l'étude et sans préciser les décès dans les groupes traités après la fin de l'étude [30]. Dans les études répertoriées par l'EMA [27], 8 décès ont été enregistrés (avec le même pourcentage - 0,3 % - dans les groupes traités et placebo). L'étude Domachowske sur les nourrissons fragiles et prématurés [20] (publiée sous forme de correspondance, c'est-à-dire non revue par les pairs) concerne les prématurés et les nouveau-nés souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires, et compare l'effet de l'anticorps monoclonal précédemment utilisé (Synagis®, palivizumab) avec le Beyfortus® (nirsevimab). Il fournit une description complète des décès observés : sur les 6 décès répertoriés, 5 étaient liés à une pneumonie ou une bronchiolite non attribuée au traitement (5 bébés décédés avaient été traités par le nirsevimab (5/614 = 0,81 %) et 1 (1/304 = 0,32 %) par le palivizumab). Malgré le faible nombre de décès, il y a eu un déséquilibre en défaveur du nirsevimab. En l'absence d'un groupe placebo, ce résultat peut être interprété en termes d'efficacité moindre du nirsevimab par rapport au palivizumab. Il est également possible que le nirsevimab facilite et aggrave les bronchiolites : ces injections ont lieu pendant les périodes de circulation du virus. En particulier, le nirsevimab semble plus dangereux que son prédécesseur, le palivizumab. La recherche du VRS n'a pas été ef-

fectuée sauf dans un cas (résultat négatif), ce qui est regrettable dans une étude sur l'efficacité d'un produit contre le VRS. Aucune autopsie pour analyse histopathologique des poumons n'a été rapportée alors que l'EMA recommande la recherche de phénomènes immunopathologiques après tout échec d'immunisation [27]. Il n'a donc pas été possible de rechercher des signes d'inflammation et de VAERD. 6,86 % des enfants traités (63/918) ont été retirés de l'étude [20]. En conclusion, il est donc impossible d'exclure l'ADE comme cause de ces 5 décès.

2.2 Données de pharmacovigilance et résultats de la campagne de immunisation de la saison 2023-2024

La base de données EudraVigilance enregistre les effets indésirables signalés spontanément pour le nirsevimab. Au 15 avril 2024, il y avait 140 déclarations, provenant principalement de professionnels de santé (138/140), dont 89 pour "bronchiolite", 129 pour "VRS" et 56 pour "médicament inefficace". Seules 26 notifications ne concernaient pas des événements respiratoires : l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté est la bronchiolite, et pourrait être dû à un effet ADE [31]. Par ailleurs, selon le centre de pharmacovigilance d'Île de France, il existe un risque théorique d'aggravation de l'infection par le VRS par l'intermédiaire d'anticorps non neutralisants [32].

Suite à son approbation par l'EMA le 31 octobre 2022 [27] et par la FDA le 17 juillet 2023 [33], le nirsevimab a été recommandé pour les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans dans 4 pays pour la saison 2023-2024 : États-Unis, France, Espagne et Luxembourg. Aux États-Unis, le 3 août 2023, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* a recommandé le nirsevimab pour les nourrissons âgés de <8 mois nés pendant ou entrant dans leur première saison VRS et pour les nourrissons et les enfants âgés de 8 à 19 mois qui présentent un risque accru de maladie sévère à VRS entrant dans leur deuxième saison de VRS [34]. En France, la HAS recommande le nirsevimab pour les nourrissons nés à un âge gestationnel de 35 semaines ou moins et âgés de moins de 6 mois entrant dans leur première saison de VRS, les nourrissons âgés de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois et les nourrissons âgés de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale ayant un impact hémodynamique [28]. En Espagne, la Société espagnole de néonatalogie recommande le nirsevimab pour tous les nouveau-nés et les enfants à risque de moins de deux ans [35]. Au Luxembourg, le gouvernement a recommandé l'immunisation de tous les nouveau-nés et des enfants de moins d'un an [36].

2.2.1 Résultats de la campagne d'immunisation aux États-Unis

Aux États-Unis, la couverture vaccinale des enfants de moins de 20 mois est d'environ 20 %, mais les données n'incluent pas les enfants nés après le 1er octobre 2023 [37] (ce qui rend inutile la comparaison des taux d'hospitalisation pour le VRS et les IRAb non liées au VRS avec les saisons précédentes). Un pic exceptionnel du taux d'hospitalisations dues au VRS a été observé en 2022-2023 chez les 0 à 4 ans [38]. Les résultats de cette campagne sont exposés dans un article non revu par les pairs du CDC [39] : un taux d'efficacité de 90 % contre les hospitalisations associées au VRS est annoncé, mais la méthode de calcul n'est pas exposée (il s'agit d'une étude cas-témoins). Mais il est impossible d'apparier un cas avec un témoin vu la disproportion des groupes (59 enfants traités par nirsevimab sur 699) : le ratio cas-témoins le plus optimal est de 1:1 et la puissance statistique peut être améliorée en augmentant le ratio jusqu'à 4 témoins/1 cas [40]. Les participants étaient des nourrissons de moins de 8 mois hospitalisés pour une IRA, dont le statut vis-à-vis du nirsevimab était connu et qui avaient été testés pour la présence du VRS par PCR. Les hospitalisations survenues moins de 7 jours après l'injection de nirsevimab ont été exclues. La figure publiée montre que les IRA sont plus fréquentes dans les jours qui suivent l'injection, et il est regrettable que les 7 premiers jours aient été exclus du calcul (20 enfants traités au nirsevimab sont exclus pour cette raison, ce qui réduit le nombre d'enfants traités étudiés à 59). Parmi les enfants hospitalisés pour une IRA due au VRS, 6 ont reçu du nirsevimab, si l'on ajoute ces 20 enfants exclus, le nombre s'élève à 26, et l'efficacité du produit est donc inférieure aux 90 % annoncés. Il est donc impossible d'évaluer l'ADE possible, mais on peut suspecter

qu'il existe, puisque sur le nombre total d'hospitalisations dues au VRS, 77 % (20/26) sont observées dans les 7 jours suivant l'injection [39].

2.2.2 Résultats de la campagne d'immunisation au Luxembourg

Au Luxembourg, l'immunisation par le nirsevimab a débuté dans les maternités le 1er octobre 2023, avec une couverture calculée de 84 %. Les enfants hospitalisés avec des symptômes respiratoires sont systématiquement testés pour le VRS. Les nouveau-nés de moins de 6 semaines positifs pour le VRS sont systématiquement hospitalisés, l'hospitalisation n'est donc pas un critère de gravité pour cette tranche d'âge. Par rapport à la saison 2022, la réduction des hospitalisations pour VRS chez les enfants de moins de 5 ans est plus faible que chez les enfants de moins de 6 mois, et la réduction de la charge hospitalière pourrait être plus faible qu'espérée [41], car les cas graves sont plus fréquents chez les enfants de plus d'un an [19]. Aucune donnée n'a été publiée sur les hospitalisations toutes causes confondues, et donc sur la réduction potentielle de la charge hospitalière. En 2023, le nombre d'enfants de moins de 5 ans hospitalisés pour une infection à VRS a diminué de 38 % (88,4 % n'étaient pas immunisés) et celui des enfants de moins de 6 mois de 69 % (65,3 % n'étaient pas immunisés) par rapport à la saison 2022. Comme dans d'autres pays, le nombre d'hospitalisations chez les jeunes enfants était élevé en 2022. La réduction du nombre d'enfants de moins de 5 ans hospitalisés pour une infection par le VRS ne peut donc pas être attribuée à l'immunisation par le nirsevimab [41].

2.2.3 Résultats de la campagne d'immunisation en France

En France, environ 230 000 doses de nirsevimab ont été administrées entre le 15 septembre et le 15 décembre 2023 pour environ 186 000 naissances (les 44 000 doses restantes ont dû être administrées en rattrapage à des enfants plus âgés) [42]. En effet, 42 290 doses de nirsevimab ont été administrées entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024 à des enfants nés entre le 6 février et le 15 septembre 2023 [43]. On peut donc supposer que la couverture vaccinale est élevée en France pour cette saison. Selon Santé Publique France [18], par rapport aux saisons précédentes (sauf pour la saison 2022-2023, exceptionnellement intense comme dans les autres pays), l'activité liée à la bronchiolite était d'intensité comparable en soins primaires, tandis que l'activité hospitalière était comparable ou légèrement supérieure aux saisons de référence. La proportion d'admissions en unité de soins intensifs chez les enfants de moins de 2 ans était comparable aux saisons de référence. Chez les nourrissons âgés de 3 mois et plus, les passages aux urgences et les hospitalisations ont été plus élevés que lors des saisons précédentes, et proches des niveaux de la saison 2022-2023. Cette activité est encore plus importante au début de l'épidémie (semaines 37 à 46 : soit à partir du 15 septembre 2023, début de la campagne d'immunisation). Le même type de données (nombre exact de passages en unité de soins intensifs pour bronchiolite) n'est pas disponible pour les saisons précédentes (seul le nombre d'hospitalisations est fourni [44]). Le VRS n'a été systématiquement testé sur les patients hospitalisés que pendant la saison 23-24. Il est donc impossible de tirer de ces données une estimation de l'efficacité du nirsevimab sur le risque d'hospitalisation en unité de soins intensifs pour le VRS.

Une étude cas-témoins en pré-impression s'intéresse aux enfants de moins de 5 mois admis en réanimation pour bronchiolite entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024 en France [45]. L'efficacité du nirsevimab contre les hospitalisations en réanimation pour bronchiolite à VRS a été estimée entre 74,4 % et 80,6 % selon les critères d'inclusion. Les données proviennent de Santé Publique France mais 52 % des cas sont exclus. 238 cas (nouveau-nés hospitalisés pour bronchiolite avec un test VRS positif) ont été comparés à 50 témoins (nouveau-nés hospitalisés avec un test VRS négatif). Il était donc impossible dans cette étude de faire correspondre chaque cas à un témoin, étant donné la disparité du nombre de cas et de témoins. La majorité de ces 52 % de cas exclus concernait donc des nourrissons avec des données manquantes, ce qui est dommage, car selon le rapport 23-24 de SPF [18], la surveillance des infections à VRS chez les patients admis en réanimation ne concerne habituellement que les plus de 18 ans. Pour la saison 23-24, une surveillance non exhaustive est réalisée pour tous les cas de bronchiolite chez les patients de moins de 2 ans, quel que soit le virus en cause (identifié ou non). À noter que pour les saisons 2020-21 et 2021-22 décrites par Vaux [46], un

cas de bronchiolite chez un enfant hospitalisé de moins de 2 ans est défini [47] selon la CIM (classification internationale des maladies) [48] et correspond aux codes J21, J21.0, J21.8, J21.9, qui concernent toutes les bronchiolites aiguës quel que soit le virus en cause. En ce qui concerne la détection possible d'un ADE précoce chez les nouveau-nés traités par le nirsevimab, la comparaison de l'analyse principale et de l'analyse de sensibilité 2 montre que 45 % (17/38) des admissions en USIP pour une IRAb non due au VRS et 27 % (14/51) des cas d'IRAb due au VRS sont survenus moins de 8 jours (ou après un délai inconnu) après l'injection de nirsevimab. Parmi les nouveau-nés traités par le nirsevimab, une comparaison entre les analyses de sensibilité 1 et 2 montre que 8 % des admissions en USIP pour une IRAb non due au VRS et 8 % pour une IRAb due au VRS se sont certainement produites moins de 8 jours après l'injection de nirsevimab. Ces données ne permettent pas d'exclure des cas d'aggravation (ADE) d'une infection par le VRS ou d'autres infections (en raison d'une perturbation du système immunitaire) [45].

Une étude cas-témoins évaluée par des pairs calcule indirectement l'efficacité du nirsevimab contre la bronchiolite à VRS : selon les différentes méthodes de calcul, elle est d'environ 80 %. Mais 17 % (142/832) des enfants hospitalisés pour une infection à VRS ont été exclus de l'étude. Le calcul de l'efficacité contre les infections sévères à VRS est incompréhensible (la dernière ligne et la légende de la figure 2 [42] sont contradictoires). Dans l'analyse en intention de traiter (incluant tous les patients indépendamment de la date d'injection du nirsevimab), il n'y a pas eu d'efficacité pendant les 7 premiers jours (19 % des cas – 15/75 - et 20 % des contrôles – 23/120 - ont reçu du nirsevimab), ce manque d'efficacité est à comparer avec les 80 % annoncés. Cela n'exclut pas la possibilité d'un ADE précoce. Là encore, le nombre de témoins est inférieur (de moitié) au nombre de cas et ne permet pas un calcul correct. Le recrutement a été limité à 6 hôpitaux français et ne semble pas représentatif, puisque seulement 8,7 % des cas et 28,1 % des témoins ont été traités par nirsevimab : on devrait observer une couverture beaucoup plus importante pour des enfants dont l'âge médian est de 3 mois ; en effet, 230 000 doses ont été administrées pendant la période d'étude pour environ 186 000 naissances [42].

2.2.4 Résultats de la campagne de immunisation en Espagne

Selon une enquête réalisée en octobre 2023, la couverture vaccinale est supérieure à 80 % dans presque toutes les régions d'Espagne [49]. Ceci est confirmé par des publications plus récentes (90 % en Andalousie [50], 96,5 % dans les Asturies [51], 86 % à Madrid [52]). Au niveau national, selon le réseau SIRVA [53], les taux d'hospitalisation pour infection à VRS chez les 0-4 ans sont comparables pour les saisons 2022-2023 et 2023-2024 (le pic est de 140/100 000). En Galice, selon le rapport du ministère régional de la santé, les vagues épidémiques d'infection à VRS sont comparables dans le temps entre 2022-23 et 2023-24 en termes de positivité au VRS testé dans la population générale. On observe une réduction drastique des hospitalisations pour VRS chez les nouveau-nés et les enfants nés depuis avril 2023, avec un taux élevé de couverture vaccinale (93 % chez les nouveau-nés et 86 % en rattrapage pour les nourrissons nés avant la campagne). Pour les enfants entrant dans leur 2ème saison de VRS, les taux d'hospitalisation sont identiques aux saisons précédentes (ils n'ont pas été immunisés) [54].

Les premiers résultats de l'estimation de l'efficacité du nirsevimab sur les nouveau-nés, les enfants de moins de 6 mois et les enfants à risque de moins de 2 ans, en Galice, entre le 25 septembre et le 31 décembre 2023, ont été publiés [55]. Cette étude est prévue pour durer jusqu'en 2026 [56], de sorte que la publication ne concerne que les résultats des trois premiers mois de la campagne d'immunisation. Le nirsevimab a été proposé à tous les nouveau-nés à partir du 25 septembre 2023, sauf contre-indication médicale, et à tous les enfants nés après le 1er avril 2023. Les raisons de la non immunisation (refus parental ou contre-indication médicale - état de santé fragile du nouveau-né) ne sont pas précisément connues ; certains des nouveau-nés non immunisés étaient certainement plus fragiles que ceux immunisés, et la comparaison entre les 2 groupes sera difficile car il ne s'agit pas de populations équivalentes en termes d'état de santé. Compte tenu du faible nombre de nourrissons non immunisés, l'appariement cas-témoins est impossible. Les hospitalisations pour VRS avec critères de gravité n'ont eu lieu que dans les groupes traités, ce qui peut être le signe d'un ADE induit par le traite-

ment. Les infections nosocomiales ont été exclues. Le nirsevimab est administré le jour de la naissance en Galice. L'auteur principal de l'étude confirme que toutes les infections développées à l'hôpital, quelle qu'en soit la raison, ont été exclues (communication personnelle) : cela signifie que les nouveau-nés qui ont contracté l'infection pendant leur séjour à la maternité ont été exclus de l'étude. L'efficacité estimée aurait dû prendre en compte ces cas exclus, dont le nombre n'est pas fourni. Ces cas "nosocomiaux" peuvent s'expliquer par des ADE post-injection précoces de nirsevimab, que leur exclusion ne permet pas d'évaluer. L'efficacité du nirsevimab contre l'hospitalisation pour infection à VRS était de 82 % (sur 46 cas) dans l'analyse en intention de traiter chez les enfants de moins de 6 ans sans facteur de risque. L'analyse de sensibilité exclut les échecs (infection malgré immunisation) et donne une efficacité de 87,5 % (sur 44 cas). Pour l'hospitalisation toutes causes confondues, l'efficacité est de 66,2 % (sur 366 cas). Les auteurs comparent les résultats de la saison 23-24 avec les saisons précédentes depuis 2016, en excluant la saison 2020-2022 parce que l'épidémie de bronchiolite était inférieure à la normale, mais n'excluent pas l'épidémie 2022-2023, qui était plus élevée. D'après la figure 4 en annexe [55], si l'on exclut la saison exceptionnelle 22-23, le taux d'hospitalisation 23-24 est comparable aux saisons précédentes, bien que légèrement inférieur [55]. L'efficacité du nirsevimab pour réduire les taux d'hospitalisation toutes causes confondues et les taux d'hospitalisation pour VRS est donc discutable.

