

ANNEE 2024

N°

THÈSE
Pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Charlotte Mercier

Présentée et soutenue publiquement le 25 novembre 2024

**Rôle du pharmacien dans la prévention des bronchiolites à
VRS : enquête d'opinion auprès des parents sur le
Beyfortus®**

Présidente : Mme Nidia ALVAREZ-RUEDA, Maître de Conférence de parasitologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : Mme Sophie FOUGERAY, Maître de Conférence d'Immunologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membre du jury : Mme Théa LHERMET, Docteur en Pharmacie diplômée de la faculté de Montpellier

REMERCIEMENTS

À **Mme Fougeray**, qui m'a encadré tout au long de la rédaction de cette thèse. Je vous remercie pour votre bienveillance, vos précieux conseils et votre écoute qui m'ont permis de finaliser ce travail.

À **Mme Alvarez-Rueda**, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, merci pour vos enseignements au cours de mes années de facultés.

À **Théa Lhermet**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, mais surtout merci pour ta présence quotidienne, ton soutien et tes encouragements durant mes premiers pas en tant que pharmacienne. Grâce à tes conseils et ta bienveillance, je gagne en confiance de jour en jour.

À **mes parents, mon frère, ma sœur**, merci pour votre soutien tout au long de ces longues études, merci de m'avoir poussé au meilleur de moi-même.

À **mes grands-parents**, merci pour vos encouragements et vos mots réconfortants au cours de ces années d'études.

À **mes amies**, et plus particulièrement Elise et Léa, merci pour votre soutien inconditionnel et vos mots réconfortants, mais surtout pour votre amitié si précieuse depuis ces longues années. Merci également pour votre compréhension et votre patience tout au long de ce parcours.

À **mes amies de la fac**, Alizée, Carla, Emma, Emilie, Julie, Sihem et bien sûr Solène, ma binôme. Votre présence, mais surtout vos sourires et votre joie de vivre ont rendu ces années inoubliables. Nous avons avancé, années après années, toujours à se motiver et s'entraider malgré les difficultés. Nos voyages, weekends, soirées et sorties improbable nous ont permis de garder le sourire en toute circonstance et d'arriver jusqu'ici, alors MERCI ma team Pharma.

À **l'ensemble de l'équipe de la pharmacie d'Atlantis**, merci pour votre bienveillance et vos encouragements, mais surtout votre bonne humeur. Grâce à vous, j'apprends, je progresse et je gagne confiance de jour en jour, alors merci.

À **l'ensemble des pharmacies** où j'ai travaillé, et plus particulièrement la pharmacie du Val de l'Erdre. Votre encadrement, votre bienveillance et vos conseils au cours de mon stage de 6^{ème} année m'ont permis de devenir la pharmacienne que je suis aujourd'hui.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
I. INTRODUCTION	9
II. LA BRONCHIOLITE À VRS ET SA PRISE EN CHARGE	10
A. Définition de la bronchiolite	10
B. Epidémiologie de la bronchiolite du nourrisson	11
1. Epidémie 2022-2023	12
2. Epidémie 2023-2024	13
3. Epidémiologie de la bronchiolite du nourrisson à l'international	15
C. Rappels sur l'appareil respiratoire	15
1. Rappels anatomiques des voies respiratoires supérieures	15
2. Rappels anatomiques des voies respiratoires inférieures	17
3. Rappels histologiques des voies respiratoires inférieures	19
a) La trachée et les bronches souches	19
b) Les bronches intra-pulmonaires	21
c) Les bronchioles	21
4. Les mécanismes de défense des voies respiratoires	22
5. Particularités physiologiques et anatomiques chez le nourrisson	22
D. Le VRS	23
1. Critères de classification du VRS	23
a) La classification de l'ICTV	23
b) La classification de Baltimore	25
2. Structure des virus	26
3. Découverte du VRS	27
4. Morphologie du VRS	27
5. Cycle de multiplication du VRS	28
6. Mode de transmission	29
E. Physiopathologie	30
1. Manifestations cliniques	30
2. Histopathologie et réponse immunitaire	31
3. Diagnostic	32
4. Diagnostics différentiels	33
F. Conseils à l'officine et traitements	34
1. Moyens de prévention non médicamenteux	34

a)	L'hygiène des mains	34
(1)	Histoire de l'hygiène des mains	34
(2)	Les étapes du lavage des mains	35
b)	Les mesures barrières	36
2.	Prise en charge de la bronchiolite en ville	37
a)	Les conseils pour soulager l'enfant	37
b)	L'importance du lavage de nez	38
c)	Les traitements à prescrire et à proscrire	39
d)	Reconnaître une forme grave de bronchiolite	41
3.	La prise en charge hospitalière	43
G.	Un nouveau médicament préventif : le Beyfortus®	47
1.	Indication	47
2.	Généralités sur les anticorps monoclonaux	47
3.	Mécanisme d'action du Nirsevimab	52
4.	Posologies et mode d'administration	52
5.	Comparaison Beyfortus® vs Synagis®	53
6.	Efficacité et bilan actuel	54
a)	SMR	54
b)	Disponibilités	55
III.	ENQUETE AUTOUR DE LA PREMIERE CAMPAGNE D'IMMUNISATION DES NOURRISSONS	
	CONTRE LA BRONCHIOLITE	56
A.	Présentation de l'étude	56
1.	Résumé de l'étude	56
a)	Contexte de l'étude	56
b)	La campagne de sensibilisation au Beyfortus®	56
c)	Chronologie de la première campagne anti-VRS (2023-2024)	58
d)	Les modalités de prescription	59
e)	Les modalités de commande	59
f)	Les conseils associés à la dispensation	60
2.	Objectifs de l'étude	60
3.	Matériel et méthode	61
a)	Type d'étude	61
b)	Site d'étude	61
c)	Population éligible	62
d)	Mode opératoire	62
e)	Questionnaire	63

4.	Résultats et discussion.....	67
5.	Bilan de la saison 2023-2024.....	81
B.	La campagne 2024-2025	82
IV.	CONCLUSION	83
V.	ANNEXES	84
A.	Documents annexes	84
B.	Bibliographie	92

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ASMR	Amélioration du service médical rendu
BPCO	Broncho pneumopathie chronique obstructive
CNPP	Conseil National professionnel de pédiatrie
DAMPS	Danger Associated Molecular Pattern
DGS	Directeur général de la santé
DRP	Désobstruction rhino-pharyngée
EI	Effet indésirable
Fc	Fragments constant
FR	Fréquence respiratoire
HAS	Haute Autorité de Santé
HD	Honoraires de dispensation
ICTV	International Committee on Taxonomy of viruses
Ig	Immunoglobuline
INVS	Institut national de veille sanitaire
PAMPS	Pathogen associated Recognition Pattern
PPRs	Pattern Recognition Receptors
OSCOUR	Organisation de la surveillance coordonnée des urgences
SMR	Service médical rendu
SRO	Soluté de réhydratation orale
VRS	Virus respiratoire syncitial