En Navarre, l'efficacité du nirsevimab a été calculée à partir de la surveillance épidémiologique des nouveau-nés entre octobre 2023 et janvier 2024 (saison de circulation du VRS) en fonction de leur statut vaccinal (92 % des nouveau-nés ont été traités, principalement dans les 7 premiers jours de vie). Malgré le faible nombre d'enfants non immunisés, l'efficacité a pu être calculée sur les visites aux urgences pour VRS (87,8 %), les hospitalisations pour VRS (88,7 %) et les admissions en soins intensifs (85,9 %). Aucun détail n'est donné sur les résultats cliniques des 5 enfants admis en soins intensifs (2 non immunisés et 3 immunisés) : on ne sait pas si les enfants immunisés ont développé des infections plus ou moins graves que les enfants non traités. Il convient de noter que les nouveau-nés ayant reçu une injection moins d'un jour auparavant sont considérés comme non immunisés (s'ils développent une infection par le VRS dans les 24 heures suivant l'injection, l'ADE précoce ne peut être évaluée) et que les enfants admis pour une maladie respiratoire non due au VRS n'ont pas été pris en compte : il est donc impossible d'évaluer l'ADE de l'infection VRS et d'autres infections virales, ainsi que l'efficacité du nirsevimab sur les hospitalisations toutes causes confondues [57]. Les données des années précédentes ne sont pas comparables [58]. Les principaux résultats des campagnes de pharmacovigilance sont résumés dans le tableau 2.

| | Couverture vaccinale à l'échelle nationale | Efficacité RRR : réduction du risque relatif ARR : réduction du risque absolu | Argument en faveur de l'ADE | Biais |
|----------------------------|---|--|---|--|
| USA-CDC Moline [39] | 20,0 % | RRR 90 % contre l'hospitalisation pour VRS | 77 % des hospitalisations pour VRS observées dans les 7 jours suivant l'injection | les symptômes survenant moins de 7 jours après l'injection sont exclus |

| | | | | |
|--------------------------------|----------|--|--|---|
| Luxembourg Ernst [41] | 84 % | non évaluée | Impossible à évaluer | statut immunitaire des participants non étudié |
| France Pai-reau [45] | inconnue | RRR 74,4-80,6 % contre l'admission en USI due au VRS | fréquence de l'admission en USIP <8 jours après l'injection (ou inconnue) : 45 % | 52 % des cas exclus Étude cas/témoin 5/1 |
| France As-sad [42] | inconnue | RRR contre la bronchiolite à VRS 80 % . | Pas d'efficacité pendant les 7 premiers jours | Étude cas/contrôle 1/0,5- population non représentative ? |
| Espagne Ares-Gomez [55] | > 90 % | * RRR 82 % contre l'hospitalisation pour le VRS * ARR de l'admission de l'ITL du VRS : 1,6 % * RRR 66,2 % contre les hospitalisations toutes causes confondues (comparaison entre les saisons) | Cas nosocomiaux exclus (nombre inconnu) | *Populations non comparables ? *Exclusion des saisons de faible intensité épidémique et maintien de la saison exceptionnelle 2022-2023 |

Tableau 2 : Couverture de la immunisation par le nirsevimab, efficacité dans les études post-commercialisation, arguments en faveur de l'ADE et biais.

Ces résultats permettent de conclure que le nirsevimab est efficace contre les infections à VRS. Cependant, dans toutes les études, les infections à VRS survenues dans les premiers jours suivant l'injection de nirsevimab n'ont pas été prises en compte. Nous ne pouvons pas exclure que le nirsevimab puisse, dans de très rares cas, faciliter voire aggraver l'infection par le VRS dans les jours qui suivent l'injection. Par ailleurs, le nirsevimab ne réduit pas le taux d'hospitalisation toutes causes confondues dans les populations ciblées, bien que les hospitalisations dues au VRS soient significativement réduites (cependant, l'efficacité -en essais cliniques- et l'efficience -en post-commercialisation- peuvent être inférieures à celles annoncées, étant donné le nombre important ou inconnu de sujets exclus des essais cliniques ou des études d'observation).

2.3 Les décès néonataux en France

En France, le gouvernement recommande d'injecter du nirsevimab à tous les nouveau-nés sortant de la maternité [59]. La durée moyenne de séjour pour un accouchement est de 4,6 jours [60]. À partir des données officielles françaises sur les décès [61] et les naissances [62], il est possible de calculer le taux de mortalité entre 2 et 6 jours de vie pendant la campagne d'immunisation au nirsevimab et de le comparer aux périodes avant et après. (Fig.1) Il y a un pic très significatif ($p=0.006$) pour les bébés nés

en septembre 2023 et décédés entre 2 et 6 jours avec 55 décès (95 % CI 27 - 50). Il y a également un pic très significatif ($p=0,0007$) pour les bébés nés en octobre 2023 avec 62 décès (99,8 % CI 22 - 60). En novembre 2023, après les deux pics très significatifs, on observe une baisse significative du nombre de décès ($p=0,02$) avec 26 décès (IC 95 % 27-50). En décembre 2023, le nombre de décès est élevé, à la limite de la significativité à 2,5 %, avec 50 décès (IC 95 % 26-50). Et en janvier 2024, le nombre de décès est significatif ($p=0,022$) avec 52 décès (IC 95 % 27-50). En février, mars et avril 2024, les taux de mortalité entre 2 et 6 jours de vie reviennent à la normale. En dehors du mois de novembre avec un taux de décès significativement faible, le taux de bébés décédés entre 2 et 6 jours de vie est significativement plus élevé que le taux attendu entre septembre 2023 et janvier 2024, période de circulation du VRS et d'immunisation par le nirsevimab. Les doses de nirsevimab se sont rapidement épuisées en octobre [63] (p. 52) et la dispensation des doses distribuées en dehors des maternités a été drastiquement réduite en novembre, pour reprendre début décembre 2023, les dernières doses étant administrées en janvier 2024 [43] ; il est donc possible que la dispensation dans les maternités ait également été réduite en novembre 2023, ceci étant à rapprocher du faible taux de décès entre 2 et 6 jours de vie par rapport aux autres mois. Selon les données de Santé Publique France [18], l'épidémie de bronchiolite a été moins intense en novembre 2023, ce qui pourrait expliquer la baisse de la mortalité néonatale, sans pour autant exclure le rôle possible d'une ADE précoce, car pour qu'elle se manifeste, il faut que le virus circule fortement. Il convient de noter que les données les plus récentes ne sont pas encore totalement consolidées. On ne peut donc pas exclure un ADE du nirsevimab pour expliquer pourquoi ces pics significatifs de mortalité néonatale coïncident avec la campagne d'immunisation.

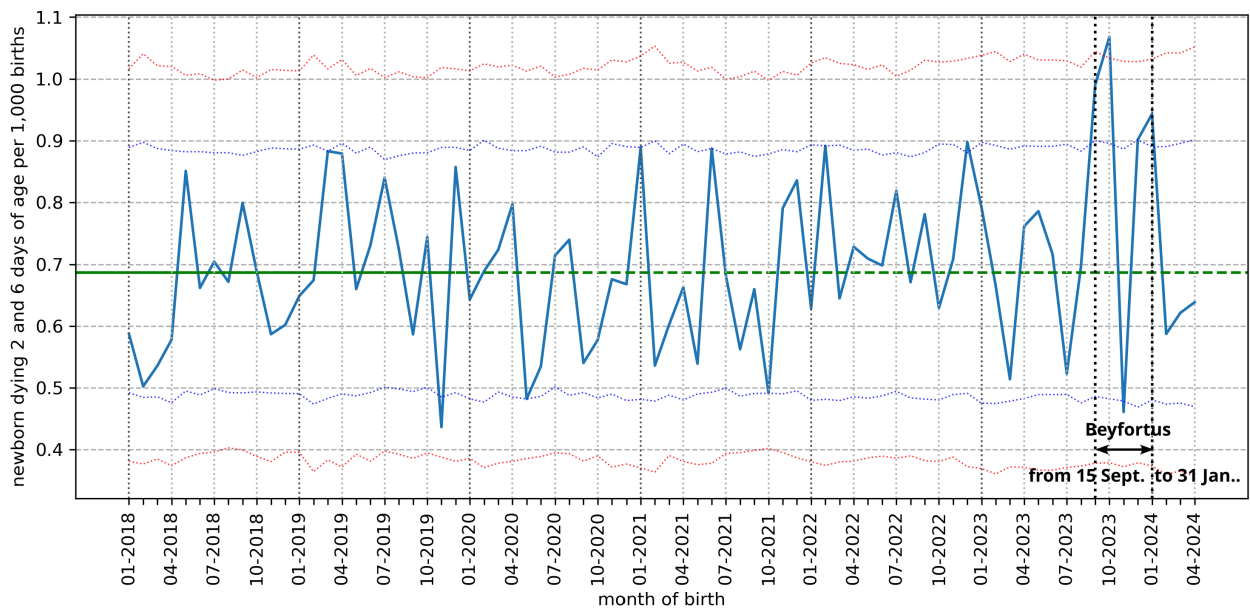


Figure 1 : Taux de décès par mois entre 2 et 6 jours de vie pour 1 000 naissances en France (d'avril 2018 à avril 2024) affichant la fenêtre temporelle de la campagne d'immunisation à nirsevimab (Beyfortus®). Pour chaque mois, les nouveau-nés nés au cours du mois et décédés entre 2 et 6 jours d'âge sont comptés. Le taux de mortalité est obtenu pour chaque mois en divisant le nombre de décès par le nombre de naissances. Le taux de référence est calculé en divisant le nombre total de décès par le nombre total de naissances en 2018 et 2019 (avant la pandémie de Covid-19) : il est de 0,69 décès entre 2 et 6 jours de vie pour 1 000 naissances. Ce taux est indiqué par la ligne horizontale verte. Pour chaque mois, le taux de mortalité attendu est calculé en multipliant le taux de référence par le nombre de naissances. La loi de Poisson (loi statistique utilisée pour les événements rares) a été utilisée pour calculer les différents intervalles de confiance des taux de mortalité à 95 % (seuil classique) et 99,8 % (seuil alarmant). L'intervalle de confiance à 95 % est indiqué par les lignes bleues en pointillés, avec une probabilité inférieure à

2,5 % pour les taux inférieurs ou supérieurs aux lignes situées respectivement en bas et en haut. L'intervalle de confiance à 99,8 % est indiqué par les lignes pointillées rouges, avec une probabilité inférieure à 1 % pour les taux inférieurs ou supérieurs aux lignes du bas et du haut respectivement. Les lignes verticales en pointillés noirs représentent le mois de septembre 2023, la campagne d'immunisation par le nirsevimab ayant débuté le 15 de ce mois, et le mois de janvier avec les dernières doses administrées (la fin de la campagne de distribution du nirsevimab en France a été annoncée pour décembre 2023 [64]). Les nombres mensuels de naissances et de décès sont issus des données de l'INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques-France) [61, 62].

La superposition des taux de décès néonataux pour chaque mois entre 2018 et 2024 met en évidence des pics de décès qui sortent de la moyenne et se reproduisent 2 mois de suite (septembre/octobre et décembre/janvier) pour la saison 2023-2024 ; la forte baisse de novembre est également retrouvée en 2019 (hors pandémie de Covid et saison d'immunisation au nirsevimab) (Fig.2).

Il est impossible d'effectuer une analyse des séries temporelles, car les données mensuelles sur le nombre de doses de nirsevimab administrées ne sont pas disponibles : nous ne connaissons que le début et la fin de la campagne d'immunisation, et ne pouvons que supposer que le nombre de doses administrées dans les hôpitaux en novembre 2023 a chuté de manière drastique. Il est donc impossible d'établir un lien de causalité entre l'administration du nirsevimab et le pic de mortalité néonatale observé ; cependant, la plausibilité biologique de ce lien est démontrée par l'examen des mécanismes biologiques de l'ADE et est suggérée par les résultats des études cliniques et post-commercialisation. La baisse du taux de mortalité en novembre est observée non seulement en 2023, mais aussi en 2019, et ne peut donc pas être expliquée uniquement par une éventuelle pénurie de doses de nirsevimab. Ceci confirme qu'un lien de causalité entre la campagne d'immunisation et la variation des taux de mortalité ne peut être établi avec les données actuellement disponibles. Cependant, la répétition de 2 pics de surmortalité (d'une durée de 2 mois chacun) pourrait être un signal à surveiller.

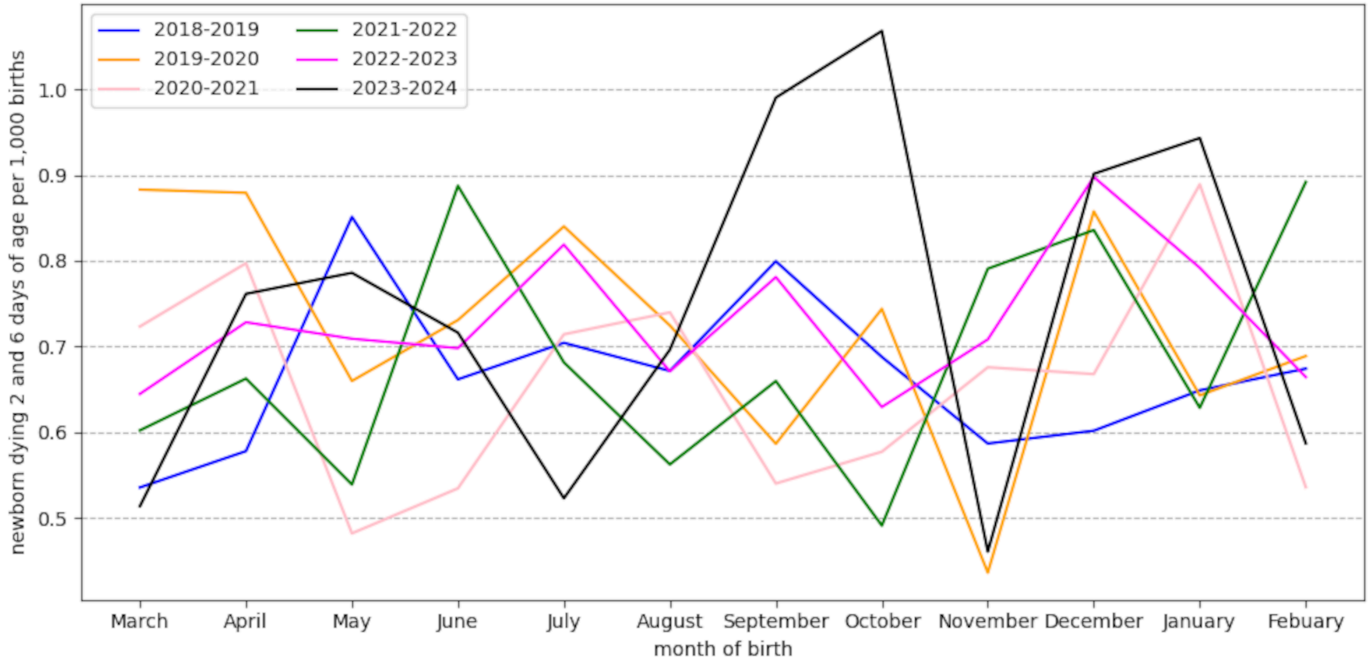


Figure 2 : Taux de décès par mois entre 2 et 6 jours de vie pour 1 000 naissances en France entre mars 2018 et février 2024 : superposition des courbes obtenues pour chaque année. Entre mars 2018 et février 2024, le taux mensuel de décès entre 2 et 6 jours de vie pour 1000 naissances a été calculé d'après les données de l'Insee [61, 62]. Les données ne sont collectées que depuis 2018, année pour laquelle la mortalité néonatale précoce s'est stabilisée (après une baisse entre 2001 et 2011 et une augmentation entre 2011 et 2018) [65].

3 Conception du nirsevimab

Le palivizumab, un AcM dirigé contre la protéine F du VRS (protéine de fusion de la membrane virale et de la membrane cellulaire) a réduit le nombre d'admissions à l'hôpital dans des études d'observation [2], mais une revue Cochrane [66] n'a pas montré d'effet bénéfique du palivizumab par rapport à un placebo. Le palivizumab doit être administré une fois par mois pendant la saison de circulation du VRS, en raison de sa courte demi-vie sérique [67]. Les fabricants d'AcM anti-RSV se sont efforcés d'augmenter la demi-vie et l'affinité pour la protéine F [4] (Fig. 3 à gauche). Le nirsevimab est issu de ces recherches : il a un pouvoir neutralisant supérieur à celui du palivizumab et une demi-vie prolongée (80-120 jours) grâce aux mutations YTE [2]. Les mutations YTE augmentent la liaison FcRn (le récepteur néonatal du fragment cristallisable Fc (FcRn) se lie à la portion Fc de l'IgG) [68]. Le FcRn protège l'IgG de la dégradation intracellulaire par un mécanisme de recyclage dépendant du pH et permet son transport à travers les barrières cellulaires. L'IgG ingérée par la cellule par pinocytose se lie au FcRn dans l'environnement acide de l'endosome (Fig. 3 droite) et est transportée intacte jusqu'à la surface de la membrane plasmique [69]. Les mutations YTE augmentent l'affinité de l'AcM pour FcRn à pH acide [4] et le nirsevimab se lie à FcRn avec une très faible affinité à pH neutre [70].

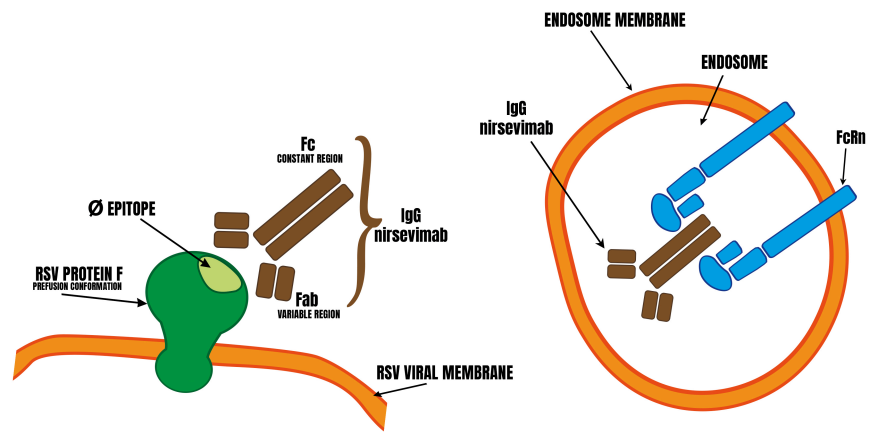


Figure 3 : Fonction du nirsevimab. À gauche : le nirsevimab se lie fortement à l'épitope Ø de la protéine de fusion du VRS en conformation de préfusion [4]. À droite : après endocytose, les mutations YTE sur le fragment Fc du nirsevimab lui confèrent une forte affinité pour FcRn, le protégeant ainsi de la dégradation dans l'environnement acide de l'endosome.

4 Définition, rôle et localisation du FcRn : sur la base de nos connaissances du rôle du FcRn, quelles pourraient être les conséquences d'une affinité accrue d'un AcM pour ce récepteur ?

4.1 Transport des IgG libres et liées à l'antigène

Le FcRn est un récepteur Fc-gamma atypique multifonctionnel (FcγR). La liaison des IgG au FcRn explique leur longue durée de vie (3 semaines) [69]. Le FcRn permet à l'IgG d'être transportée à travers les barrières cellulaires, y compris celle des poumons. Le FcRn ne se lie à l'IgG que dans des environnements acides (pH entre 5,0 et 6,5). Le FcRn est exprimé à la surface des cellules et dans les endosomes cellulaires des muqueuses (épithélium du placenta, du foie, des reins, du tractus génital, des pou-

mons) et des cellules endothéliales et hématopoïétiques [71, 72]. Dans les poumons, l'IgG est transcytosée à travers l'épithélium respiratoire, de la lumière à la séreuse, par le FcRn [68, 69]. Dans ces sites, le FcRn assure le transport de l'IgG à travers la barrière muqueuse et peut jouer un rôle dans la surveillance immunitaire et la défense de l'hôte (73). Le FcRn permet la transcytose bidirectionnelle de l'IgG dans le sens apical vers basal et dans le sens inverse [70, 74-76]. Les IgG se lient préférentiellement aux FcRn à la surface des muqueuses lorsque celles-ci sont acides ; c'est le cas dans l'intestin [77], ce qui permet aux nouveau-nés d'acquérir des IgG à partir du lait maternel. Mais la muqueuse pulmonaire néonatale a un pH variable et peut être acide chez certains individus [78-81].

Les IgG liées à l'antigène (IgG-ICs- IgG-immune-complexe) se lient également au FcRn [82] et font pénétrer les complexes IgG-IC dans les cellules [69, 70]. Ce transport ne nécessite pas de gradients de pH transépithéliaux établis à la surface des cellules (72). Un antigène lié au fragment Fc permet un transport spécifique au FcRn à travers la barrière muqueuse [83].

4.2 Transport intracellulaire des virus par FcRn

Les échovirus non liés aux IgG antivirales peuvent pénétrer dans les cellules cibles par liaison au FcRn [73, 84, 85]. En ce qui concerne les virus liés à des anticorps spécifiques, un anticorps monoclonal contre un réovirus peut augmenter la croissance du virus dans une lignée cellulaire murine de type macrophage ; cette augmentation se produit avec des concentrations d'anticorps sous-neutralisantes et est médiée par le récepteur Fc des cellules de type macrophage. Aucune référence spécifique n'a été faite dans cette étude au FcRn, qui n'avait pas été caractérisé à l'époque (1983) [86]. Le FcRn peut favoriser l'entrée des complexes IgG-virion (cytomégalovirus CMV) par transcytose à travers le placenta. Il a été suggéré que les complexes IgG-virion peuvent être transcytosés dans d'autres tissus : intestin, rein, poumon et sein. Cependant, cela ne se produit qu'avec des anticorps de faible affinité (ou de faibles niveaux d'anticorps neutralisants) [87]. Les anticorps monoclonaux fortement neutralisants augmentent la transcytose du VIH sur une lignée cellulaire humaine (et plus fortement à pH acide), cette transcytose dépendant du FcRn des cellules cibles [88]. Les anticorps fortement neutralisants ne confèrent pas de protection dans les tests de provocation et l'ADE pourrait être un mécanisme médié par le FcRn [89].

La liaison accrue du nirsevimab au FcRn prolonge donc sa durée de vie, mais lorsqu'il est lié au virus RSV, il n'est pas impossible que cette liaison facilite l'entrée du virus dans certaines cellules, en particulier dans les voies respiratoires inférieures, ce qui faciliterait ou aggraverait l'infection. Le FcRn est exprimé dans les macrophages [82]. Les poumons sont un site important d'expression du FcRn chez plusieurs espèces, et le FcRn est fortement exprimé par les macrophages alvéolaires de toutes les espèces [68].

5 Quels sont les mécanismes de l'ADE dans les infections virales et après les immunisations antivirales, et comment un AcM dirigé contre la protéine F du VRS et ayant une affinité accrue pour le FcRn pourrait-il être impliqué ? La liaison de l'AcM à d'autres FcγRs pourrait-elle être impliquée ?

5.1 Mécanismes de l'ADE des infections virales par des anticorps antiviraux spécifiques

L'ADE a été décrit dans de nombreuses infections virales et immunisations antivirales (virus transmis par des arthropodes, alphavirus, flavivirus, virus respiratoires comme le virus de la grippe, coronavirus, VRS, Ebola [90] et virus de la rougeole [91]), et a été attribué à des concentrations sous-neutralisantes d'anticorps capables, dans certaines conditions, de renforcer l'infection virale en facilitant l'entrée du virus dans les cellules cibles. L'ADE est produite par l'interaction entre les récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines (FcγR) ou les récepteurs du complément et le complexe virus-anticorps. L'ADE extrinsèque favorise l'infection des cellules myé-

loïdes (monocytes, macrophages, cellules dendritiques et granulocytes). L'internalisation des complexes virus-anticorps peut également moduler l'expression de la réponse cytokinique innée au virus : c'est l'ADE intrinsèque [90]. La liaison des anticorps aux Fc γ R cellulaires et au complément peut également conduire à une perturbation plus globale du système immunitaire.

5.2 ADE lors d'infections et de vaccinations (VRS ou autres virus)

L'ADE est observé lors d'infections par des virus qui se répliquent préférentiellement dans les macrophages [92]. Les infections graves par le VRS sont observées au cours des six premiers mois de la vie, lorsque les anticorps maternels circulent encore. Les nourrissons ayant des anticorps maternels contre le VRS sont non seulement sensibles aux infections par le VRS, mais le taux de maladie grave est plus élevé chez ces nourrissons que chez ceux qui n'avaient pas d'anticorps maternels [92, 93]. Les niveaux d'anticorps ne sont pas en corrélation avec la protection contre l'infection par le VRS chez les animaux testés [93]. Cependant, la gravité de l'infection par le VRS nécessitant une oxygénothérapie est plus faible chez les nourrissons nourris au sein que chez ceux nourris au lait maternisé [94]. Les anticorps maternels diminuent considérablement après 2 mois de vie ; le niveau le plus bas est atteint à 7 mois, après quoi le niveau augmente à nouveau avec les premières infections. Le taux d'hospitalisation des nouveau-nés atteint son maximum vers l'âge de 6 mois. Les anticorps maternels ne protègent pas contre la réinfection : ceci serait dû à la courte durée de vie des anticorps et aussi à des mutations du virus, qui échappe aux anticorps acquis lors de l'infection précédente [95]. Les infections VRS aggravées pourraient être dues à des cytokines inflammatoires produites lors de l'infection des macrophages [96]. Ceci a été confirmé par le réexamen de cas de deux jeunes enfants décédés de la maladie à VRS après avoir été immunisés avec un vaccin inactivé en essai clinique (80 % des enfants vaccinés et infectés ultérieurement par le VRS ont dû être hospitalisés). La bronchiolite aggravée (aggravation due à la VAERD) se caractérise à l'autopsie par une inflammation diffuse des alvéoles et une infiltration par des neutrophiles et des éosinophiles. On ne trouve pas d'éosinophilie dans le sang. Dans la bronchiolite classique, l'inflammation est centrée sur les bronchioles et les éosinophiles sont pratiquement absents. Dans la VAERD, des anticorps non protecteurs forment des immun-complexes avec le complément, déclenchant une polarisation Th2 de la réponse cellulaire (les cytokines Th2 augmentent la bronchoconstriction et la pathologie pulmonaire) [97].

5.3 Rôle du complément dans l'ADE (VRS et autres virus)

Le complément est exprimé par de nombreux types de cellules à leur surface et sa liaison au complexe virus-anticorps peut faciliter l'entrée du virus dans les cellules [98, 99]. En cas d'infection par le virus de la grippe, les autopsies de cas mortels ont montré de grandes quantités de dépôts d'un composant du complément activé par le complexe immunitaire virus-anticorps [100]. Les complexes immunitaires fixant le complément jouent un rôle important dans l'aggravation de la maladie à VRS : Les IgG et le complément sont colocalisés dans les alvéoles et les bronchioles de souris souffrant de VAERD [101].

5.4 Rôle de la liaison des IgG au Fc γ R dans l'ADE au cours de l'infection par le VRS

Chez l'homme, il existe 3 types de récepteurs Fc qui se lient à l'IgG humaine. Le Fc γ RI est présent exclusivement sur les monocytes/macrophages et lie l'IgG humaine avec une grande avidité. Les récepteurs Fc γ RII et Fc γ RIII sont présents sur les monocytes, les macrophages, les éosinophiles, les neutrophiles, les cellules tueuses naturelles (NK), les lymphocytes B et les lymphocytes T. Ces deux récepteurs ont une spécificité et une avidité relativement faibles pour l'IgG par rapport au Fc γ RI [92]. La liaison des Fc γ Rs (type I ou II) dépend de l'état conformationnel de l'IgG (ouvert ou fermé) [5]. Le rôle du Fc γ RIIIa est à double tranchant. Le Fc γ RIIIa des cellules NK participe à la clairance virale en éliminant les cellules infectées par le phénomène ADCC (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) et peut jouer un rôle anti-inflammatoire au cours de la maladie à VRS [102, 103]. Mais l'expression du Fc γ RIIIa

est augmentée dans les cellules NK de patients présentant une pathologie sévère associée au VRS, ce qui suggère que ce récepteur peut contribuer à la maladie à VRS. Chez la souris, le Fc γ RIII joue un rôle pro-inflammatoire dans l'infection par le VRS. Fc γ -RIII est présent sur les cellules épithéliales nasales et contrôle l'équilibre entre tolérance et inflammation par son interaction avec TLR4 [102].

5.5 Implication de la lignée monocyttaire dans l'ADE (en cas d'infection virale et après vaccination contre le VRS).

L'implication de la lignée monocyttaire, via les Fc γ Rs qu'elle exprime, a été démontrée dans l'ADE au cours de la dengue [104] et pour d'autres infections virales [105] : les macrophages peuvent favoriser la réplication virale. Les macrophages et les cellules épithéliales bronchiques sont sensibles à la réplication du VRS [3,106-108] et sont impliqués dans l'ADE au cours de l'infection par le VRS [3,92,96,109-111]. Les infections sévères à VRS post-vaccinales peuvent également résulter d'une augmentation de la réplication virale dans les macrophages [110]. Le sérum des enfants vaccinés est riche en anticorps contre la protéine F du VRS et est capable d'aggraver l'infection d'une lignée de macrophages [3,111] ou de cellules dendritiques pulmonaires *in vitro* [112], cet effet étant dépendant du récepteur Fc.

5.6 Perturbation du système immunitaire causée par la liaison de l'IgG au FcRn

La présence de FcRn dans les poumons pourrait entraîner une aggravation non spécifique des infections, dans des conditions inflammatoires. Le FcRn est exprimé dans le parenchyme pulmonaire et les cellules immunitaires pulmonaires, et permet la sécrétion préférentielle d'IgG de faible affinité dans la lumière. Une IgG1 ayant une forte affinité pour le FcRn pourrait saturer les récepteurs FcRn localement, ce qui, de manière contre-intuitive, permettrait le passage préférentiel d'IgG de faible affinité dans la lumière pulmonaire. Dans ces conditions inflammatoires, ce processus pourrait endommager le tissu pulmonaire [113]. La liaison au FcRn des IgG-CI formés en présence d'un excès d'anticorps a un effet immunosuppresseur, contrairement à ceux formés en présence d'un excès d'antigène (qui sont immunogènes) [77]. Les CI antigènes-IgG peuvent activer le TF (facteur tissulaire) via le FcRn des monocytes ; cette activation du TF conduit à l'activation du FXa, qui est impliqué dans les phénomènes thrombotiques. Dans ce processus, FcRn et Fc γ RIIIa peuvent coopérer [114].

La liaison des IgG-IC au FcRn a un rôle inflammatoire, par l'engagement du FcRn à la surface des cellules en conjonction avec la liaison à d'autres Fc γ Rs : ce processus pourrait contribuer aux phénomènes d'auto-immunité [115].

5.7 ADE connues avec les AcM contre le VRS et d'autres virus

L'effet thérapeutique des AcM peut résulter de leur liaison aux composants du complément. Comme les sites de liaison du C1q et du Fc γ R sur le domaine Fc sont proches et se chevauchent partiellement, les substitutions d'acides aminés qui modifient la liaison aux Fc γ R modifient également la liaison au C1q et vice versa [116]. La liaison d'un AcM contre le virus Ebola aux Fc γ R peut aggraver l'infection. Il est nécessaire d'éliminer complètement (et non partiellement) les fonctions effectrices des AcM pour obtenir un effet thérapeutique : ces fonctions effectrices pourraient induire un effet ADE qui annulerait l'effet thérapeutique [100]. En ce qui concerne le VRS, dans les lignées cellulaires macrophagiques en culture, les AcM neutralisants anti-protéine F induisent un effet ADE à de faibles concentrations [111, 117]. L'ampleur de l'ADE est en corrélation avec la fixation du complément et le niveau d'anticorps neutralisant et peut varier en présence de mélanges d'anticorps [117]. Ce phénomène a été récemment confirmé et attribué au dépôt de CI [105, 109].

5.8 Importance des taux d'anticorps et de leur qualité : l'ADE peut survenir en présence de faibles taux d'anticorps fortement neutralisants contre le VRS.

Dans le cas des AcM capables de neutraliser le virus de la dengue, l'ADE ne se produit qu'avec certains épitopes et certaines souches virales. Pour un même anticorps, la neutralisation se produit à faible dilution et l'ADE à forte dilution : la neutralisation

se produit lorsque les virions sont en présence d'un fort excès d'anticorps [104]. De même, l'ADE induite par les anticorps du vaccin anti-dengue ne se produit qu'à de faibles niveaux d'anticorps [118]. Un effet ADE *in vitro* a été démontré sur des cellules exprimant certains FcγRs avec des concentrations d'anticorps sous-neutralisants dans certaines infections virales [100]. Le nirsevimab a une capacité de neutralisation plus élevée que le palivizumab, ce qui n'empêche pas toujours l'ADE [12,87-89, 109, 110].

Nous avons vu plus haut la possibilité d'infections graves par le VRS chez les enfants présentant de faibles niveaux d'anticorps maternels circulants. L'effet de la concentration de l'anticorps sur la capacité à induire un ADE *in vitro* a été démontré pour les AcM anti-protéine F du VRS, le palivizumab et le précurseur du nirsevimab (D25, dépourvu de la mutation YTE qui augmente l'affinité pour le FcRn) : ils induisent une ADE à de faibles concentrations, alors qu'ils sont fortement neutralisants ; à des concentrations élevées, l'infection est bloquée. Cette ADE *in vitro* a été démontrée pour le palivizumab sur une lignée cellulaire monocyttaire humaine. Pour le D25, une infection maximale a été observée à une dilution correspondant à une concentration aussi faible que 1 ng/ml. Le D25 a induit un effet ADE plus important que le palivizumab lorsqu'il se lie au FcγR des cellules : l'effet ADE l'a emporté sur le pouvoir neutralisant [93]. Le palivizumab reconnaît la forme post-fusion (et pré-fusion) de la protéine F, alors que le D25, plus puissamment neutralisant, est spécifique de la forme post-fusion, tout comme le nirsevimab [7]. On ne peut donc pas exclure que le nirsevimab puisse également induire un ADE à faible concentration comme le D25, étant donné qu'il a la même structure que le D25 avec les mutations YTE en plus. Les expériences de Van Mechelen [93] à faible concentration devraient être répétées avec le nirsevimab : le nirsevimab induit-il un ADE plus important que le palivizumab à faible concentration ?