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Choix des thérapeutiques non médicamenteuses à utiliser selon les dernières recommandations (8)	11
Figure 2 : Evolution hebdomadaire régionale des niveaux d’alerte pour la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans d’octobre 2022 à janvier 2023 (12)	12
Figure 3 : Evolution des niveaux d’alertes pour la bronchiolite de S38 2022 à S04 2023 chez les enfants de moins de 2 ans ayant contractés une bronchiolite (13)	13
Figure 4 : Schéma des voies aériennes supérieures (20).....	16
Figure 5 : Schéma général des voies respiratoires (25)	17
Figure 6 : Schéma d’une coupe de trachée (34).....	20
Figure 7 : Schéma d'une coupe de bronche (32).....	21
Figure 8 : Classification taxonomique (42)	24
Figure 9 : Les 7 classes de Baltimore (45).....	25
Figure 10 : Forme hélicoïdale (51).....	26
Figure 11 : Forme icosaédrique (51).....	26
Figure 12: Structure du VRS (55)	27
Figure 13 : Les étapes du cycle de multiplication virale (59).....	29
Figure 14 : Technique de l’immunofluorescence (71)	32
Figure 15 : Technique de l’immunochromatographie (72).....	33
Figure 16 : Les étapes du lavage des mains (78)	36
Figure 17: Les étapes du lavage de nez (84).....	39
Figure 18 : Avis donné par la HAS concernant la kinésithérapie respiratoire(8).....	40
Figure 19 : Brochure informative sur la bronchiolite à destination des parents diffusée par Santé Publique France (90).....	41
Figure 20 : <i>Protocole de pris en charge de la bronchiolite à VRS chez le nouveau-né (92).....</i>	43
Figure 21 : Schéma d'un anticorps	49
Figure 22 : Représentation de la seringue d'injection du Beyfortus®(104).....	53
Figure 23 : Affiche de prévention diffusée par Santé Publique France (120).....	57
Figure 24 : Affiche de prévention diffusée par le centre hospitalier intercommunal des Alpes du Sud (121)	57
Figure 25 : Brochure à destination des parents diffusée par l'APHP (122)	57
Figure 26 : Répartition de l’âge des parents interrogés	68
Figure 27 : Répartition du nombre d'enfant par foyer chez les parents interrogés	68
Figure 28 : Opinion des participants sur la vaccination de manière générale	69
Figure 29 : Opinion de la vaccination chez les hommes interrogés	69
Figure 30 : Opinion de la vaccination chez les femmes interrogées	69
Figure 31 : Opinion générale sur la vaccination selon l’âge des participants.....	70
Figure 32 : Niveau d'information des participants de l'étude concernant la campagne.....	70
Figure 33 : Source d'information des participants	71
Figure 34 : Niveau d'information des participants n'exerçant pas dans le secteur de la santé	71
Figure 35 : Niveau d'information des participants exerçant dans le secteur de la santé.....	71
Figure 36 : Proportion de parents jugeant le niveau d'information fournies sur le Beyfortus® suffisant	72
Figure 37 : Niveau de difficulté des parents concernés par la campagne à se procurer une dose	72
Figure 38 : Répartition des lieux de dispensation de l'injection.....	73
Figure 39 : Opinion des participants de l'étude sur le nirsevimab	74

Figure 40 : Opinion des participants de l'opinion selon leur tranche d'âge.....	74
Figure 41 : Opinion sur le nirsevimab chez des parents exerçant dans le secteur de la santé	75
Figure 42 : Opinion sur le nirsevimab chez des parents n'exerçant pas dans le secteur de la santé	75
Figure 43 : Opinion sur le Nirsevimab chez des parents n'ayant pas d'antécédant de bronchiolite chez leurs enfants ainés.....	75
Figure 44 : Opinion sur le nirsevimab chez des parents ayant des antécédents de bronchiolite chez leurs enfants ainés.....	75
Figure 45 : Comparaison entre l'opinion sur la vaccination et le nirsevimab chez les parents interrogés	76
Figure 46 : Note attribuée par les participants à leur confiance vis-à-vis du Beyfortus.....	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Proportion des actes SOS médecins, passages aux urgences et hospitalisations pour bronchiolite parmi les actes SOS médecins, passages aux urgences et hospitalisations toutes causes confondues chez les enfants de moins de 2 ans (épidémie 2023-2024) (Bulletins épidémiologiques Santé publique France).....	14
Tableau 2 : Données statistiques d'âge et sexe des patients.....	68
Tableau 3 : Ensemble des réponses obtenues des patients à la question à réponse ouverte	77
Tableau 4 : Synthèse des réponses obtenues du questionnaire	80

I. INTRODUCTION

La bronchiolite est une infection des voies respiratoires principalement due au virus respiratoire syncytial (VRS). Elle débute souvent par un simple rhume, mais peut très vite atteindre les voies aériennes inférieures et provoquer une détresse respiratoire (1). Bien que les adultes puissent également être infectés par le VRS, les symptômes sont généralement plus légers et similaires à ceux d'un rhume. Elle est particulièrement fréquente l'hiver, entre mi-octobre et février selon les années avec un pic le plus souvent observé en décembre (2). Chaque année, la bronchiolite entraîne un nombre significatif de consultations médicales, de passages aux urgences et d'hospitalisations, exerçant alors une pression considérable sur les services de pédiatrie et d'urgences, déjà sous tension. Les nourrissons âgés de 2 à 6 mois sont les plus concernés, ils représentent la tranche d'âge la plus vulnérable (1). Par ailleurs, les complications associées à cette infection peuvent être graves, surtout chez les nourrissons présentant des facteurs de risque tels que la prématurité, ou des maladies cardiaques et pulmonaires sous-jacentes (3). Parmi les stratégies de prévention, l'immunisation contre le VRS a récemment bénéficié de nouvelles avancées avec l'arrivée du Beyfortus® sur le marché. Il s'agit d'un anticorps monoclonal conçu pour conférer une immunité passive aux nourrissons contre le VRS (4). Il s'agit d'une alternative au Synagis®, un autre anticorps monoclonal utilisé depuis plusieurs années, mais avec des modalités d'administration limitées. L'arrivée du Beyfortus® sur le marché constitue donc une avancée cruciale pour limiter les cas graves de bronchiolites et alléger ainsi les hôpitaux. Le pharmacien d'officine, par sa proximité avec la population, pourrait jouer un rôle primordial dans la sensibilisation des parents à ce nouveau médicament. Déjà très actif dans la sensibilisation aux risques de la bronchiolite et aux mesures préventives à adopter, il est souvent sollicité par les parents à la recherche de conseils. En participant à la dispensation des doses de Beyfortus®, le pharmacien d'officine joue donc un rôle essentiel dans cette première campagne d'immunisation. Cette thèse explore son rôle dans la prévention de la bronchiolite à VRS. Par ailleurs, grâce à une enquête d'opinion réalisée de décembre 2023 à mars 2024, elle évalue la perception des parents à l'égard de ce nouveau traitement. Elle vise donc ainsi à mieux comprendre les attentes et les réticences des parents vis-à-vis de cette nouvelle prophylaxie.

II. LA BRONCHIOLITE À VRS ET SA PRISE EN CHARGE

A. Définition de la bronchiolite

La bronchiolite du nourrisson est une infection virale respiratoire aiguë extrêmement contagieuse, il s'agit d'un problème de santé publique majeur. Les nourrissons âgés de 2 mois à 6 mois sont les plus impliqués (5). Dans la majorité des cas, la bronchiolite est causée par le virus respiratoire syncytial (VRS), mais d'autres agents infectieux peuvent intervenir. La bronchiolite provoque une inflammation aiguë de la paroi des bronchioles, un œdème et une nécrose des cellules de l'épithélium respiratoire, entraînant alors un phénomène d'obstruction (6). Les premiers symptômes se rapprochent d'un simple rhume, puis peut survenir une respiration rapide et sifflante si l'infection devient plus sévère. Les adultes peuvent aussi être touchés par le VRS. Les symptômes retrouvés sont généralement légers, similaires à ceux d'un rhume (7).