6 Comment les facteurs susceptibles de provoquer un ADE avec le nirsevimab ont-ils été évalués ?

Aucune ADE n'a été observée chez l'homme pour le palivizumab, qui est utilisé depuis 20 ans [2]. Mais toutes les modifications du nirsevimab par rapport au palivizumab ouvrent théoriquement la possibilité d'une ADE par liaison au FcRn ou à d'autres FcγR [71, 116, 119].

6.1 Pharmacocinétique

Étant donné la possibilité qu'un faible taux d'anticorps neutralisants puisse induire une ADE, il est important de connaître la pharmacocinétique du nirsevimab.

Les études animales [4, 70] ont été réalisées avec des doses bien supérieures à celles utilisées dans les essais cliniques et à dans les formes commerciales. Une étude a été réalisée par voie IV et avec d'autres AcM proches mais différents du nirsevimab. Les résultats montrent une diminution rapide (en 24 jours) dans le sérum et des concentrations beaucoup plus faibles dans le liquide nasal (1/10 000) et les lavages broncho-alvéolaires (moins de 1/1 000), ainsi que d'importantes variations interindividuelles. Les mutations YTE réduisent de moitié la biodisponibilité bronchique des AcM [70]. Le rapport de l'EMA [27] souligne que dans les essais sur l'ADE, les rats traités au nirsevimab sont exposés au VRS au moment où la concentration d'anticorps atteint son maximum. Il est donc possible que, chez les animaux, des concentrations sous-neutralisantes soient présentes dans les poumons au cours des premières semaines suivant l'injection.

Des études cliniques menées chez des adultes [21] et des prématurés âgés en moyenne de 6 mois [20] montrent que les concentrations sériques maximales sont atteintes après 3 et 8 jours respectivement ; chez les adultes, l'activité neutralisante maximale est atteinte 6 jours après l'IM. 5 % des enfants ont un niveau d'anticorps inférieur à la concentration cible efficace (inférieur à 4 fois la ligne de base des anticorps neutralisants) après 8 jours, et 10 % après 151 jours. Des anticorps anti-médicaments (ADA - ciblant les mutations YTE) sont détectés chez 28 % des sujets traités : ces ADA pourraient avoir un impact sur la pharmacocinétique entre les jours 151 et 361 chez certains sujets [20, 24]. Les résultats d'autres essais cliniques montrent également que

chez de rares enfants, le seuil théorique d'activité neutralisante n'est pas atteint ou n'est atteint qu'après 150 ou 200 jours [22, 24]. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des nouveau-nés sains âgés de quelques jours, qui représentent la population cible de la campagne 2023-2024. Dans les essais cliniques, les enfants étaient au mieux âgés d'environ 3 mois ; en particulier, dans l'étude ouverte qui a inclus un grand nombre de participants (4 037 traités), seuls 12 % étaient âgés de moins de 7 jours [25]. La pharmacocinétique à la naissance peut être différente de celle observée chez les nourrissons de quelques mois, mais les recommandations concernent les nouveau-nés dans les premiers jours de vie (à la sortie de la maternité en France [59], le premier jour de vie en Galice [55] et dans les 7 premiers jours de vie en Navarre, Espagne [57]) et aux États-Unis dès la naissance [30]. La concentration maximale étant atteinte chez le nourrisson en quelques jours, il est possible que chez certains nourrissons, la concentration protectrice ne soit pas atteinte aussi rapidement et que des doses sous-neutralisantes d'anticorps circulent dans le sang (ou les poumons) pendant un certain temps, favorisant ainsi l'ADE en période épidémique en cas de rencontre avec le virus. De même, les taux sériques neutralisants peuvent ne pas être maintenus chez tous les nourrissons pendant la saison épidémique, en raison de l'affaiblissement avec le temps de l'immunité conférée par le nirsevimab. Des études précliniques pharmacocinétiques devraient être réalisées en présence et en l'absence d'infection virale afin de déterminer l'effet de l'infection sur la persistance des anticorps : la demi-vie chez les animaux non infectés et infectés peut être différente [100]. Concernant les données de mortalité néonatale en France lors de la campagne d'immunisation présentées ci-dessus, on peut objecter que les pics de mortalité ne sont pas soutenus : si le nirsevimab entraînait une surmortalité, il devrait y avoir un pic soutenu plutôt qu'un schéma fluctuant. Cela peut s'expliquer par l'hypothèse d'une ADE précoce ne se produisant qu'à des concentrations sous-neutralisantes chez de rares individus, en raison d'une biodistribution inefficace dans les poumons au cours des premiers jours suivant l'injection. Les nouveau-nés affectés par cet ADE mais qui ne meurent pas immédiatement sont moins sévèrement touchés et sont sauvés (pour le prouver, il faudrait avoir accès aux données sur les séjours en USI et sur le statut vaccinal des patients).

6.2 Étude de la liaison du nirsevimab au FcγR *in vitro* et *ex-vivo* et de l'ADE possible chez l'animal par les fabricants.

Étant donné que l'ADE se produit avec les AcM par la liaison des complexes virus-anticorps aux récepteurs Fc (FcγR) des cellules cibles, l'EMA prescrit les méthodes à utiliser pour évaluer ce risque. La cytotoxicité *in vitro* et *ex vivo* (ADCC), la phagocytose (phagocytose cellulaire dépendante des anticorps ADCP) et l'activation du complément doivent être étudiées. Les essais précliniques *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence de fonctions effectrices du nirsevimab susceptibles de susciter des inquiétudes quant à l'apparition d'une ADE chez l'homme. L'analyse ci-dessous montrera pourquoi ils étaient incomplets, car ils ont souvent été réalisés sur des AcM proches mais différents du nirsevimab ; les essais précliniques avec le nirsevimab ont été en grande partie publiés après l'approbation du produit [120].

6.2.1 Études *in vitro* et *ex vivo*

Les conclusions de l'EMA-EPAR [27] sont contradictoires lorsqu'il s'agit d'étudier les fonctions effectrices du nirsevimab. Pour l'EMA, le nirsevimab devrait présenter des fonctions effectrices normales médiées par les Fc (activation du complément, médiation de la phagocytose, destruction des cellules infectées par le virus médiée par les anticorps, etc.) Le nirsevimab n'empêche pas les virions de s'attacher aux cellules. L'EMA considère que les fonctions effectrices ne font pas partie du mécanisme d'action du nirsevimab [27] (p.18), mais écrit que la contribution des fonctions effectrices médiées par les Fc à la protection contre la maladie à VRS ne peut être exclue - de l'avis du rapporteur, les données précliniques du modèle de rat cotton semblent ambiguës à cet égard [27], (p.15). Des mécanismes autres que la neutralisation du virus seraient nécessaires à l'effet thérapeutique, tels que la clairance virale et la destruction des cellules infectées [4]. L'EMA rappelle l'importance d'étudier les fonctions effectrices pour leur implication dans une éventuelle ADE [27], (p.29) (les fonctions effectrices Fc sont liées à l'exacerbation des symptômes dus au VRS [120, 121]).

Avant la commercialisation, les fonctions effectrices du nirsevimab n'ont été étudiées qu'*in vitro* ou chez des rats cotton [20, 122, 123] et des singes cynomolgus [70], et parfois avec un AcM différent du nirsevimab. Il a été démontré que les mutations YTE réduisent la liaison FcγRIIIA d'un facteur 2 (uniquement avec l'allotype F158), ainsi que l'activité ADCC (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps) d'un facteur 100 [70]. Cela a été confirmé en 2023 pour l'ADCC dans une étude *in vitro* (sur différents types de cellules humaines). L'EMA ne rapporte aucune étude sur l'ADCC ou le rôle des cellules NK (qui n'expriment que le FcγRIIIA), qui sont pourtant suspectées de jouer un rôle primordial dans l'équilibre entre protection et effet pathogène suite à l'immunisation passive [109, 121]. *Ex vivo* (à partir de sérums d'enfants participant à l'essai clinique du nirsevimab), l'ADCC des cellules NK médiée par le FcγRIIIA (dont le rôle est à double tranchant) est complètement supprimée par rapport à celle du palivizumab [120]. Mais on sait que le niveau d'activité ADCC *in vitro* n'est pas corrélé aux symptômes cliniques de la primo-infection par le VRS, et le rôle de l'ADCC dans la protection ou la pathogénie de l'infection par le VRS reste à déterminer [109, 120]. Cette réduction de l'ADCC par le nirsevimab pourrait influencer l'effet thérapeutique. En effet, le rôle du FcγRIIIa serait à double tranchant : il peut être pro-inflammatoire et contribuer à la maladie à VRS, ou anti-inflammatoire [102, 103].

Le nirsevimab se lie aux FcγR activateurs et inhibiteurs et le résultat de ces fonctions activatrices et inhibitrices pourrait varier en fonction du taux d'AcM présent dans le sérum [120]. Des études *ex vivo* montrent que, à certaines dilutions, le nirsevimab peut avoir des fonctions effectrices liées à l'exacerbation des symptômes du VRS [120], ce qui souligne encore l'importance d'études pharmacocinétiques détaillées. Les tests de dilution sont réalisés sur un pool de sérums et n'explorent pas suffisamment l'influence des variations individuelles de la concentration de nirsevimab (les sérums sont collectés 15 jours après l'injection ; les analyses sont réalisées sur des pools de sérums : 30 sérums de participants traités sont mélangés, ce qui représente seulement 1,5 % de la cohorte traitée). Les résultats varient en fonction des dilutions de sérum et ne se distinguent des contrôles que pour certaines dilutions. Selon les auteurs, les fonctions effectrices ne peuvent être prédites au-delà de 150 jours après l'injection. Le nirsevimab favorise l'ADNP bénéfique (phagocytose des neutrophiles), mais l'inflammation neutrophilique avec infiltration est également associée à la maladie sévère à VRS. À certaines dilutions, le nirsevimab amplifie la phagocytose par les macrophages, ce qui peut être à double tranchant et nécessite des recherches supplémentaires. Le dépôt de complément par rapport au placebo est fortement augmenté à certaines dilutions. Cependant, les auteurs ne prévoient pas d'effet délétère sur cette fonction effectrice *in vivo*, sans plus de précisions. La cytotoxicité dépendante du complément (CDC) n'est pas étudiée, ce qui est dommage car le complément peut avoir un rôle protecteur ou pathogène dans les infections virales [120] et notamment dans les infections à VRS [121]. Des méthodes expérimentales proposées dans le passé (mais négligées) pourraient être utilisées pour évaluer la fonction effectrice du nirsevimab : dès 1989, Gimenez décrit un test d'évaluation de l'ADE, qui la quantifie en évaluant la quantité de virus libérée par une lignée macrophagique [71]. Gimenez [110] et Bournazos [103] rappellent également l'écart entre les tests d'ADE *in vitro* et les systèmes expérimentaux *in vivo*.

D'autres études spécifiques auraient dû être menées en présence d'autres anticorps, car les activités de neutralisation et d'ADE sont modifiées lorsque deux AcM sont mélangés, et un effet synergique d'ADE peut se produire en présence de différents anticorps [117]. La liaison des AcM à l'antigène peut entraîner des changements structuraux dans la région où l'IgG se lie à FcRn, ainsi que dans son interaction avec le complément [71, 119] ; la liaison à l'antigène pourrait modifier les fonctions effectrices des Fc [100]. Aucun essai n'a été réalisé en présence de complexes immuns de nirsevimab liés à la protéine F ou à un virus : tous les essais ont été réalisés en l'absence d'antigène. La liaison aux FcγRs dépend de l'état conformationnel de l'IgG (ouvert ou fermé) [5] : un éventuel changement conformationnel du nirsevimab lorsqu'il est lié à l'antigène F ou au virus pourrait modifier sa liaison aux FcγRIII et par conséquent ses fonctions effectrices et donc son effet thérapeutique.

Le rôle de la glycosylation du nirsevimab sur la liaison Fc n'a pas été étudié. Selon l'EMA [27], le nirsevimab est produit sur des cellules CHO (ovaires de hamsters

chinois) et possède un site de glycosylation dans le domaine Fc (Asn-306) comme la plupart des AcM ; cette glycosylation est de type complexe (l'EPAR précise qu'elle a été caractérisée sans autre précision). Les AcM produits à partir de cellules CHO de hamster chinois peuvent produire des AcM afucosylés [124]. La glycosylation peut jouer un rôle dans la liaison de l'AcM au FcR γ et au C1q [125, 126]. En particulier, les IgG non glycosylées se lient plus fortement au Fc γ R1A humain et les tests ADCC peuvent montrer une cytotoxicité accrue [72]. La glycosylation de la région Fc affecte la stabilité de l'AcM et joue un rôle dans les fonctions CDC et ADCC en modulant la liaison au récepteur Fc γ [127]. La sialylation n'affecterait pas la liaison au Fc γ R1A, mais l'IgG afucosylée n'aurait pas d'activité ADCC [124, 125]. La galactosylation de l'IgG1 influence positivement la liaison C1q et le CDC, et la sialylation augmente la liaison C1q de l'IgG galactosylée [125]. La glycosylation du nirsevimab aurait dû être étudiée ainsi que son effet sur les fonctions effectrices de la molécule [121].

Les AcM à forte activité antivirale pourraient contribuer à l'inflammation aux stades avancés de la maladie, ce qui explique probablement pourquoi ils ne sont pas utilisés à des fins thérapeutiques [109]. Cette possible perturbation immunitaire [77, 113-115] n'a pas été évaluée dans les essais. Il existe pourtant une méthode pour évaluer l'effet pro-inflammatoire des immun-complexes (IgG se liant à Fc γ RI) sur une lignée macrophagique [128].

Des études in vitro et ex vivo, bien qu'incomplètes, montrent que le nirsevimab a des fonctions effectrices modifiées par rapport à d'autres AcM anti-RSV, en particulier en ce qui concerne l'activité cytotoxique des NK et la phagocytose par les neutrophiles et les macrophages, ainsi que le dépôt de complément (ceci est résumé dans la Fig.4). Une liaison accrue au FcRn peut perturber le système immunitaire : ce risque n'a pas été évalué. De nombreuses inconnues subsistent donc, et il est dommage que certaines des expériences précliniques in vitro n'aient été réalisées qu'après les essais cliniques, et qu'elles soient incomplètes.

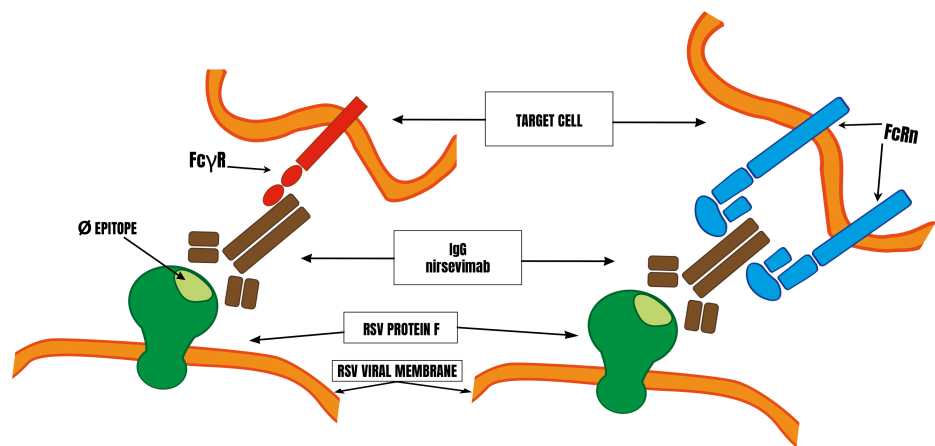


Figure 4 : Relation entre la fonction du nirsevimab et l'ADE. À gauche : la forte liaison au FcRn est capable de modifier d'autres fonctions effectrices du nirsevimab qui peuvent être impliquées dans son effet thérapeutique (liaison au Fc γ R des cellules NK et aux composants du complément), en particulier à faible concentration. À droite : Le FcRn est capable de faciliter l'entrée de certains complexes virus-anticorps dans les cellules cibles (macrophages, cellules épithéliales pulmonaires) à des concentrations sous-neutralisantes.

6.2.2 Études de challenge viral sur les animaux

Au cours des études de challenge viral sur les animaux, l'évaluation des risques doit être effectuée selon Munoz [129], comme le prescrit l'EMA : tous les cas d'échec d'immunisation doivent faire l'objet d'une recherche de VAERD, l'infection virale doit être confirmée par la détection et la quantification du virus dans des sites spécifiques (sang, voies respiratoires supérieures et inférieures, tissus) ainsi que par la caractérisation et le séquençage du virus ; la réponse immunitaire doit être évaluée et comparée (dans le cas présent, les niveaux d'AcM doivent être mesurés). Les dépôts et la consommation de complément doivent être détectés. Les tissus obtenus par autopsie doivent être évalués pour détecter des signes d'immunopathologie. Bien que ces contrôles post-challenge n'aient pas été effectués, l'EMA conclut que l'ADE n'a pas été observée chez les rats coton, même à des doses sous-effectives [27].