Le 14 novembre 2019, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié ses dernières recommandations concernant la prise en charge du 1^{er} épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 1 an (8).

Ces recommandations sont classées selon 4 niveaux :

- A : preuves scientifiques établies, les recommandations reposent sur des études avec un haut niveau de preuve.
- B : présomption scientifique, les recommandations s'appuient sur des études avec un niveau intermédiaire de preuve.
- C : faible niveau de preuve, les recommandations sont fondées sur des études avec un niveau de preuve limité.
- D : accord d'experts, les recommandations sont fondées sur des accords entre experts, car aucune étude n'est établie.

Ces recommandations évoquent par exemple le choix de thérapeutique non médicamenteuse à utiliser (Figure 1).

Thérapeutiques non médicamenteuses	
Nébulisation de sérum salé hypertonique	
A	La nébulisation de sérum salé hypertonique n'est pas recommandée dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë aux urgences. La nébulisation de sérum salé hypertonique n'est pas recommandée dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë en hospitalisation. Les nébulisations de sérum salé hypertonique n'ont pas été étudiées chez des nourrissons ayant une atelectasie.
Désobstruction des voies aériennes supérieures	
C	La désobstruction des voies aériennes supérieures est nécessaire pour optimiser la respiration du nourrisson
C	La désobstruction des voies aériennes supérieures doit être réalisée avant l'évaluation de la gravité et la mesure de la SpO ₂ % par oxymétrie de pouls.
C	Aucune technique de désobstruction n'a démontré une supériorité par rapport à une autre, mais les aspirations nasopharyngées ont plus d'effets secondaires et ne sont pas recommandées.
Kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique	
A	Les techniques de kinésithérapie respiratoire par drainage postural, vibration, clapping sont contre indiquées dans la bronchiolite aiguë. (Vote 13 experts : 13 pour)
B	La kinésithérapie respiratoire par augmentation de flux expiratoire (AFE) n'est pas recommandée chez le nourrisson hospitalisé. (Vote 13 experts : 13 ok)
AE	La kinésithérapie respiratoire peut se discuter chez l'enfant en cas de comorbidités (ex : pathologie respiratoire chronique, pathologie neuromusculaire). (Vote 13 experts : 13 pour)
AE	En l'absence de données, la kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique n'est pas recommandée en ambulatoire. Il est nécessaire d'évaluer les techniques de modulation de flux en soins primaires par une étude randomisée et son impact sur le recours hospitalier. (Vote 13 experts : 10 pour, 3 contre)

Figure 1 : Choix des thérapeutiques non médicamenteuses à utiliser selon les dernières recommandations (8)

En partenariat avec le Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP), ces recommandations ont été actualisées. Dans ce texte, la bronchiolite aiguë du nourrisson est définie comme telle : « un premier épisode aigu de gêne respiratoire (séquence rhinite suivie de signes respiratoires : toux, sibilants et/ou crépitants, accompagnés ou non d'une polypnée et/ou de signes de lutte respiratoire), à toute période de l'année ».

B. Epidémiologie de la bronchiolite du nourrisson

L'épidémie commence en général mi-octobre et se termine à la fin de l'hiver, avec un pic aux alentours de mi-décembre, mais celui-ci varie selon les années. En moyenne, 30 % des enfants de moins de 2 ans sont touchés tous les ans (9) et il s'agit de la première cause d'hospitalisation chez l'enfant de moins de 1 an. Les bronchiolites sont majoritairement dues

au VRS, qui est retrouvé dans 50 à 80 % des bronchiolites (10). D'autres virus sont en cause tels que le rhinovirus, le virus para-influenza, les virus influenza A et B, le métapneumovirus, le coronavirus ou l'adénovirus (5). La mortalité varie de 0,005 % à 0,2 % pour l'ensemble des patients atteints de bronchiolite à VRS et pourra augmenter à 3 % chez les enfants hospitalisés, en effet ces chiffres varient selon le terrain du patient (11).

1. Epidémie 2022-2023

Le suivi des cas de bronchiolites en France est assuré par Santé publique France. Le réseau OSCOUR (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences) rapporte 73 262 passages aux urgences au cours de la saison 2022-2023 et 26 104 hospitalisations pour bronchiolites (12). Le réseau OSCOUR a été créé en 2004 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) après la canicule de 2003. Ce réseau permet de remonter quotidiennement des informations sanitaires à l'InVS, de détecter ainsi des événements inhabituels et de suivre l'évolution d'événements. L'épidémie 2022-2023 a été de loin la plus intense jamais enregistrée comme nous le montre le graphique (Figure 2) réalisé par Santé publique France.

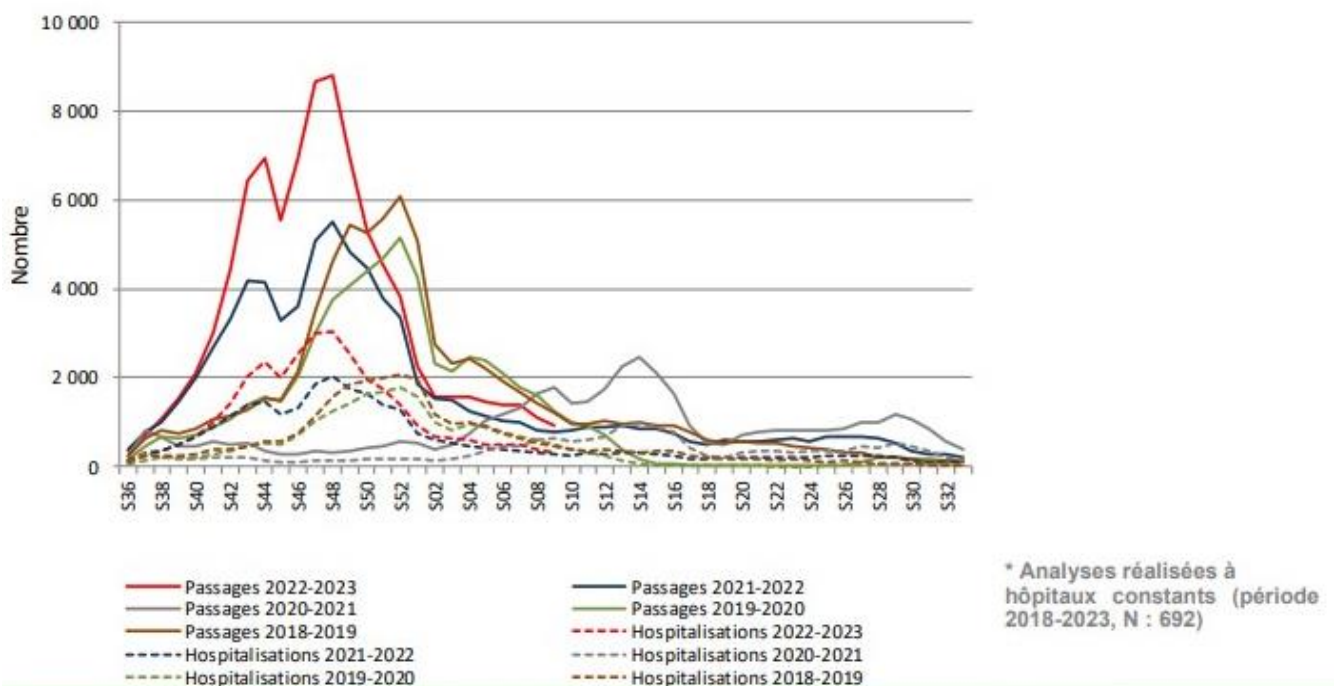


Figure 2 : Evolution hebdomadaire régionale des niveaux d'alerte pour la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans d'octobre 2022 à janvier 2023 (12)

L'épidémie 2022-2023 a démarré la semaine 40, du 3 au 9 octobre 2022, le pic a été atteint la semaine 48 et l'épidémie s'est terminée la semaine 3, du 16 au 22 janvier 2023 (Figure 3).