Dans les essais sur les rats, il est nécessaire d'utiliser un AcM sans mutations YTE, car celles-ci augmentent l'affinité du FcRn chez les rats à pH neutre et suppriment l'effet protecteur de la liaison du FcRn [4, 120, 122]. Il est donc difficile d'extrapoler les résultats de ces modèles pour évaluer l'absence de VAERD chez l'homme. Dans les deux études réalisées avec un anticorps presque identique au nirsevimab (sans les mutations YTE), les charges virales pulmonaires chez les rats coton traités avec l'AcM puis exposés au VRS ont été considérablement réduites par rapport aux témoins qui n'avaient pas reçu d'anticorps [4, 120]. Les auteurs concluent que ces essais excluent le risque d'ADE. Cependant, nous ne savons pas quel effet l'affinité accrue des mutations YTE aurait sur les charges virales. La réduction des charges virales ne dépend pas des fonctions effectrices des Fc [120], mais chez l'homme, les fonctions effectrices des Fc sont liées à l'exacerbation des symptômes du VRS [5, 101, 121]. Cela remet en question l'utilité des essais sur l'ADE chez les rats. L'effet du nirsevimab est étudié chez le singe cynomolgus, mais celui-ci n'est pas exposé ensuite au virus, de sorte que l'éventuel effet VAERD n'est pas étudié. Aucune étude sur l'ADE due à une perturbation du système immunitaire n'a été réalisée. Aucune évaluation histopathologique n'a été réalisée chez le rat dans le cadre des essais (notamment pour rechercher une alvéolite et une infiltration neutrophile, qui sont les signes de l'ADE dans ce modèle animal). De plus, les animaux utilisés n'étaient pas adaptés à la caractérisation de l'ADE. L'EMA souligne qu'étant donné que les rats utilisés dans les études étaient matures, la transposition des résultats aux nourrissons très immatures est inconnue [24]. Le choix des animaux pour tester l'ADE est également problématique. Chez le rat, les fonctions effectrices ne sont pas nécessaires à la protection contre l'infection par le VRS, de sorte que le modèle du rat coton n'est pas représentatif de la maladie humaine [120]. Les animaux habituellement utilisés pour étudier le VRS (primates non humains, rats coton, souris et agneaux) sont semi-permissifs à la réplication du virus et à l'infection expérimentale. Seuls les chimpanzés sont totalement permissifs au VRS. Les macaques cynomolgus ne présentent généralement pas de signes de maladie à moins d'être infectés par un inoculum à titre élevé. Dans l'étude VAERD sur les macaques cynomolgus vaccinés avec le virus VRS inactivé, la pathologie pulmonaire n'était pas associée à une augmentation de la réplication virale, ce qui suggère que la pathologie était due à des antigènes non viraux. Chez les rats coton également, la sévérité de l'alvéolite, utilisée comme marqueur primaire de la maladie avec le vaccin inactivé, dépend de la réponse aux antigènes non viraux [130].

6.3 Essais cliniques

Dans les essais cliniques, les tissus obtenus par autopsie ou biopsie doivent également être évalués à la recherche de preuves immunopathologiques ; la tomographie thoracique a une sensibilité élevée pour le diagnostic de l'atteinte des voies respiratoires inférieures [129] et aurait dû être effectuée sur les participants atteints d'une IRAh due au VRS. Cela n'a pas été fait, mais l'EMA conclut que l'ADE n'a pas été observée dans les essais cliniques [27]. De plus, des infections respiratoires non causées par le VRS ou ne correspondant pas au protocole ont été négligées dans les essais cliniques [20, 23, 26]. Nous avons constaté dans les résultats de la campagne d'immunisation que les hospitalisations toutes causes confondues n'ont pas été réduites par rapport aux saisons précédentes.

7 Avantages économiques du nirsevimab : prix et taux d'hospitalisation toutes causes confondues

L'estimation du coût comparatif des campagnes d'immunisation par le nirsevimab par rapport à la vaccination des mères, basée sur l'efficacité du produit, ne prend pas en compte les hospitalisations toutes causes confondues. Le prix estimé rentable pour la société est inférieur au prix finalement appliqué : Shoukat [131] propose un prix de 290 CAN\$ pour que le nirsevimab soit rentable, et le CCNI canadien [132] un prix de 215 CAN\$ dans un programme destiné à tous les nourrissons. Cependant, le prix fixé était plus élevé aux États-Unis (495 US\$) [133] et a été porté à 519,75 US\$ en avril 2024 [134]. En France, le prix public du nirsevimab a été révélé au printemps 2024 à 401,80 € [135]. Il n'était pas public lors du lancement de la campagne 2023 [136]. En Allemagne, le prix était de 1 350,03 € jusqu'au 15 mai 2024, date à laquelle il a été réduit à 453,83 € [137].

Neumann demande que la baisse de l'immunité et la possibilité d'émergence de souches résistantes soient prises en compte dans le coût réel du nirsevimab (bien que Neumann, comme les autres auteurs, se base uniquement sur l'efficacité contre les hospitalisations dues au VRS). Les enfants immunisés ne sont protégés contre le VRS que pendant 6 mois ; des souches résistantes au nirsevimab commencent à émerger [133]. Toutes les études concluent que le programme d'immunisation n'est rentable que s'il est appliqué aux nourrissons à risque. Une réduction de prix de 80 à 88 % a été proposée pour que le programme d'immunisation saisonnière par le nirsevimab pour tous les nouveau-nés avec rattrapage pour tous les nourrissons soit rentable [138]. Ainsi, si l'on ne tient compte que de la charge des infections par le VRS, le prix du nirsevimab serait trop élevé pour que l'immunisation de tous les nouveau-nés soit rentable. L'objectif déclaré des campagnes d'immunisation par le nirsevimab est de réduire la charge des hôpitaux. Étant donné qu'aucune réduction des hospitalisations toutes causes confondues n'est observée dans le groupe d'âge concerné par l'immunisation par le nirsevimab, le rapport coût-efficacité des campagnes de masse sera encore plus discutable.

8 Conclusion

Le nirsevimab a été recommandé en 2023 pour tous les nouveau-nés et comme traitement de rattrapage pour les enfants pendant leur première saison de circulation du VRS, dans le but de réduire la charge hospitalière due aux infections VRS. D'après les essais cliniques et les résultats publiés de la première campagne d'immunisation, il s'est avéré efficace pour réduire les hospitalisations dues au VRS (avec la réserve qu'un nombre important ou inconnu de sujets traités a été exclu à la fois des essais cliniques et des études d'observation post-commercialisation). Mais la charge globale pour l'hôpital peut ne pas être réduite (les hospitalisations toutes causes confondues ne sont pas réduites pour les nourrissons et les jeunes enfants au cours de la saison 2023-2024). Cette absence d'effet net sur la charge globale de l'hôpital peut être attribuée à la faible part des admissions dues au VRS dans les admissions hospitalières chez les enfants de moins de 5 ans. Les résultats des études cliniques montrent que les rares cas d'hospitalisation pour une IRAb due au VRS auraient pu être plus graves chez les participants traités, et que l'exclusion d'une proportion non négligeable de participants traités aurait également pu masquer une partie de cet effet. La responsabilité du nirsevimab ne peut être exclue dans les décès observés chez les enfants fragiles. En ce qui concerne les résultats des campagnes d'immunisation post-commercialisation, l'exclusion quasi systématique des nouveau-nés hospitalisés dans les jours suivant l'injection ne permet pas d'exclure un effet ADE précoce. Certaines études observationnelles post-commercialisation excluent les cas précoces (entre 1 et 7 jours) d'infection à VRS après traitement, et lorsque les données sur ces cas sont disponibles, elles montrent un pic d'infections respiratoires précoces. De même, l'augmentation faible mais significative du nombre de décès de nouveau-nés âgés de 2 à 6 jours pendant la campagne en France est un signal d'alerte d'une possible ADE, même si aucun lien de causalité ne peut être établi.

Cette ADE est bien connue comme conséquence des vaccins inactivés et est due aux anticorps dirigés contre la protéine F, contre laquelle le nirsevimab est dirigé. Le nirsevimab a une très grande affinité pour la protéine F du VRS et le FcRn. La liaison au FcRn protège le nirsevimab de la dégradation, mais peut aussi faciliter l'entrée du

complexe virus-anticorps dans les cellules exprimant ce récepteur, en particulier dans les voies respiratoires. Cette liaison pourrait être renforcée chez certains sujets dont la muqueuse pulmonaire a un pH acide. L'augmentation de l'affinité pour le FcRn par rapport à l'AcM précédemment utilisé (palivizumab) pourrait entraîner une modification des fonctions effectrices par la liaison à d'autres Fc γ R ainsi qu'à des composants du complément. Tous ces mécanismes ont été proposés pour expliquer l'ADE au cours de l'infection par le VRS et cette ADE a été démontrée *in vitro* sur une lignée de monocytes en présence d'anticorps anti-F. L'effet ADE précoce dans les jours qui suivent l'infection a été démontré sur une lignée de monocytes. L'effet ADE précoce dans les jours suivant l'injection peut être dû à des concentrations sous-neutralisantes d'anticorps anti-F circulants, qui facilitent plutôt qu'ils ne bloquent l'entrée virale. Des études pharmacocinétiques partielles montrent cette possibilité. L'absence d'effet sur les hospitalisations toutes causes confondues pourrait également être attribuée à une susceptibilité accrue à d'autres infections, en particulier respiratoires. L'effet immunodisruptif de la liaison de l'IgG1 au FcRn pourrait expliquer la susceptibilité accrue à d'autres infections respiratoires. Les études précliniques et cliniques auraient donc dû accorder une attention particulière à ce risque. Dans les études précliniques, les fonctions effectrices médiées par les Fc γ R ont été incomplètement évaluées, mais ont montré qu'à certaines dilutions, le nirsevimab peut posséder des fonctions effectrices liées à l'exacerbation des symptômes du VRS. Dans les études cliniques, le VRS aurait dû être systématiquement recherché chez tous les participants, de même que tout phénomène immunopathologique chez les personnes hospitalisées (pour le VRS ou non). Dans les études post-commercialisation, le statut vaccinal des sujets examinés n'est pas toujours connu, et la recherche du VRS n'est pas systématiquement effectuée chez les participants présentant une infection respiratoire. Le principal biais de ces études réside dans l'exclusion de nombreux sujets, en particulier ceux qui ont développé une infection par le VRS dans les jours suivant l'injection de nirsevimab. L'examen attentif des quelques données disponibles suggère cependant que les infections à VRS sont facilitées pendant cet intervalle de temps (des concentrations sous-neutralisantes d'anticorps peuvent expliquer ce phénomène).

La force de cette étude réside dans la convergence d'arguments épidémiologiques et moléculaires suggérant la possibilité d'une ADE induite par le nirsevimab. Si cet ADE existe, elle est de faible fréquence : compte tenu des lacunes des études publiées, il est donc impossible d'affirmer ou d'évaluer sa survenue, et c'est la principale limite de ce travail.

Pour les campagnes futures, le statut d'immunisation devrait être systématiquement recueilli et tous les enfants présentant une IRA devraient être soumis à un test de dépistage du VRS. Les phénomènes immunopathologiques doivent être étudiés chez tous ceux qui présentent une infection par le VRS après une immunisation par le nirsevimab. Les taux d'AcM doivent être mesurés dans le sérum et le lavage broncho-alvéolaire (le cas échéant). En cas d'autopsie, il convient de rechercher une inflammation diffuse des alvéoles et une infiltration par des neutrophiles et des éosinophiles. Chez les prématurés ou les enfants en mauvaise santé, il convient de vérifier que les taux sous-neutralisants ne persistent pas plus longtemps que chez les nouveau-nés en bonne santé et nés à terme. Un suivi à long terme des enfants traités est nécessaire pour vérifier que les concentrations sous-neutralisantes circulant au cours de la saison suivant l'injection ne sont pas susceptibles de provoquer une ADE à long terme, même si le nirsevimab est protecteur à court terme. Le nirsevimab ne devrait pas être recommandé pour tous les nouveau-nés tant que ces vérifications n'ont pas été effectuées. Ces vérifications permettront de confirmer qu'il est scientifiquement et économiquement raisonnable de continuer à recommander l'immunisation de tous les nourrissons et jeunes enfants pour les saisons suivantes. Ce produit coûteux pourrait être réservé aux seuls enfants à risque.

Abréviations

AcM : anticorps monoclonal

ADE : aggravation de l'infection dépendante des anticorps

ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

ADCD dépôt de complément dépendant des anticorps
ADCP : phagocytose cellulaire dépendante des anticorps
ADNKA : activation des cellules NK dépendantes des anticorps
ADNP : phagocytose neutrophile dépendante des anticorps
APC : cellule présentatrice d'antigène
ARR : réduction du risque absolu
ASL : airway surface liquid (liquide de surface des voies aériennes)
CDC ou CDCC : cytotoxicité dépendante du complément
CDCP : phagocytose à médiation cellulaire dépendante du complément
CI : complexe immun (IC : immun-complexe)
CR : récepteurs du complément
EMA : Agence européenne des médicaments
EPAR : European Public Assessment Report (rapport public européen d'évaluation)
ERD : maladie respiratoire aggravée
F : Protéine membranaire de fusion du VRS
Fc : fragment cristallisable d'IgG
FcγR : Récepteur du Fc de l'IgG
FcRn : récepteur néonatal du Fc
IRAb IRAh : infection respiratoire basse et haute
PICU : unité de soins intensifs pédiatriques
USI : unité de soins intensifs, USIP : pédiatriques
VRS : virus respiratoire syncytial
VAED : Vaccine-associated enhanced disease, une forme d'ADE (antibody-dependent enhancement).
VAERD : Maladie respiratoire aiguë associée à un vaccin

Références

1. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, Madhi SA, Omer SB, Simões EAF, Campbell H, Pariente AB, Bardach D, Bassat Q, Casalegno JS, Chakhunashvili G, Crawford N, Danilenko D, Do LAH, Echavarría M, Gentile A, Gordon A, Heikinen T, Huang QS, Jullien S, Krishnan A, Lopez EL, Markić J, Mira-Iglesias A, Moore HC, Moyes J, Mwananyanda L, Nokes DJ, Noordeen F, Obodai E, Palani N, Romero C, Salimi V, Satav A, Seo E, Shchomak Z, Singleton R, Stolyarov K, Stoszek SK, von Gottberg A, Wurzel D, Yoshida LM, Yung CF, Zar HJ ; Réseau mondial d'épidémiologie des virus respiratoires ; Nair H ; chercheurs du RESCEU. *Estimations de la charge de morbidité mondiale, régionale et nationale des infections aiguës des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial chez les enfants de moins de 5 ans en 2019 : une analyse systématique*. Lancet. 2022 May 28;399(10340):2047-2064. doi : 10.1016/S0140-6736(22)00478-0. Epub 2022 May 19. PMID : 35598608 ; PMCID : PMC7613574. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35598608/>
2. Rocca A, Biagi C, Scarpini S, Dondi A, Vandini S, Pierantoni L, Lanari M. *Immunoprophylaxie passive contre le virus respiratoire syncytial chez les enfants : où en sommes-nous ?* Int J Mol Sci. 2021 Apr 2;22(7):3703. doi : 10.3390/ijms22073703. PMID : 33918185 ; PMCID : PMC8038138.
3. Osioy C, Horne D, Anderson R. *Antibody-dependent enhancement of respiratory syncytial virus infection by serums from young infants*. Clin Diagn Lab Immunol. 1994 Nov;1(6):670-7. doi : 10.1128/cdli.1.6.670-677.1994. PMID : 8556519 ; PMCID : PMC368388.
4. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, Moldt B, Khan A, Svabek C, McAuliffe JM, Wrapp D, Patel NK, Cook KE, Richter BW, Ryan PC, Yuan AQ, Suzich JA. *Un anticorps très puissant à demi-vie prolongée comme substitut potentiel du vaccin contre le VRS pour tous les nourrissons*. Sci Transl Med. 2017 May 3;9(388):eaaj1928. doi : 10.1126/scitranslmed.aaj1928. PMID : 28469033.
5. Acevedo OA, Díaz FE, Beals TE, Benavente FM, Soto JA, Escobar-Vera J, González PA, Kalergis AM. *Contribution of Fcγ Receptor-Mediated Immunity to the Pathogenesis Caused by the Human Respiratory Syncytial Virus* (Contribution de l'immunité médiée par le récepteur Fcγ à la pathogénèse causée par le virus respiratoire syncytial humain). Front Cell Infect Microbiol. 2019 Mar 29;9:75. doi : 10.3389/fcimb.2019.00075. PMID : 30984626 ; PMCID : PMC6450440. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6450440/>
6. Diethelm-Varela B, Soto JA, Riedel CA, Bueno SM, Kalergis AM. *New Developments and Challenges in Antibody-Based Therapies for the Respiratory Syncytial Virus* (Nouveaux développements et défis dans les thérapies à base d'anticorps pour le virus respiratoire syncytial). Infect Drug Resist. 2023 Apr 8;16:2061-2074. doi : 10.2147/IDR.S379660. PMID : 37063935 ; PMCID : PMC10094422.