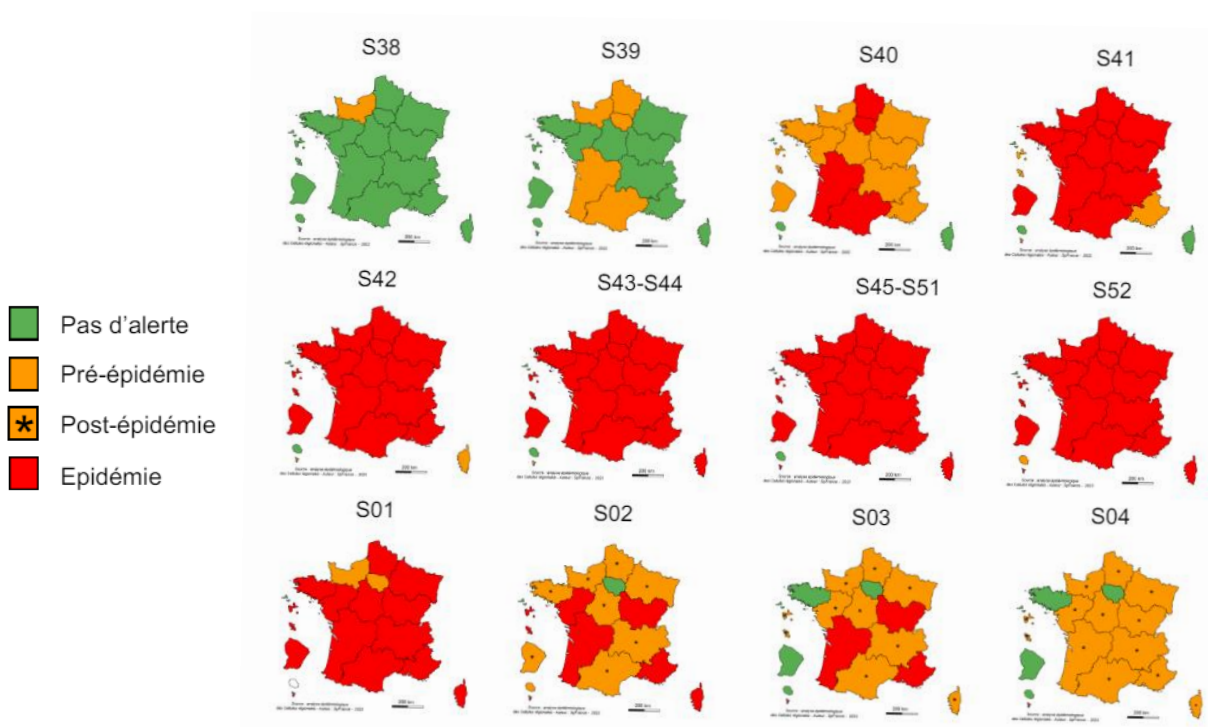


Figure 3 : Evolution des niveaux d'alertes pour la bronchiolite de S38 2022 à S04 2023 chez les enfants de moins de 2 ans ayant contractés une bronchiolite (13)

L'épidémie a été particulièrement précoce et longue, les passages aux urgences et les hospitalisations ont été 2 fois plus importantes qu'avant le COVID (14). Selon la Société française de pédiatrie, la pandémie de COVID 19 a eu un impact sur la circulation des autres infections respiratoires. Le manque de stimulation immunitaire lié à la faible circulation des virus pendant l'épidémie COVID 19 a induit une « dette immunitaire » (15).

2. Epidémie 2023-2024

Comme nous rapportent les chiffres de Santé publique France via les bulletins épidémiologiques hebdomadaires, l'épidémie 2023-2024 a démarré la semaine 40. Le pic de l'épidémie a lui été atteint la semaine 48. En comparaison avec l'épidémie 2023-2024, pour la semaine 48 par exemple (pic épidémique de cette année et l'année dernière), la proportion d'actes SOS médecin était de 12 % en 2022 contre 11,8 % en 2023 (Tableau 1). La proportion de passages aux urgences pour bronchiolites était de 28 % en 2022 contre 24,1 % en 2023 (Tableau 1). La proportion d'hospitalisation après passage aux urgences pour bronchiolites était de 54 % en 2022 contre 42,7 % en 2023 (Tableau 1). Au vu des premières données

obtenues grâce au réseau OSCOUR, il semblerait donc que l'épidémie 2023-2024 soit moins intense que la précédente.

Tableau 1 : Proportion des actes SOS médecins, passages aux urgences et hospitalisations pour bronchiolite parmi les actes SOS médecins, passages aux urgences et hospitalisations toutes causes confondues chez les enfants de moins de 2 ans (épidémie 2023-2024) (Bulletins épidémiologiques Santé publique France)

Semaines	Actes SOS Médecins	Passages aux urgences (OSCOUR)	Hospitalisations après passages aux urgences (OSCOUR)	Evolution par rapport à la semaine précédente
39	4 %	7 %	15 %	
40	5.2 %	7.9 %	17.7 %	
41	6.0 %	8.7 %	19,1 %	
42	6.4 %	10.6 %	23.7 %	
43	6.9 %	13 %	27.6 %	
44	9.2 %	16 %	33.1 %	
45	7.3 %	15.8 %	31.8 %	
46	10.1 %	18.6 %	34.7 %	
47	11.8 %	23.1 %	43.7 %	
48	11.8 %	24.1 %	44.9 %	
49	10.9 %	22.9 %	42.7 %	
50	9.4 %	20.2 %	40.3 %	
51	7.4 %	17.7 %	35.7 %	
52	7.1 %	15 %	33.2 %	
1	5.6 %	12.5 %	26.9 %	
2	3.9 %	8.8 %	18.6 %	
3	4.1 %	7.6 %	15.5 %	
4	4.4 %	7.9 %	16.2 %	
5	4.4 %	7.7 %	17.1 %	
6	4.1 %	7.1 %	14.6 %	
7	4 %	7.5 %	15.2 %	

3. Epidémiologie de la bronchiolite du nourrisson à l'international

La bronchiolite à VRS survient dans le monde entier avec des variations épidémiques qui diffèrent d'un pays à l'autre. Dans les pays tempérés comme en Europe et en Amérique du Nord, l'épidémie survient pendant la saison froide, avec un pic épidémique au milieu de l'hiver. Dans les pays tropicaux, les pics épidémiques surviennent en été, c'est-à-dire les mois les plus froids et humides. En France, le VRS circule toute l'année, mais à un niveau très faible pendant la saison chaude (16).

Aux États-Unis, le VRS représente le principal motif d'hospitalisation des nourrissons de moins de 12 mois, avec un taux d'hospitalisation moyen 16 fois supérieur à celui de la grippe. Environ 75 % des nourrissons admis à l'hôpital pour une infection au VRS sont nés à terme et en bonne santé. Chaque année, environ 590 000 nourrissons de moins d'un an sont affectés par une infection au VRS aux États-Unis (17).