7. Rigter A, Widjaja I, Versantvoort H, Coenjaerts FE, van Roosmalen M, Leenhouts K, Rottier PJ, Haijema BJ, de Haan CA. *Un vaccin intranasal protecteur et sûr contre le VRS basé sur une forme recombinante de préfusion de la protéine F liée à des particules de type bactérien*. PLoS One. 2013 Aug 12;8(8):e71072. doi : 10.1371/journal.pone.0071072. PMID : 23951084 ; PMCID : PMC3741363.
8. Diez-Domingo J, Sáez-Llorens X, Rodríguez-Weber MA, Epalza C, Chatterjee A, Chiu C-H, et al. *Safety and immunogenicity of a ChAd155-vectored respiratory syncytial virus (RSV) vaccine in healthy RSV-seropositive children 12-23 months of age*. J Infect Dis (2023) 227(11):1293-302. doi : 10.1093/infdis/jiac481 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36484484/>
9. Stuart ASV, Virta M, Williams K, Seppa I, Hartvickson R, Greenland M, et al. *Phase 1/2a safety and immunogenicity of an adenovirus 26 vector respiratory syncytial virus (RSV) vaccine encoding prefusion F in adults 18-50 years and RSV-seropositive children 12-24 months*. J Infect Dis (2022) 227(1):71-82. doi : 10.1093/infdis/jiac407 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9796164/>
10. Karron RA, Luongo C, Mateo JS, Wanionek K, Collins PL, Buchholz UJ. *Sécurité et immunogénéicité du vaccin contre le virus respiratoire syncytial RSV/DeltaNS2/ Delta1313/I1314L chez les enfants séronégatifs pour le VRS*. J Infect Dis (2020) 222(1):82-91. doi : 10.1093/infdis/jiz408 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199783/>
11. Cunningham CK, Karron RA, Muresan P, Kelly MS, McFarland EJ, Perlowski C, et al. *Evaluation of recombinant live-attenuated respiratory syncytial virus (RSV) vaccines RSV/deltaNS2/delta1313/I1314L and RSV/276 in RSV-seronegative children*. J Infect Dis (2022) 226(12):2069-78. doi : 10.1093/infdis/jiac253 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732186/>
12. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, Baker J, Pérez Marc G, Radley D, Shittu E, Glanternik J, Snaggs H, Baber J, Zachariah P, Barnabas SL, Fausett M, Adam T, Perreras N, Van Houten MA, Kantele A, Huang LM, Bont LJ, Otsuki T, Vargas SL, Gullam J, Tapiero B, Stein RT, Polack FP, Zar HJ, Staerke NB, Duron Padilla M, Richmond PC, Koury K, Schneider K, Kalinina EV, Cooper D, Jansen KU, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman A ; Groupe d'étude MATISSE. *Vaccin bivalent F en préfusion pendant la grossesse pour prévenir la maladie à VRS chez les nourrissons*. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464. doi : 10.1056/NEJMoa2216480. Epub 2023 Apr 5. PMID : 37018474. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018474/>
13. *Plan de gestion des risques de l'Union européenne (PGR UE) pour Beyfortus® (Nirsevimab)* 3 mai 2021, disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/beyfortus-epar-risk-management-plan_en.pdf (consulté le 25 avril 2024) https://web.archive.org/web/20240114194831/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/beyfortus-epar-risk-management-plan_en.pdf
14. Article 14(9) EC-726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, disponible en ligne : <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>
15. Suh M, Movva N, Jiang X, Bylsma LC, Reichert H, Fryzek JP, Nelson CB. *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 Aug 15;226(Suppl 2):S154-S163. doi : 10.1093/infdis/jiac120. PMID : 35968878 ; PMCID : PMC9377046. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9377046/>
16. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, Feikin DR, Mackenzie GA, Moïsi JC, Roca A, Baggett HC, Zaman SM, Singleton RJ, Lucero MG, Chandran A, Gentile A, Cohen C, Krishnan A, Bhutta ZA, Arguedas A, Clara AW, Andrade AL, Ope M, Ruvinsky RO, Hortal M, McCracken JP, Madhi SA, Bruce N, Qazi SA, Morris SS, El Arifeen S, Weber MW, Scott JAG, Brooks WA, Breiman RF, Campbell H ; Groupe de travail sur les infections respiratoires basses aiguës graves. *Charge mondiale et régionale des admissions à l'hôpital pour des infections respiratoires inférieures aiguës sévères chez les jeunes enfants en 2010 : une analyse systématique*. Lancet. 2013 Apr 20;381(9875):1380-1390. doi : 10.1016/S0140-6736(12)61901-1. Epub 2013 Jan 29. PMID : 23369797 ; PMCID : PMC3986472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369797/>
17. Del Riccio M, Spreeuwenberg P, Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Fernandez LV, Teirlinck AC, Wang X, Heikkinen T, Bangert M, Caini S, Campbell H, Paget J ; RESCEU Investigators. *Burden of Respiratory Syncytial Virus in the European Union : estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years (Charge du virus respiratoire syncytial dans l'Union européenne : estimation des hospitalisations associées au VRS chez les enfants de moins de 5 ans)*. J Infect Dis. 2023 Nov 28;228(11):1528-1538. doi : 10.1093/infdis/jiad188. PMID : 37246724 ; PMCID : PMC10681872 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10681872/>
18. *Bulletin Infections Respiratoires Aiguës*, publié le 17 avril 2024, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19--bilan-de-la-saison-2023-2024> (consulté le 22 avril 2024)
19. Suss RJ, Simões EAF. *Charge de morbidité hospitalière du virus respiratoire syncytial chez les enfants de moins de 5 ans, 2015-2022*. JAMA Netw Open. 2024 Apr 1;7(4):e247125. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2024.7125. PMID : 38635270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38635270/>

20. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, Dubovsky F, Griffin MP. *Sécurité, tolérance et pharmacocinétique de MEDI8897, un anticorps monoclonal à demi-vie prolongée ciblant la perfusion F du virus respiratoire syncytial administré en dose unique à des prématurés en bonne santé*. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Sep;37(9):886-892. doi : 10.1097/INF.0000000000001916. PMID : 29373476 ; PMCID : PMC6133204
21. Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK, Villafana T, Dubovsky F. *Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody with an Extended Half-Life, in Healthy Adults*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Feb 23;61(3):e01714-16. doi : 10.1128/AAC.01714-16. PMID : 27956428 ; PMCID : PMC5328523
22. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, Muller WJ, Zar HJ, Brooks D, Grenham A, Wählby Hamrén U, Mankad VS, Ren P, Takas T, Abram ME, Leach A, Griffin MP, Villafana T ; MELODY Study Group. *Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants* (Nirsevimab pour la prévention du VRS chez les nourrissons en bonne santé nés à terme ou à la fin de la grossesse). *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):837-846. doi : 10.1056/NEJMoa2110275. PMID : 35235726. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235726/>
23. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, Garcia-Garcia ML, Grantina I, Nguyen KA, Brooks D, Chang Y, Leach A, Takas T, Yuan Y, Griffin MP, Mankad VS, Villafana T ; MEDLEY Study Group. *Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity* (Sécurité du nirsevimab pour le VRS chez les nourrissons souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires ou de prématurité). *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):892-894. doi : 10.1056/NEJMc2112186. PMID : 35235733. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235733/>
24. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, Baca Cots M, Domachowske JB, Garcia-Garcia ML, Grantina I, Nguyen KA, Zar HJ, Berglind A, Cummings C, Griffin MP, Takas T, Yuan Y, Wählby Hamrén U, Leach A, Villafana T. *Efficacité du nirsevimab contre les infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial chez les prématurés et les nourrissons nés à terme, et extrapolation pharmacocinétique aux nourrissons atteints de cardiopathie congénitale et de maladie pulmonaire chronique : analyse groupée d'essais contrôlés randomisés*. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Mar;7(3):180-189. doi : 10.1016/S2352-4642(22)00321-2. Epub 2023 Jan 9. PMID : 36634694 ; PMCID : PMC9940918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36634694/>
25. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, Kaiser F, Cohen R, Pinquier D, Felter CT, Vassilouthis NC, Jin J, Bangert M, Mari K, Nteene R, Wague S, Roberts M, Tissières P, Royal S, Faust SN ; Groupe d'étude HARMONIE. *Nirsevimab pour la prévention des hospitalisations dues au VRS chez les nourrissons*. *N Engl J Med*. 2023 Dec 28;389(26):2425-2435. doi : 10.1056/NEJMoa2309189. PMID : 38157500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38157500/>
26. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, Simões EAF, Esser MT, Khan AA, Dubovsky F, Villafana T, DeVincenzo JP ; Nirsevimab Study Group. *Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants* (Nirsevimab à dose unique pour la prévention du VRS chez les prématurés). *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):415-425. doi : 10.1056/NEJMoa1913556. Erratum dans : *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):698. PMID : 32726528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726528/>
27. EMA-EPAR Beyfortus-Nirsevimab, disponible en ligne : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus#assessment-history>
<https://web.archive.org/web/20240105135355/https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus#assessment-history> (consulté le 15 avril 2024)
28. Commission de transparence de la HAS sur le nirsevimab, 19 juillet 2023 (consulté le 22 avril 2024). https://www.has-sante.fr/plugin/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3476336
https://web.archive.org/web/20240104100601/https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/beyfortus_19072023_summary_ct20356_en.pdf
29. Sullivan K, Sullivan B. *Le nirsevimab prévient-il les infections respiratoires basses causées par le virus respiratoire syncytial ?* *J Perinatol*. 2024 May;44(5):767-769. doi : 10.1038/s41372-024-01970-y. Epub 2024 Apr 18. PMID : 38637681 ; PMCID : PMC11090781. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38637681/>
30. FDA Biologics License Application (BLA) 761328 Nirsevimab Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting June 8, 2023 Division of Antivirals, Office of Infectious Diseases Center for Drug Evaluation and Research (consulté le 13 avril 2024). <https://www.fda.gov/media/169322/download>
<https://web.archive.org/web/20230613110427/>
31. EudraVigilance Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables présumés des médicaments <https://www.adr-reports.eu/fr/eudravigilance.html> (consulté le 15 avril 2024)
32. Pharmacovigilance d'Île de France, campagne d'immunisation contre le VRS-Beyfortus, 31 janvier 2024 (consulté le 22 avril 2024). <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dune-br%C3%A8ve/campagne-dimmunisation-contre-le-vrs-beyfortus-nirs%C3%A9vimab>
<https://web.archive.org/web/20240223011807/https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dune-br%C3%A8ve/campagne-dimmunisation-contre-le-vrs-beyfortus-nirs%C3%A9vimab>

33. US-FDA FDA Approves New Drug to Prevent RSV in Babies and Toddlers, disponible en ligne : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-prevent-rsv-babies-and-toddlers> <https://web.archive.org/web/20230801224229/https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-prevent-rsv-babies-and-toddlers> (consulté le 15 avril 2024)
34. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, et al. *Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023;72:920-925. DOI : <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7234a4>
35. Sánchez Luna M, Fernández Colomer B, Couce Pico ML ; en representación de la Junta Directiva de la Sociedad española de Neonatología SENEIO Comisión de Infecciones SENEIO y Comisión de Estándares de SENEIO. *Recommandations de la Société espagnole de néonatalogie pour la prévention des infections sévères par le virus respiratoire syncytial avec le nirsevimab, pour la saison 2023-2024*. An Pediatr (Engl Ed). 2023 Oct;99(4):264-265. doi : 10.1016/j.anpede.2023.09.005. Epub 2023 Sep 20. PMID : 37739825. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37739825/>
36. New immunisation to protect newborns and young children against bronchiolitis, The Luxembourg Government press release, September 22, 2023 accessed May 17, 2024, https://gouvernement.lu/en/actualites/toutes_actualites/communiqués/2023/09-septembre/22-immunisation-bronchiolite-nourrissons.html https://web.archive.org/web/20230922222249/https://gouvernement.lu/en/actualites/toutes_actualites/communiqués/2023/09-septembre/22-immunisation-bronchiolite-nourrissons.html
37. CDC, Nirsevimab Coverage, Children 0 to 19 months, United States, Data are current through February 29, 2024, Available on line : <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/rsvvaxview/nirsevimab-coverage-children-0-19months.html> (consulté le 15 avril 2024)
38. RSV-NET Interactive Dashboard, CDC, disponible en ligne (consulté le 15 avril 2024) <https://www.cdc.gov/rsv/research/rsv-net/dashboard.html>
39. Moline HL et al, *Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season - New Vaccine Surveillance Network*, October 2023-February 2024 (Estimation précoce de l'efficacité du nirsevimab pour la prévention des hospitalisations liées au virus respiratoire syncytial chez les nourrissons entrant dans leur première saison de virus respiratoire syncytial) https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7309a4.htm?s_cid=mm7309a4_w
40. Setia MS. Methodology Series Module 2 : Case-control Studies. Indian J Dermatol. 2016 Mar-Apr;61(2):146-51. Doi : 10.4103/0019-5154.177773. PMID : 27057012 ; PMCID : PMC4817437 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817437/>
41. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, Hannelas E, Kahn I, Pierron C, Del Lero N, Schalbar C, Do Carmo E, Kohnen M, Andlauer E, Hublart P, Masi S, de la Fuente Garcia I, Vergison A, Mossong J. *Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg*. Euro Surveill. 2024 Jan;29(4):2400033. doi : 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033. PMID : 38275017 ; PMCID : PMC10986653
42. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, Shum M, Schrimpf C, Lorrot M, Corvol H, Prevost B, Ferrandiz C, Giolito A, Valtuille Z, Bendavid M, Cohen JF, Toubiana J, de Pontual L, Delande CF, Levy M, See P, Cohen R, Levy C, Angoulevant F, Lenglard L, Gits-Muselli M, Biran V, Diallo K, Alemede O, El Hebil MM, Durrmeyer X, Labouret G, Casanovas N, Hallak B, Maréchal O, Jung C, Bréhin C, Ouldali N. *Nirsevimab et hospitalisation pour bronchiolite à VRS*. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):144-154. doi : 10.1056/NEJMoa2314885. PMID : 38986058. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38986058/>
43. EPI-PHARE *Utilisation du Nirsévimab (Beyfortus®) en ville en France lors de la première campagne de prévention (saison 2023/2024)* 8 avril 2024, disponible en ligne : <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-beyfortus/> (consulté le 3 juin 2024)
44. *Bronchiolite : bilan de la surveillance hivernale 2022-2023*, Santé Publique France, 19 juillet 2023 (consulté le 1er mai 2024). <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/bronchiolite-bilan-de-la-surveillance-hivernale-2022-2023>
45. Paireau J., Durand C., Raimbault S., Cazaubon J., Mortamet G., et al. *Efficacité du nirsevimab contre les cas de bronchiolite à virus respiratoire syncytial hospitalisés en réanimation pédiatrique en France, septembre 2023 -janvier 2024*. 2024. pasteur-04501286 <https://hal.science/pasteur-04501286> 12 mars 2024
46. Vaux S, Viriot D, Forgeot C, Pontais I, Savitch Y, Barondeau-Leuret A, Smadja S, Valette M, Enouf V, Parent du Chatelet I. *Épidémies de bronchiolite en France pendant la pandémie de SRAS-CoV-2 : Les saisons 2020-2021 et 2021-2022*. Infect Dis Now. 2022 Sep;52(6):374-378. doi : 10.1016/j.idnow.2022.06.003. Epub 2022 Jun 23. PMID : 35753628 ; PMCID : PMC9222408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35753628/>
47. Delestrain C, Danis K, Hau I, Behillil S, Billard MN, Krajten L, Cohen R, Bont L, Epaud R. *Impact of COVID-19 social distancing on viral infection in France : A delayed outbreak of RSV*. Pediatr Pulmonol. 2021 Dec;56(12):3669-3673. doi : 10.1002/ppul.25644. Epub 2021 Sep 2. PMID : 34473914 ; PMCID : PMC8662089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34473914/>