En 2019, 33 millions de cas d'infections des voies respiratoires inférieures ont été enregistrés à l'échelle mondiale, entraînant plus de trois millions d'hospitalisations. Ces infections ont malheureusement entraîné le décès estimé de 26 300 enfants de moins de cinq ans à l'hôpital. Par ailleurs, le coût mondial des dépenses médicales liées aux infections par le VRS chez les nourrissons, incluant les hospitalisations, les consultations, traitements, au cours de l'année 2017 serait estimé à 4,82 milliards d'euros, dont 65 % dans les pays en développement et 55 % des coûts représentés par l'hospitalisation (18).

C. Rappels sur l'appareil respiratoire

1. Rappels anatomiques des voies respiratoires supérieures

Le système respiratoire commence au niveau de la bouche et des fosses nasales, se poursuit avec le pharynx puis le larynx (voies aériennes supérieures), et continue avec la trachée, puis les bronches, bronchioles et se termine avec les poumons (voies aériennes inférieures) (Figure 4).

Les fosses nasales sont constituées de 2 cavités distinctes, séparées par la cloison nasale faite d'os et de cartilage. Elles sont au-dessus de la cavité buccale. Les narines situées à l'avant sont les orifices qui débouchent sur l'extérieur, et les choanes sont les orifices qui débouchent vers le nasopharynx (19).

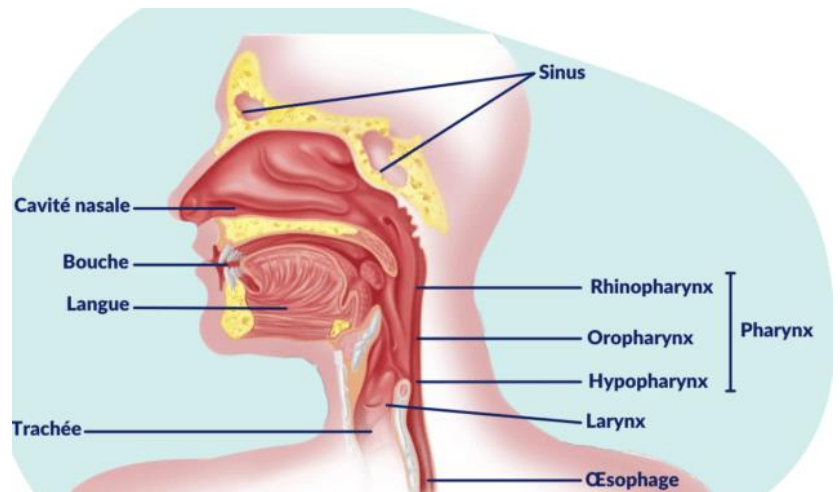


Figure 4 : Schéma des voies aériennes supérieures (20)

Le rôle de la cavité nasale est essentiellement d'humidifier et de réchauffer l'air. Sa deuxième fonction est la filtration et l'élimination des particules en suspension dans l'air qui ne doivent pas atteindre les voies respiratoires inférieures. Les fosses nasales sont tapissées d'un épithélium cilié pseudostratifié avec des cils vibratiles qui font des mouvements en direction de l'extérieur pour évacuer les corps étrangers. On retrouve aussi des glandes séro-muqueuses qui produisent du mucus. Les cils et le mucus piègent ainsi les petites impuretés inhalées (21).

L'air passe ensuite au niveau du naso-pharynx, la partie supérieure du pharynx. Le pharynx est un conduit musculomembraneux qui s'étend de la base du crâne vers l'œsophage. Il est situé derrière les cavités nasales et buccales et est composé de 3 parties : le nasopharynx, l'oropharynx, puis enfin, le laryngopharynx. Le nasopharynx est la partie supérieure du pharynx, il ne sert qu'à faire passer l'air depuis les fosses nasales vers la trachée. Il est situé derrière les choanes et est relié aux tympans par les trompes d'Eustache (22). On retrouve également les amygdales pharyngées au niveau de cette zone. L'oropharynx est situé à l'arrière de la cavité buccale, la nourriture ingérée passe par cette zone, tout comme l'air. On y retrouve les amygdales palatines. Le laryngopharynx, aussi appelé hypopharynx est la partie basse du pharynx. Il s'étend de l'os hyoïde jusqu'à l'œsophage, c'est à cet endroit que se déroule la déglutition (23).

Le larynx est situé à la face antérieure du cou. Il a plusieurs fonctions : il ferme les voies aériennes inférieures au moment de la déglutition et les protège ainsi de l'inhalation

d'aliments, il contient les cordes vocales responsables de la parole, il est par ailleurs indispensable pour la toux (23). Le larynx a une structure cartilagineuse, il s'étend de la base de la langue jusqu'à la trachée. L'épiglotte est une fine valve qui peut se fermer ou s'ouvrir afin de faire passer l'air ou le bol alimentaire. Pendant la déglutition elle bloque l'entrée du larynx. Lors de l'inspiration et de l'expiration, elle est tendue vers le haut pour permettre le passage de l'air.

2. Rappels anatomiques des voies respiratoires inférieures

Les voies aériennes inférieures et supérieures regroupent les cavités qui permettent le passage de l'air jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Les voies aériennes inférieures regroupent la trachée, les bronches, les bronchioles et les alvéoles pulmonaires (Figure 5) (24).

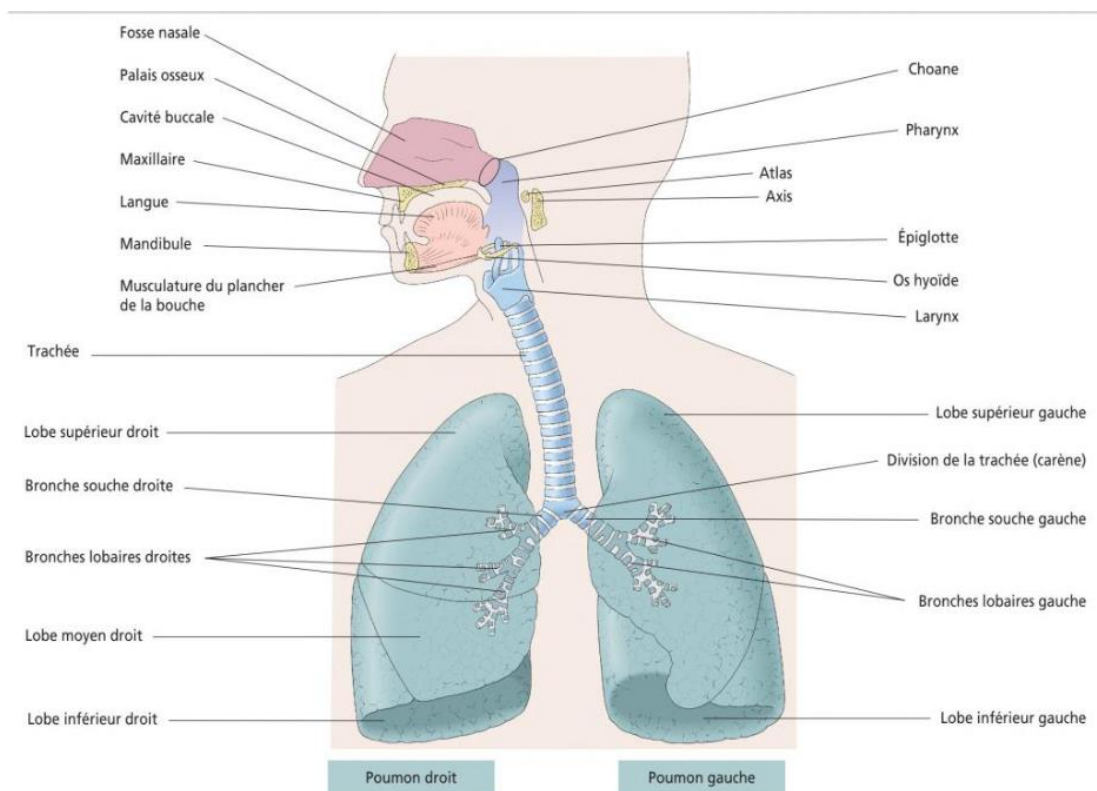


Figure 5 : Schéma général des voies respiratoires (25)

Les sacs alvéolaires sont la zone respiratoire responsable des échanges gazeux. Le mécanisme respiratoire permet d'approvisionner les organes en oxygène, retrouvé dans l'air que l'on respire. Cet apport en oxygène est couplé à l'élimination du dioxyde de carbone (24). La respiration permet également le maintien des paramètres sanguins tels que le pH à un niveau normal.