48. Classification internationale des maladies, dixième révision, Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, dixième révision, dernière version 2019, OMS, disponible en ligne : <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (consulté le 12 mai 2024)
49. La sanidad pública paga 209 euros por cada vacuna infantil contra la bronquiolitis, Civio, 30 octobre 2023, disponible en ligne : <https://civio.es/medicamentalia/2023/10/30/nirsevimab-beyfortus-precio-virus-respiratorio-sincitial/>
50. Servicio Andaluz de Salud, El Distrito Serranía recibe un reconocimiento por la cobertura de la vacuna combinada frente a difteria, tetanos, tosferina y poliomiélitis 30 janvier 2024, disponible en ligne : <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/todas-noticia/el-distrito-serrania-recibe-un-reconocimiento-por-la-cobertura-de-la-vacuna-combinada-frente> <https://web.archive.org/web/20240602170353/https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/todas-noticia/el-distrito-serrania-recibe-un-reconocimiento-por-la-cobertura-de-la-vacuna-combinada-frente> (consulté le 10 février 2024)
51. Administradas 452.000 vacunas por virus respiratorios, Ondacero.es ; April 8,2024, Available on line : https://www.ondacero.es/emisoras/asturias/noticias/administradas-452000-vacunas-virus-respiratorios_202404086613a4ec099903000111cfb3.html https://web.archive.org/web/20240602170546/https://www.ondacero.es/emisoras/asturias/noticias/administradas-452000-vacunas-virus-respiratorios_202404086613a4ec099903000111cfb3.html (consulté le 23 avril 2024)
52. La Comunidad de Madrid reduce un 90% los ingresos hospitalarios de menores de un año tras incorporar la vacuna contra la bronquiolitis, Communiqué de presse de la Comunidad de Madrid, April 16,2024, Available on line : <https://www.comunidad.madrid/notas-prensa/2024/04/16/comunidad-madrid-reduce-90-ingresos-hospitalarios-menores-ano-incorporar-vacuna-bronquiolitis> <https://web.archive.org/web/20240602170719/https://www.comunidad.madrid/notas-prensa/2024/04/16/comunidad-madrid-reduce-90-ingresos-hospitalarios-menores-ano-incorporar-vacuna-bronquiolitis> (consulté le 23 avril 2024)
53. Ministerio de ciencia, innovacion y universidades, Gobierno de Espana, Informes semanales de vigilancia centinela de IRAs y de IRAG : Gripe, Covid-19 y otros virus respiratorios, Available on line : <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/VIGILANCIA-CENTINELA-DE-INFECCION-RESPIRATORIA-AGUDA.aspx> https://web.archive.org/web/20240122052000/https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2023-24/Informe%20semanal_SiVIRA_022024.pdf https://web.archive.org/web/20230316142333/https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2022-23/Informe%20semanal_SiVIRA_102023.pdf (consulté le 23 avril 2024)
54. RAPPORT DE SUIVI SUR L'IMMUNISATION PAR LE NIRSEVIMAB EN GALICE Dirección Xeral de Saúde Pública Données jusqu'à la semaine 13, 2024 (31-03-2024), disponible en ligne : <https://www.nirsegal.es/en> https://web.archive.org/web/20240409062929/https://assets-global.website-files.com/65774b0d3a50ee58b24dba82/660e95b8142542e4cae669d2_Report_RSV_week13.pdf (consulté le 23 avril 2024)
55. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, Suárez-Gaiche N, Kramer R, Jin J, Platero-Alonso L, Álvarez-Gil RM, Ces-Ozores OM, Nartallo-Penas V, Mirás-Carballeda S, Piñeiro-Sotelo M, Malvar-Pintos A, González-Pérez JM, Rodríguez-Tenreiro-Sánchez C, Rivero-Calle I, Salas A, Durán-Parrondo C, Martín-Torres F ; Groupe d'étude NIRSE-GAL. *Efficacité et impact de la prophylaxie universelle par le nirsevimab chez les nourrissons contre l'hospitalisation pour le virus respiratoire syncytial en Galice, Espagne : premiers résultats d'une étude longitudinale basée sur la population.* Lancet Infect Dis. 2024 Apr 30;S1473-3099(24)00215-9. doi : 10.1016/S1473-3099(24)00215-9. Epub ahead of print. PMID : 38701823. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38701823/>
56. *Evaluation of the Effectiveness and Impact of Nirsevimab Administered as Routine Immunization (NIRSE-GAL)*, consulté le 10 mai 2024, <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06180993> <https://web.archive.org/web/20240602172604/https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06180993>
57. Ezpeleta G, Navascués A, Viguria N, Herranz-Aguirre M, Juan Belloc SE, Gimeno Ballester J, Muruzábal JC, García-Cenoz M, Trobajo-Sanmartín C, Echeverría A, Martínez-Baz I, Vera-Punzano N, Casado I, López-Mendoza H, Ezpeleta C, Castilla J. *Efficacité de l'immunoprophylaxie par le nirsevimab administrée à la naissance pour prévenir l'hospitalisation des nourrissons pour cause d'infection par le virus respiratoire syncytial : A Population-Based Cohort Study.* Vaccines (Bâle). 2024 Apr 4;12(4):383. doi : 10.3390/vaccines12040383. PMID : 38675765 ; PMCID : PMC11054679. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38675765/>
58. Boletín de Salud Pública de Navarra, n°126, septembre 2023, disponible en ligne http://www.navarra.es/home_es/Gobierno+de+Navarra/Organigrama/Los+departamentos/Salud/Organigrama/Estructura+Organica/Instituto+Navarro+de+Salud+Publica/Publicaciones/Publicaciones+profesionales/Epidemiologia/Boletin+ISP.htm <https://web.archive.org/web/20231129071427/http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AECCD760-AB2A-4841-818A-FA53478FD6DC/488194/BOL126INT1.pdf> (consulté le 1er mai 2024)
59. DGS-URGENT 9, 24/08/2023, DGS-URGENT N°2023_14, PREVENCIÓN MEDICAMENTEUSA DE LAS BRONQUIOLITIS A PARTIR DE SEPTIEMBRE (consulté le 30 août 2023), disponible en ligne :

https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2023-14_-_traitement_preventif_vrs.pdf
https://web.archive.org/web/20240202032041/https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2023-14_-_traitement_preventif_vrs.pdf

60. DREES, *La Naissance : caractéristiques des accouchements*, disponible en ligne :
<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/Fiche%2024%20-%20La%20naissance%20-%20caract%C3%A9ris-tiques%20des%20accouchements.pdf>
<https://web.archive.org/web/20231206003500/https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/Fiche%2024%20-%20La%20naissance%20-%20caract%C3%A9ris-tiques%20des%20accouchements.pdf> (consulté le 23 avril 2024)
61. INSEE *Décès et Mortalité*, disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7767420?sommaire=7764286>
et <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6959517?sommaire=4487854> (consulté le 30 avril 2024)
62. Nombre mensuel de naissances (de janvier 2015 à octobre 2023), disponible en ligne :
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/7758827?sommaire=5348638> et <https://www.insee.fr/fr/statistiques/8064935?sommaire=7944361>
(consulté le 30 avril 2024)
63. Journal Officiel, France, 12/231/2023, disponible en ligne : https://www.senat.fr/questions/jopdf/2023/2023-12-21_seq_20230050_0001_p000.pdf (consulté le 3 juin 2024)
64. DGS Beyfortus, fin de la campagne de distribution, 26/12/2023, référence MARS n° 2023-23, diffusion limitée.
<https://sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> (consulté le 12 janvier 2024)
65. COUR DES COMPTES 06.05.2024 *La politique de périnatalité*, p.37, disponible en ligne :
<https://www.ccomptes.fr/fr/publications/la-politique-de-perinatalite> (consulté le 6 août 2024)
66. Sanders SL, Agwan S, Hassan M, van Driel ML, Del Mar CB. *Traitement par immunoglobulines pour les nourrissons et les jeunes enfants hospitalisés atteints d'une infection par le virus respiratoire syncytial*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. doi : 10.1002/14651858.CD009417.pub2 [[PMC article gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Resch B. *Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection*. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Sep 2;13(9):2138-2149. doi : 10.1080/21645515.2017.1337614. Epub 2017 Jun 12. PMID : 28605249 ; PMID : PMC5612471
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612471/>
68. Roopenian DC, Akilesh S. *FcRn : the neonatal Fc receptor comes of age*. *Nat Rev Immunol*. 2007 Sep;7(9):715-25. doi : 10.1038/nri2155. Epub 2007 Aug 17. PMID : 17703228.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17703228/>
69. Patel DD, Bussel JB. *Neonatal Fc receptor in human immunity : Function and role in therapeutic intervention*. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):467-478. doi : 10.1016/j.jaci.2020.07.015. PMID : 32896307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896307/>
70. Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. *Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn)*. *J Biol Chem*. 2006 Aug 18;281(33):23514-24. doi : 10.1074/jbc.M604292200. Epub 2006 Jun 21. PMID : 16793771 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793771/>
71. Qi T, Cao Y. *In Translation : FcRn across the Therapeutic Spectrum*. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 17;22(6):3048. doi : 10.3390/ijms22063048. PMID : 33802650 ; PMID : PMC8002405. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8002405/>
72. Spiekermann GM, Finn PW, Ward ES, Dumont J, Dickinson BL, Blumberg RS, Lencer WI. *Receptor-mediated immunoglobulin G transport across mucosal barriers in adult life : functional expression of FcRn in the mammalian lung*. *J Exp Med*. 2002 Aug 5;196(3):303-10. doi : 10.1084/jem.20020400. Erratum dans : *J Exp Med*. 2003 Jun 2;197(11):1601. PMID : 12163559 ; PMID : PMC2193935 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2193935/>
73. Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, Andersen JT, Sandlie I, Blumberg RS. *The Neonatal Fc Receptor (FcRn) : A Misnomer?* *Front Immunol*. 2019 Jul 10;10:1540. doi : 10.3389/fimmu.2019.01540. PMID : 31354709 ; PMID : PMC6636548
74. Schlachetzki F, Zhu C, Pardridge WM. *Expression of the neonatal Fc receptor (FcRn) at the blood-brain barrier*. *J Neurochem*. 2002 Apr;81(1):203-6. doi : 10.1046/j.1471-4159.2002.00840.x. PMID : 12067234
75. Kim KJ, Fandy TE, Lee VH, Ann DK, Borok Z, Crandall ED. *Net absorption of IgG via FcRn-mediated transcytosis across rat alveolar epithelial cell monolayers*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004 Sep;287(3):L616-22. doi : 10.1152/ajplung.00121.2004. Epub 2004 May 28. PMID:15169676. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169676/>
76. Pyzik M, Kozicky LK, Gandhi AK, Blumberg RS. *The therapeutic age of the neonatal Fc receptor*. *Nat Rev Immunol*. 2023 Jul;23(7):415-432. doi : 10.1038/s41577-022-00821-1. Epub 2023 Feb 1. PMID : 36726033 ; PMID : PMC9891766. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36726033/>

77. Pyzik M, Rath T, Lencer WI, Baker K, Blumberg RS. *FcRn : The Architect Behind the Immune and Nonimmune Functions of IgG and Albumin*. J Immunol. 2015 May <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25934922/> 15;194(10):4595-603. doi : 10.4049/jimmunol.1403014. PMID : 25934922 ; PMCID : PMC4451002
78. Fischer H. *Function of Proton Channels in Lung Epithelia*. Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal. 2012 May;1(3):247-258. doi : 10.1002/wmts.17. Epub 2011 Oct 25. PMID : 22662311 ; PMCID : PMC3362208. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362208/>
79. Garland AL, Walton WG, Coakley RD, Tan CD, Gilmore RC, Hobbs CA, Tripathy A, Clunes LA, Bencharit S, Stutts MJ, Betts L, Redinbo MR, Tarran R. *Molecular basis for pH-dependent mucosal dehydration in cystic fibrosis airways*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Oct 1;110(40):15973-8. doi : 10.1073/pnas.1311999110. Epub 2013 Sep 16. PMID : 24043776 ; PMCID : PMC3791714. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24043776/>
80. Abou Alaiwa MH, Beer AM, Pezzulo AA, Launsbach JL, Horan RA, Stoltz DA, Starner TD, Welsh MJ, Zabner J. *Neonates with cystic fibrosis have a reduced nasal liquid pH ; a small pilot study*. J Cyst Fibros. 2014 Jul;13(4):373-7. doi : 10.1016/j.jcf.2013.12.006. Epub 2014 Jan 11. PMID : 24418186 ; PMCID : PMC4060428. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418186/>
81. Schultz A, Puvvadi R, Borisov SM, Shaw NC, Klimant I, Berry LJ, Montgomery ST, Nguyen T, Kreda SM, Kicic A, Noble PB, Button B, Stick SM. *Airway surface liquid pH is not acidic in children with cystic fibrosis*. Nat Commun. 2017 Nov 10;8(1):1409. doi : 10.1038/s41467-017-00532-5. PMID : 29123085 ; PMCID : PMC5680186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123085/>
82. Challa DK, Wang X, Montoyo HP, Velmurugan R, Ober RJ, Ward ES. *Neonatal Fc receptor expression in macrophages is indispensable for IgG homeostasis*. MAbs. 2019 Jul;11(5):848-860. doi : 10.1080/19420862.2019.1602459. Epub 2019 Apr 30. PMID : 30964743 ; PMCID : PMC6601554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6601554/>
83. Ye L, Zeng R, Bai Y, Roopenian DC, Zhu X. *Efficient mucosal immunisation mediated by the neonatal Fc receptor*. Nat Biotechnol. 2011 Feb;29(2):158-63. doi : 10.1038/nbt.1742. Epub 2011 Jan 16. PMID : 21240266 ; PMCID : PMC3197702. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21240266/>
84. Zhao X, Zhang G, Liu S, Chen X, Peng R, Dai L, Qu X, Li S, Song H, Gao Z, Yuan P, Liu Z, Li C, Shang Z, Li Y, Zhang M, Qi J, Wang H, Du N, Wu Y, Bi Y, Gao S, Shi Y, Yan J, Zhang Y, Xie Z, Wei W, Gao GF. *Human Neonatal Fc Receptor Is the Cellular Uncoating Receptor for Enterovirus B*. Cell. 2019 May 30;177(6):1553-1565.e16. doi : 10.1016/j.cell.2019.04.035. Epub 2019 May 16. PMID : 31104841 ; PMCID : PMC7111318. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104841/>
85. Morosky S, Wells AI, Lemon K, Evans AS, Schamus S, Bakkenist CJ, Coyne CB. *Le récepteur Fc néonatal est un récepteur pan-echovirus*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Feb 26;116(9):3758-3763. doi : 10.1073/pnas.1817341116. Epub 2019 Feb 11. PMID : 30808762 ; PMCID : PMC6397586. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808762/>
86. Burstin SJ, Brandriss MW, Schlesinger JJ. *Infection d'une lignée cellulaire de type macrophage, P388D1, par un réovirus ; effets des fluides ascitiques immuns et des anticorps monoclonaux sur la neutralisation et sur l'augmentation de la croissance virale*. J Immunol. 1983 Jun;130(6):2915-9. PMID : 6304193.
87. Maidji E, McDonagh S, Genbacev O, Tabata T, Pereira L. *Les anticorps maternels renforcent ou préviennent l'infection par le cytomégalo virus dans le placenta par la transcytose néonatale médiée par le récepteur Fc*. Am J Pathol. 2006 Apr;168(4):1210-26. doi : 10.2353/ajpath.2006.050482. PMID : 16565496 ; PMCID : PMC1606573
88. Gupta S, Gach JS, Becerra JC, Phan TB, Pudney J, Moldoveanu Z, Joseph SB, Landucci G, Supnet MJ, Ping LH, Corti D, Moldt B, Hel Z, Lanzavecchia A, Ruprecht RM, Burton DR, Mestecky J, Anderson DJ, Forthal DN. *Le récepteur Fc néonatal (FcRn) renforce la transcytose du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) à travers les cellules épithéliales*. PLoS Pathog. 2013;9(11):e1003776. doi : 10.1371/journal.ppat.1003776. Epub 2013 Nov 21. Erratum dans : PLoS Pathog. 2013 Nov;9(11). doi:10.1371/annotation/31430955-703b-484a-96eb-e180f917d683. PMID : 24278022 ; PMCID : PMC3836734.
89. Gupta S, Pegu P, Venzon DJ, Gach JS, Ma ZM, Landucci G, Miller CJ, Franchini G, Forthal DN. *Enhanced in vitro transcytosis of simian immunodeficiency virus mediated by vaccine-induced antibody predicts transmitted/founder strain number after rectal challenge*. J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):45-52. doi : 10.1093/infdis/jiu300. Epub 2014 May 21. PMID : 24850790 ; PMCID : PMC4334821
90. Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Dinh LV, King NJ, Mahalingam S. *Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections*. Immunol Rev. 2015 Nov;268(1):340-64. doi : 10.1111/imr.12367. PMID : 26497532 ; PMCID : PMC7165974
91. Banoun H. *Measles and Antibody-Dependent Enhancement (ADE) : Histoire et mécanismes*. Explor Res Hypothesis Med. 2022;7(4):246-252. doi : 10.14218/ERHM.2022.00018 <https://www.xiahepublishing.com/2472-0712/ERHM-2022-00018>
92. Tirado SM, Yoon KJ. *Renforcement dépendant des anticorps de l'infection virale et de la maladie*. Viral Immunol. 2003;16(1):69-86. doi : 10.1089/088282403763635465. PMID : 12725690. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12725690/>