Au moment de l'inspiration, le diaphragme se contracte, la coupole diaphragmatique s'abaisse et attire ainsi les poumons vers le bas. Simultanément, les muscles intercostaux, se contractent et élargissent ainsi la cage thoracique vers l'avant. La pression dans les alvéoles pulmonaires diminue, cette différence de pression permet d'aspirer l'air extérieur vers l'intérieur des poumons. Chez l'adulte, on parle de « respiration thoracique », car l'inspiration se fait par élévation de la cage thoracique. Chez les nourrissons et jeunes enfants, on parle de « respiration abdominale », car l'inspiration se fait par abaissement du diaphragme avec distension de l'abdomen. A l'inverse, lors de l'expiration, les muscles intercostaux et le diaphragme se relâchent, la coupole diaphragmatique s'élève et l'air pauvre en oxygène, mais riche en dioxyde de carbone est rejeté vers l'extérieur (23).

Le larynx et les bronches sont reliés grâce à un conduit : la trachée. Il s'agit de la partie la plus large des voies respiratoires avec un diamètre d'environ 2 cm et une longueur d'environ 12 cm (26). Elle se divise ensuite en voies respiratoires plus petites appelées bronches (27). La trachée est composée de 16 à 20 anneaux cartilagineux en forme de fer-à-cheval, reliés entre eux par un ligament et se terminant au niveau de la carène : l'extrémité inférieure de la trachée. Elle est positionnée en avant de l'œsophage. Chez le nourrisson, la trachée est plus « molle », les anneaux cartilagineux sont moins rigides que chez l'adulte (28), à la naissance elle ne mesure que 3 cm de longueur et 5 mm de diamètre.

La division de la trachée donne naissance aux bronches principales appelées bronches extra-pulmonaires ou encore bronches souches, elles sont au nombre de 2 : une à gauche et une à droite. La bronche droite est plus courte et large, la bronche gauche, à l'inverse est plus longue et fine. Chacune des 2 bronches s'enfonce ensuite dans les poumons au niveau d'une zone appelée « hile ». Les bronches se ramifient ensuite en bronches lobaires ou secondaires (2^{ème} génération), en bronches segmentaires ou tertiaires (3^{ème} génération) et en sous-segmentaires (4^{ème} génération) et ainsi de suite. A partir de la 8^{ème} génération, on parle de bronchioles, il s'agit de conduits de moins de 1 mm de diamètre. Les bronchioles se divisent ensuite en bronchioles terminales. L'ensemble de ces subdivisions s'appelle « arbre bronchique » car les voies respiratoires ressemblent à un arbre inversé (27).

Les poumons, au nombre de 2, sont situés de chaque côtés du médiastin dans la cage thoracique. Les poumons reposent sur le diaphragme, qui sépare le thorax de la cavité abdominale. Le hile pulmonaire correspond à la face pulmonaire orientée vers le cœur. Le

diaphragme est le muscle responsable de la respiration. Lors de l'inspiration, la base du poumon s'abaisse de 3 à 4 cm. Les poumons sont des organes mous et spongieux pour faciliter la respiration. Chaque poumon est divisé en sections ou lobes : 3 pour le poumon droit (lobes supérieur, moyen et inférieur) et 2 pour le poumon gauche (lobes supérieur et inférieur). Les lobes pulmonaires sont ensuite divisés en segments, 10 à droite et 9 à gauche (23). Le poumon gauche est plus petit car il partage l'espace de la cage thoracique avec le cœur (29).

Les alvéoles pulmonaires sont des petits sacs tapissés par des capillaires, situés à l'extrémité de chaque bronchiole et disposés en grappes. Il y a plusieurs millions d'alvéoles pulmonaires par poumon, couvrant ainsi une surface de plus de 100 m² (27). C'est à ce niveau qu'ont lieu les échanges gazeux avec le sang, appelés l'hémostase. On retrouve 2 types de cellules dans l'épithélium alvéolaire : les pneumocytes de type I qui permettent les échanges gazeux et les pneumocytes de type II qui synthétisent le surfactant. Le surfactant, composé de phospholipides permet de réduire la tension de surface, en effet il évite que les alvéoles ne s'affaissent du fait des oscillations de pression dues à la respiration. Chez les nouveau-nés prématurés, il existe un déficit en surfactant pouvant entraîner des dysfonctionnements pulmonaires graves (23).

La plèvre est une membrane qui tapisse les poumons appelée plèvre viscérale et l'intérieur de la paroi thoracique appelée plèvre pariétale (29). Elle permet le mouvement des poumons au moment de la respiration. Une petite quantité de liquide lubrifiant sépare les deux couches de plèvres permettant ainsi de garder les tissus humides et de permettre aux poumons de respirer sans frottements. On appelle cet espace la cavité pleurale (30).

3. Rappels histologiques des voies respiratoires inférieures

a) La trachée et les bronches souches

La structure histologique de la trachée et des 2 bronches principales est la même. La trachée a la forme d'un cylindre maintenu par des anneaux incomplets, en forme de U (31). Les parties antérieures et latérales sont composées de cartilage hyalin, la partie postérieure est ouverte avec une bande de tissus fibromusculaire. La paroi est constituée de 4 couches :

la muqueuse, la sous-muqueuse, une sous muqueuse fibrocartilagineuse et l'adventice (Figure 6).

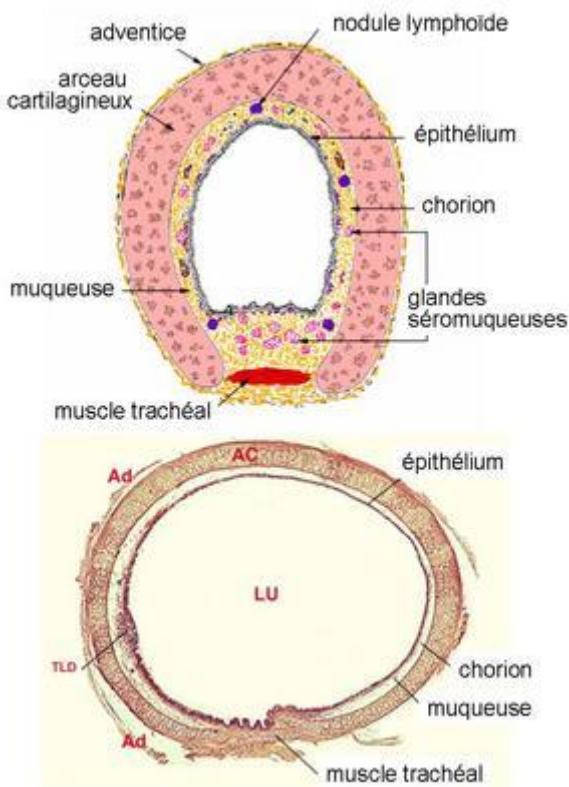


Figure 6 : Schéma d'une coupe de trachée (34)

On retrouve ensuite le chorion, constitué de tissu conjonctif, de vaisseaux sanguins, de fibroblastes et de lymphocytes. Il s'agit de la couche la plus profonde de la muqueuse.

La sous-muqueuse apparaît ensuite, elle contient de nombreuses glandes séromuqueuses. Ces glandes participent, tout comme les cellules ciliées à la production du mucus qui sera déversé dans la lumière trachéale.

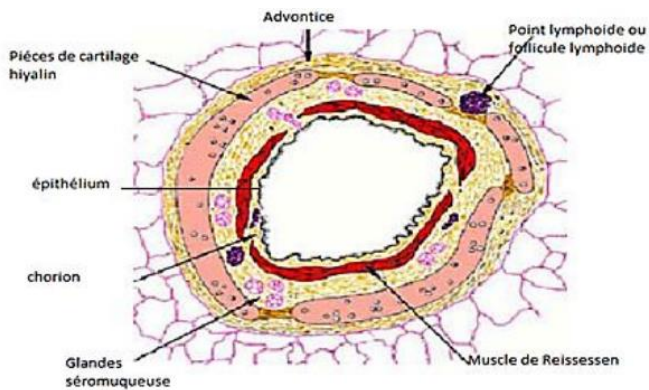
Après la sous-muqueuse, on retrouve une sous-muqueuse « fibrocartilagineuse ». Cette partie renferme les anneaux de cartilage hyalin en forme de fer-à-cheval. Les parties postérieures sont réunies par un muscle lisse et par des fibres de collagène élastiques appelées le ligament trachéal. Lorsque le muscle trachéal est contracté, lors de la toux par exemple, les anneaux se ferment et le diamètre de la trachée est diminué.

L'adventice est une couche constituée de tissu conjonctivo-adipeux (34), qui entoure la trachée, dans laquelle sont logés les nerfs, les artères et les veines (32).

La structure histologique des bronches souches est similaire à celle de la trachée, quelques différences sont remarquables. Le calibre est réduit, les cellules caliciformes sont de moins en moins nombreuses. L'anneau de cartilage n'est plus en forme de U ou de fer à cheval, il est complet et la muqueuse est dépourvue de glandes.

b) Les bronches intra-pulmonaires

Les bronches intra-pulmonaires ont une structure légèrement différente. La muqueuse est également constituée d'un épithélium pseudostratifié cilié avec des cellules caliciformes et des cellules basales. L'épithélium repose sur un chorion, constitué de tissu conjonctif et de nombreux lymphocytes (Figure 7) (35). On retrouve ensuite de nombreuses fibres musculaires lisses formant le muscle de Reissessen. Ces fibres musculaires sont



disposées en spirale et permettent la contraction et l'expiration des bronches pendant la respiration. La sous-muqueuse renferme des glandes, séreuses pour la plupart. Les pièces de cartilage ont un contour irrégulier, appelées îlots cartilagineux (34).

Figure 7 : Schéma d'une coupe de bronche (32)

c) Les bronchioles

Le passage des bronches intra-pulmonaires aux bronchioles se définit par l'absence de cartilage. L'épithélium de la muqueuse des bronchioles ne contient pas de cellules caliciformes et très peu de cellules ciliées. On retrouve des cellules appelées les cellules de Clara. Ces cellules sont présentes uniquement au niveau des bronchioles, elles jouent un rôle de détoxification lié aux nombreuses oxydases qu'elles contiennent, elles ont aussi un rôle de surfactant bronchiolaire (36). Le chorion est mince et riche en fibres élastiques, il est dépourvu de glandes. Au fur et à mesure qu'on descend dans l'arbre bronchique, l'épaisseur du muscle de Reissessen diminue.

4. Les mécanismes de défense des voies respiratoires

Chez l'adulte, 20 000 litres d'air sont expirés en moyenne toutes les 24 heures. Cet air contient des particules et des gaz possiblement nocifs : moisissures, poussières, bactéries, virus peuvent alors pénétrer dans les voies respiratoires et les poumons (37). Pour se protéger et se nettoyer, le corps déploie plusieurs mécanismes de défense efficaces :

- Des barrières mécaniques telles que le nez et le larynx, ainsi que le réflexe de toux qui permet d'évacuer les substances étrangères vers la bouche
- L'épithélium respiratoire, qui recouvre presque toutes les voies respiratoires, éliminant ainsi les particules étrangères vers l'extérieur. Il est composé de cils qui peuvent se contracter plus de 1000 fois par minute faisant ainsi déplacer le mucus vers le haut.
- La sécrétion de substances antimicrobiennes comme des peptides (les α et β défensines) ou bien des protéines antimicrobiennes (les lysozymes et la lactoferrine). Les peptides viennent se fixer sur les parois microbiennes puis déstabilisent les enveloppes permettant ainsi la destruction des microorganismes. Le lysozyme, lui, provoque une lyse des bactéries à Gram négatif, la lactoferrine agit en freinant la croissance de certaines bactéries, elle a également des propriétés antivirales (38).
- La présence de tissu lymphatique dans la muqueuse bronchique.
- Les macrophages alvéolaires : ils jouent un rôle important dans l'élimination des microbes et des particules environnementales inhalées. Les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) des microorganismes se lient aux récepteurs des macrophages alvéolaires. Ces derniers sont ainsi activés, ce qui déclenche alors la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

5. Particularités physiologiques et anatomiques chez le nourrisson

Jusqu'à l'âge de 12 ans, l'appareil respiratoire subit des modifications. Chez l'enfant, le diamètre des voies respiratoires est réduit par rapport à l'adulte, et donc, en cas de réaction inflammatoire ou de surproduction de mucus, les voies s'obstruent plus facilement. De plus, chez le nourrisson, on retrouve plus de cellules à mucus, favorisant ainsi l'hypersécrétion, l'encombrement et l'obstruction. Les poumons sont immatures, avec une surface air-alvéoles de 3 m², contre 70 chez l'adulte, les détresses respiratoires seront donc plus rapides. Les

muscles intercostaux sont encore faibles chez le nourrisson ; donc le diaphragme est le principal muscle intervenant dans la respiration, qui est principalement abdominale (39).

Jusqu'à l'âge de 3 mois, la respiration est majoritairement nasale. En effet, les voies respiratoires supérieures subissent des changements pendant la croissance. Avant l'âge de deux ans, la langue occupe les 2/3 de la cavité buccale, tandis que le développement du maxillaire inférieur est limité. De plus, le larynx est en position haute et l'épiglotte est située au niveau de la première vertèbre cervicale avant l'âge de quatre mois. Ces facteurs expliquent pourquoi la respiration est principalement nasale pendant les premiers mois, car pendant l'inspiration, l'épiglotte touche la partie arrière du palais (40). Il est alors crucial d'éviter toute obstruction nasale par des sécrétions, car cela pourrait augmenter le travail respiratoire et conduire plus rapidement à une insuffisance respiratoire. A l'âge de 6 mois, l'épiglotte se situe au niveau de la 3^{ème} vertèbre cervicale et ne chevauche donc plus le voile du palais permettant ainsi une respiration buccale (41).