93. van Mechelen L, Luytjes W, de Haan CA, Wicht O. *RSV neutralisation by palivizumab, but not by monoclonal antibodies targeting other epitopes, is augmented by Fc gamma receptors*. *Antiviral Res.* 2016 Aug;132:1-5. doi : 10.1016/j.antiviral.2016.05.003. Epub 2016 May 13. PMID : 27185625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185625/>
94. Jang MJ, Kim YJ, Hong S, Na J, Hwang JH, Shin SM, Ahn YM. *Positive association of breastfeeding on respiratory syncytial virus infection in hospitalized infants : a multicenter retrospective study*. *Clin Exp Pediatr.* 2020 Apr;63(4):135-140. doi : 10.3345/kjp.2019.00402. Epub 2019 Nov 12. PMID : 32024328 ; PMCID : PMC7170789
95. Pasittungkul S, Thongpan I, Vichaiwattana P, Thongmee T, Klinfueng S, Suntronwong N, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. *High seroprevalence of antibodies against human respiratory syncytial virus and evidence of respiratory syncytial virus reinfection in young children in Thailand*. *Int J Infect Dis.* 2022 Dec;125:177-183. doi : 10.1016/j.ijid.2022.10.039. Epub 2022 Nov 1. PMID : 36332904
96. Barr FE, Pedigo H, Johnson TR, Shepherd VL. *La protéine A du surfactant augmente l'absorption du virus respiratoire syncytial par les monocytes et les macrophages U937*. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000 Nov;23(5):586-92. doi : 10.1165/ajrcmb.23.5.3771. PMID : 11062136
97. Polack FP, Alvarez-Paggi D, Libster R, Caballero MT, Blair RV, Hijano DR, de la Iglesia Niveyro PX, Menendez DR, Gladwell W, Avendano LM, Vellozo L, Wanek A, Bergel E, Prince GA, Kleeberger SR, Johnson J, Pociask D, Kolls JK. *Maladie mortelle du virus respiratoire syncytial amélioré chez les tout-petits*. *Sci Transl Med.* 2021 Oct 20;13(616):eabj7843. doi : 10.1126/scitranslmed.abj7843. Epub 2021 Oct 20. PMID : 34669442 ; PMCID : PMC10712289 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669442/>
98. Xu L, Ma Z, Li Y, Pang Z, Xiao S. *Renforcement dépendant des anticorps : Unavoidable problems in vaccine development*. *Adv Immunol* 2021;151:99-133. doi:10.1016/bs.ai.2021.08.003, PMID:34656289
99. von Kietzell K, Pozzuto T, Heilbronn R, Grössl T, Fechner H, Weger S. *Antibody-mediated enhancement of parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q*. *J Virol* 2014;88(14):8102-8115. doi:10.1128/JVI.00649-14, PMID:24807719
100. Crowe JE Jr. *Human Antibodies for Viral Infections*. *Annu Rev Immunol.* 2022 Apr 26;40:349-386. doi : 10.1146/annurev-immunol-042718-041309. Epub 2022 Feb 3. PMID : 35113730. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113730/>
101. Polack FP, Teng MN, Collins PL, Prince GA, Exner M, Regele H, et al. *A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease*. *J Exp Med* (2002) 196(6):859-65. doi : 10.1084/jem.20020781
102. Golebski K, Hoepel W, van Egmond D, de Groot EJ, Amatngalim GD, Beekman JM, Fokkens WJ, van Drunen CM, den Dunnen J. *FcγRIII stimulation breaks the tolerance of human nasal epithelial cells to bacteria through cross-talk with TLR4*. *Mucosal Immunol.* 2019 Mar;12(2):425-433. doi : 10.1038/s41385-018-0129-x. Epub 2019 Jan 21. PMID : 30664707. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664707/>
103. Bournazos S, Gupta A, Ravetch JV. *The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement*. *Nat Rev Immunol.* 2020 Oct;20(10):633-643. doi : 10.1038/s41577-020-00410-0. Epub 2020 Aug 11. PMID : 32782358 ; PMCID : PMC7418887
104. Halstead SB, Venkateshan CN, Gentry MK, Larsen LK. *Heterogeneity of infection enhancement of dengue 2 strains by monoclonal antibodies*. *J Immunol.* 1984 Mar;132(3):1529-32. PMID : 6607288. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6607288/>
105. Thomas S, Smatti MK, Ouhitit A, Cyprian FS, Almaslamani MA, Thani AA, Yassine HM. *Antibody-Dependent Enhancement (ADE) and the role of complement system in disease pathogenesis*. *Mol Immunol.* 2022 Dec;152:172-182. doi : 10.1016/j.molimm.2022.11.010. Epub 2022 Nov 10. PMID : 36371813 ; PMCID : PMC9647202 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9647202/>
106. Cirino NM, Panuska JR, Villani A, Taraf H, Rebert NA, Merolla R, Tsivitse P, Gilbert IA. *Restricted replication of respiratory syncytial virus in human alveolar macrophages*. *J Gen Virol.* 1993 Aug;74 (Pt 8):1527-37. doi : 10.1099/0022-1317-74-8-1527. PMID : 8345347
107. Makris S, Bajorek M, Culley FJ, Goritzka M, Johansson C. *Alveolar Macrophages Can Control Respiratory Syncytial Virus Infection in the Absence of Type I Interferons*. *J Innate Immun.* 2016;8(5):452-63. doi : 10.1159/000446824. Epub 2016 Jul 16. PMID : 27423203 ; PMCID : PMC5322584
108. Wang Y, Zheng J, Wang X, Yang P, Zhao D. *Alveolar macrophages and airway hyperresponsiveness associated with respiratory syncytial virus infection*. *Front Immunol.* 2022 Oct 20;13:1012048. doi : 10.3389/fimmu.2022.1012048. PMID : 36341376 ; PMCID : PMC9630648
109. Vanderven HA, Kent SJ. *Fc-mediated functions and the treatment of severe respiratory viral infections with passive immunotherapy - a balancing act*. *Front Immunol.* 2023 Nov 22;14:1307398. doi : 10.3389/fimmu.2023.1307398. PMID : 38077353 ; PMCID : PMC10710136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38077353/>

110. Gimenez HB, Keir HM, Cash P. *In vitro* enhancement of respiratory syncytial virus infection of U937 cells by human serums. *J Gen Virol*. 1989 Jan;70 (Pt 1):89-96. doi : 10.1099/0022-1317-70-1-89. PMID : 2732688.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2732688/>
111. Krilov LR, Anderson LJ, Marcoux L, Bonagura VR, Wedgwood JF. *Antibody-mediated enhancement of respiratory syncytial virus infection in two monocyte/macrophage cell lines*. *J Infect Dis*. 1989 Nov;160(5):777-82. doi : 10.1093/infdis/160.5.777. PMID : 2809253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2809253/>
112. Gómez RS, Ramirez BA, Céspedes PF, Cautivo KM, Riquelme SA, Prado CE, González PA, Kalergis AM. *Contribution des récepteurs Fcγ à la pathogenèse du virus respiratoire syncytial humain et à l'altération de l'activation des cellules T par les cellules dendritiques*. *Immunology*. 2016 Jan;147(1):55-72. doi : 10.1111/imm.12541. Epub 2015 Nov 6. PMID : 26451966 ; PMCID : PMC4693880 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693880/>
113. Vogelzang A, Lozza L, Reece ST, Perdomo C, Zedler U, Hahnke K, Oberbeck-Mueller D, Dorhoi A, Kaufmann SH. *Neonatal Fc Receptor Regulation of Lung Immunoglobulin and CD103+ Dendritic Cells Confers Transient Susceptibility to Tuberculosis*. *Infect Immun*. 2016 Sep 19;84(10):2914-21. doi : 10.1128/IAI.00533-16. PMID : 27481246 ; PMCID : PMC5038074.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27481246/>
114. Cines DB, Zaitsev S, Rauova L, Rux AH, Stepanova V, Krishnaswamy S, Sarkar A, Kowalska MA, Zhao G, Mast AE, Blumberg LJ, McCrae KR, Poncz M, Hubbard JJ, Pyzik M, Blumberg RS. *FcRn augmente l'induction de l'activité du facteur tissulaire par les complexes immunitaires contenant des IgG*. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2085-2093. doi : 10.1182/blood.2019001133. PMID : 32187355 ; PMCID : PMC7273830. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187355/>
115. Hubbard JJ, Pyzik M, Rath T, Kozicky LK, Sand KMK, Gandhi AK, Grevys A, Foss S, Menzies SC, Glickman JN, Fiebiger E, Roopenian DC, Sandlie I, Andersen JT, Sly LM, Baker K, Blumberg RS. *FcRn is a CD32a coreceptor that determines susceptibility to IgG immune complex-driven autoimmunity*. *J Exp Med*. 2020 Oct 5;217(10):e20200359. doi : 10.1084/jem.20200359. PMID : 32658257 ; PMCID : PMC7537387.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658257/>
116. Lee CH, Romain G, Yan W, Watanabe M, Charab W, Todorova B, Lee J, Triplett K, Donkor M, Lungu OI, Lux A, Marshall N, Lindorfer MA, Goff OR, Balbino B, Kang TH, Tanno H, Delidakis G, Alford C, Taylor RP, Nimmerjahn F, Varadarajan N, Bruhns P, Zhang YJ, Georgiou G. *IgG Fc domains that bind C1q but not effector Fcγ receptors delineate the importance of complement-mediated effector functions*. *Nat Immunol*. 2017 Aug;18(8):889-898. doi : 10.1038/ni.3770. Epub 2017 Jun 12. Erratum dans : *Nat Immunol*. 2017 Sep 19;18(10):1173. PMID : 28604720 ; PMCID : PMC6015732
117. Gimenez HB, Chisholm S, Dornan J, Cash P. *Neutralizing and enhancing activities of human respiratory syncytial virus-specific antibodies*. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996 May;3(3):280-6. doi : 10.1128/cdli.3.3.280-286.1996. PMID : 8705669 ; PMCID : PMC170331.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC170331/>
118. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, Balmaseda A, Harris E. *Renforcement dépendant des anticorps de la dengue sévère chez l'homme*. *Science*. 2017 Nov 17;358(6365):929-932. doi : 10.1126/science.aan6836. Epub 2017 Nov 2. PMID : 29097492 ; PMCID : PMC5858873. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097492/>
119. Mokhtary P, Pourhashem Z, Mehrizi AA, Sala C, Rappuoli R. *Progrès récents dans la découverte et le développement d'anticorps monoclonaux contre les infections virales*. *Biomedicines*. 2022 Aug 2;10(8):1861. doi : 10.3390/biomedicines10081861. PMID : 36009408 ; PMCID : PMC9405509. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36009408/>
120. Brady T, Cayatte C, Roe TL, Speer SD, Ji H, Machiesky L, Zhang T, Wilkins D, Tuffy KM, Kelly EJ. *Les fonctions à médiation Fc du nirsevimab complètent la neutralisation directe du virus respiratoire syncytial mais ne sont pas nécessaires pour une protection prophylactique optimale*. *Front Immunol*. 2023 Oct 11;14:1283120. doi : 10.3389/fimmu.2023.1283120. PMID : 37901217 ; PMCID : PMC10600457 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37901217/>
121. van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. *Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease*. *Front Immunol*. 2019 Mar 22;10:548. doi : 10.3389/fimmu.2019.00548. PMID : 30967872 ; PMCID : PMC6438959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967872/>
122. Dall'Acqua WF, Woods RM, Ward ES, Palaszynski SR, Patel NK, Brewah YA, Wu H, Kiener PA, Langermann S. *Increasing the affinity of a human IgG1 for the neonatal Fc receptor : biological consequences*. *J Immunol*. 2002 Nov 1;169(9):5171-80. doi : 10.4049/jimmunol.169.9.5171. PMID : 12391234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12391234/>
123. Cingoz O. *Motavizumab*. *MAbs*. 2009 Sep-Oct;1(5):439-42. doi : 10.4161/mabs.1.5.9496. Epub 2009 Sep 10. Erratum dans : *MAbs*. 2010 Sep-Oct;2(5):591. PMID : 20065632 ; PMCID : PMC2759493
124. Liu L. *La glycosylation des anticorps et son impact sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des anticorps monoclonaux et des protéines de fusion Fc*. *J Pharm Sci*. 2015 Jun;104(6):1866-1884. doi : 10.1002/jps.24444. Epub 2015 Apr 14. PMID : 25872915

125. Dekkers G, Treffers L, Plomp R, Bentlage AEH, de Boer M, Koeleman CAM, Lissenberg-Thunnissen SN, Visser R, Brouwer M, Mok JY, Matlung H, van den Berg TK, van Esch WJE, Kuijpers TW, Wouters D, Rispiens T, Wuhler M, Vidarsson G. *Decoding the Human Immunoglobulin G-Glycan Repertoire Reveals a Spectrum of Fc-Receptor- and Complement-Mediated-Effector Activities*. *Front Immunol*. 2017 Aug 2;8:877. doi : 10.3389/fimmu.2017.00877. PMID : 28824618 ; PMCID : PMC5539844
126. Hiatt A, Bohorova N, Bohorov O, Goodman C, Kim D, Pauly MH, Velasco J, Whaley KJ, Piedra PA, Gilbert BE, Zeitlin L. Glycan variants of a respiratory syncytial virus antibody with enhanced effector function and in vivo efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Apr 22;111(16):5992-7. doi : 10.1073/pnas.1402458111. Epub 2014 Apr 7. PMID : 24711420 ; PMCID : PMC4000855
127. Zheng K, Bantog C, Bayer R. *The impact of glycosylation on monoclonal antibody conformation and stability*. *MAbs*. 2011 Nov-Dec;3(6):568-76. doi : 10.4161/mabs.3.6.17922. Epub 2011 Nov 1. PMID : 22123061 ; PMCID : PMC3242843
128. Kecse-Nagy C, Szittner Z, Papp K, Hegyi Z, Rovero P, Migliorini P, Lóránd V, Homolya L, Prechl J. *Characterization of NF- κ B Reporter U937 Cells and Their Application for the Detection of Inflammatory Immune-Complexes*. *PLoS One*. 2016 May 27;11(5):e0156328. doi : 10.1371/journal.pone.0156328. PMID : 27232500 ; PMCID : PMC4883785
129. Munoz FM, Cramer JP, Dekker CL, Dudley MZ, Graham BS, Gurwith M, Law B, Perlman S, Polack FP, Spergel JM, Van Braeckel E, Ward BJ, Didierlaurent AM, Lambert PH ; Brighton Collaboration Vaccine-associated Enhanced Disease Working Group. *Maladie améliorée associée aux vaccins : Définition de cas et lignes directrices pour la collecte, l'analyse et la présentation des données relatives à la sécurité vaccinale*. *Vaccine*. 2021 May 21;39(22):3053-3066. doi : 10.1016/j.vaccine.2021.01.055. Epub 2021 Feb 23. PMID : 33637387 ; PMCID : PMC7901381. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33637387/>
130. Taylor G. *Modèles animaux d'infection par le virus respiratoire syncytial*. *Vaccine*. 2017 Jan 11;35(3):469-480. doi : 10.1016/j.vaccine.2016.11.054. Epub 2016 Nov 29. PMID : 27908639 ; PMCID : PMC5244256
131. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. *Analyse coût-efficacité du nirsevimab et des stratégies de immunisation maternelle contre le VRSpreF pour la prévention du virus respiratoire syncytial chez les nourrissons au Canada : une étude de simulation*. *Lancet Reg Health Am*. 2023 Nov 9;28:100629. doi : 10.1016/j.lana.2023.100629. PMID : 38026446 ; PMCID : PMC10663690. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38026446/>
132. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Statement on the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants : Supplementary systematic review of economic evidence, disponible en ligne : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-prevention-respiratory-syncytial-virus-disease-infants-supplementary-systematic-review-economic-evidence/naci-appendix-2024-05-17.pdf> <https://web.archive.org/web/20240521111714/https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-prevention-respiratory-syncytial-virus-disease-infants-supplementary-systematic-review-economic-evidence/naci-appendix-2024-05-17.pdf> (consulté le 26 mai 2024)
133. Neumann S, Alverson B. *Nirsevimab : The Hidden Costs*. *Hosp Pediatr*. 2024 May 9;14(6):e2024007739. doi : 10.1542/hpeds.2024-007739. PMID : 38721666. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38721666/>
134. AAP news, Sanofi raising price of RSV immunization nirsevimab April 12, 2024, Available on line : <https://publications.aap.org/aapnews/news/28657/Sanofi-raising-price-of-RSV-immunization> <https://web.archive.org/web/20240530142639/https://publications.aap.org/aapnews/news/28657/Sanofi-raising-price-of-RSV-immunization> (consulté le 20 avril 2024)
135. BEYFORTUS 50 mg sol inj ser préremplie, Vidal, disponible en ligne : <https://www.vidal.fr/medicaments/beyfortus-50-mg-sol-inj-ser-preremplie-242583.html> <https://web.archive.org/web/20240526204604/https://www.vidal.fr/medicaments/beyfortus-50-mg-sol-inj-ser-preremplie-242583.html> (consulté le 26 mai 2024)
136. Circuit de prescription du nirsevimab (BEYFORTUS®) ARS de Bretagne, disponible en ligne : <https://www.bretagne.ars.sante.fr/system/files/2023-09/Presentation%20Dr%20Lefevre.pdf> <https://web.archive.org/web/20240329150151/https://www.bretagne.ars.sante.fr/system/files/2023-09/Presentation%20Dr%20Lefevre.pdf> (consulté le 10 octobre 2023)
137. Sanofi senkt Preis für Beyfortus, Apotheke-Adhoc, 16 mai 2024, disponible en ligne : <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/sanofi-senkt-preis-fuer-beyfortus/> (consulté le 4 juin 2024).
138. Gebremedhin B, Gebretekle, Man Wah Yeung, Raphael Ximenes, Alexandra Cernat, Alison E. Simmons, April Killikelly, Winnie Siu, Ellen Rafferty, Nicholas Brousseau, Matthew Tunis, Ashleigh R. Tuite medRxiv 2024.03.21.24304675 ; doi : <https://doi.org/10.1101/2024.03.21.24304675>

Financement : "Cette recherche n'a bénéficié d'aucun financement externe".

Déclaration de consentement éclairé : Sans objet

Remerciements : Christine Mackoi, pour l'extraction des données, la méthodologie, les logiciels et la gestion des données. Corinne Reverbel pour la réalisation des schémas. Les frais de publication ont été pris en charge par l'association [BonSens.org](https://bonsens.org) (consulté le 6 juin 2024).

Conflits d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.