La ventilation alvéolaire est 2 fois plus élevée chez le nourrisson, car les besoins métaboliques sont plus importants. Cette augmentation de la ventilation alvéolaire se fait aux dépens de la fréquence respiratoire qui est alors plus élevée que chez les enfants ou les adultes (41). La fréquence respiratoire (FR) chez les nourrissons varie de 30 à 40 respirations par minute contre 12 à 20 chez les enfants de plus de 12 ans (39). L'augmentation des besoins métaboliques explique donc la rapidité de la désaturation en oxygène en cas d'apnée.

Enfin, en raison de leur système immunitaire encore immature, les nourrissons sont plus vulnérables aux infections respiratoires. La fréquence et la gravité des infections respiratoires telles que la bronchiolite à VRS sont alors plus élevées.

D. Le VRS

1. Critères de classification du VRS

a) La classification de l'ICTV

Il existe 2 classifications pour classer les virus : la classification de l'ICTV et la classification de Baltimore.

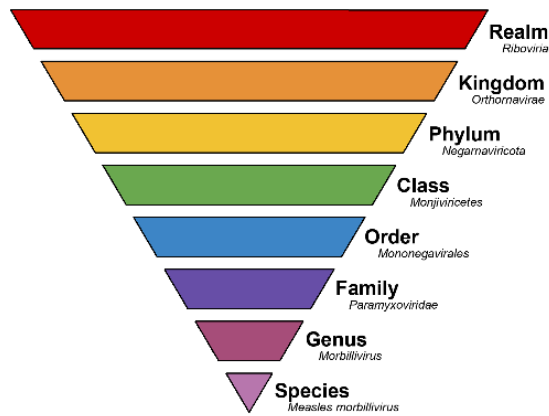


Figure 8 : Classification taxonomique (42)

La classification de l'ICTV ou International Committee on Taxonomy Virus (comité international de taxonomie des virus) répartit les virus selon leur Ordre (-*virales*), Famille (-*viridae*), Sous famille (-*virinae*), genre (-*virus*) et espèce, c'est ce qu'on appelle la taxonomie (Figure 8). La taxonomie est une discipline décrite par Carl Linnaeus au XVIIème siècle, qui consiste à classer et nommer des espèces (virus, bactéries, plantes, animaux) (42). Les virus sont classés en groupes appelés taxons selon des caractères externes ou phénotypiques : composition du génome, structure de la capsid, type d'hôtes, ou bien la pathogénicité sont des exemples de caractéristiques utilisées pour classer le virus (42).

Le comité international de taxonomie est composé de 180 membres, il a pour rôle d'examiner et d'approuver les différentes propositions taxonomiques, il tient à jour la liste des taxons.

Selon la classification de l'ICTV, le VRS ou *Orthopneumovirus human* appartient au règne des *Orthornavirae*, à l'embranchement des *Negarnaviricota*, au sous-embranchement *Haploviricotina*, à la classe *Monjiviricetes*, à l'ordre *Mononegavirales*, à la famille *Paramyxoviridae* et au genre *Orthopneumovirus* (43). Cette famille de virus possède un matériel génétique composé d'ARN. On retrouve 3 genres de virus dans cette famille : le genre des *Paramyxovirus* qui regroupe le virus des oreillons et le Para influenza virus ; le genre *Morbillivirus* avec le virus de la rougeole et le genre *Pneumovirus* qui comprend le VRS. Les *Pneumovirus* ont un réservoir strictement humain.

b) La classification de Baltimore

Les virus sont aussi classés selon la classification de Baltimore inventée par David Baltimore en 1971. Il a publié un article intitulé « Expression of animal virus genomes » (44). Cette classification se base sur le type d'acide nucléique des virus (ADN ou ARN), le nombre de brins, son sens de polarité et la présence ou pas d'une polymérase. Les différents groupes sont nommés par des chiffres romains (Figure 9) :

- I : les virus à ADN double brin
- II : les virus à ADN simple brin à polarité positive
- III : les virus à ARN double brin
- IV : les virus à ARN simple brin à sens positif
- V : les virus à ARN simple brin à sens négatif
- VI : les virus à ARN simple brin qui se répliquent en ADN via une Transcriptase inverse
- VII : les virus à ADN double brin, se répliquent via une étape intermédiaire en ARN grâce à une Transcriptase inverse.

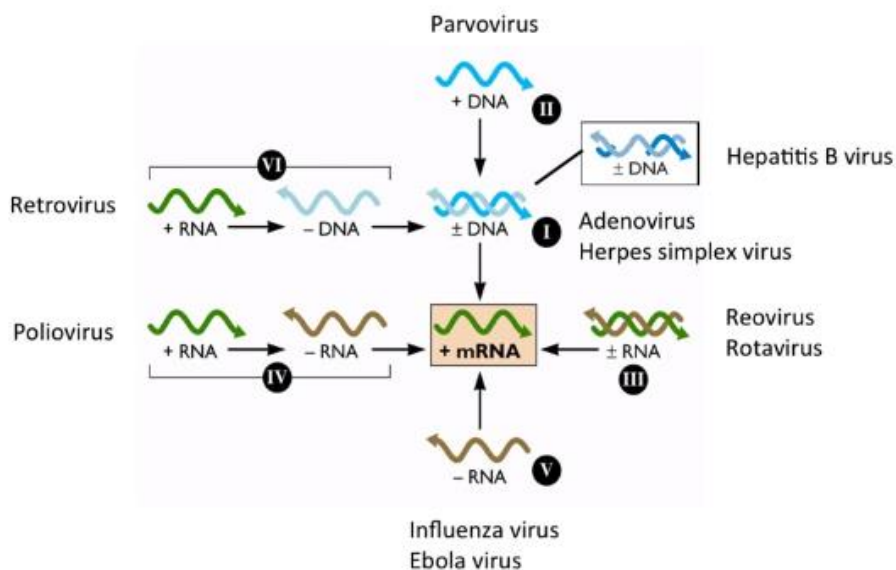


Figure 9 : Les 7 classes de Baltimore (45)

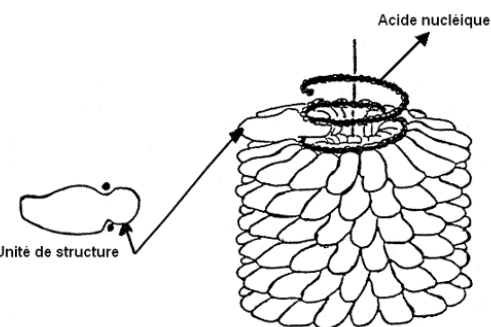
Selon la classification de Baltimore, le VRS est classé dans la catégorie V. Il s'agit d'un virus à ARN, simple brin, négatif, c'est-à-dire complémentaire de l'ARN messager. Les virus à ARN sens négatif possèdent un génome qui doit d'abord synthétiser un antigénome de sens

positif pour permettre la production des protéines virales, qui sera ensuite utilisé pour produire un ARN de sens négatif (46).

2. Structure des virus

Les virus sont des micro-organismes infectieux microscopiques qui nécessitent une cellule vivante appelée cellule hôte pour se reproduire (47). Ils ne sont pas nécessairement pathogènes, il est possible d'être infecté sans être malade. La taille des virus varie de 10 à 400 nm de diamètre, soit jusqu'à 100 fois plus petit que les bactéries. Les virus sont composés d'un acide nucléique (ARN ou ADN) entouré d'une enveloppe protéique ou capsid codée par le virus (48). Cette capsid a pour rôle la protection du génome.

La particule virale complète est appelée « virion », son rôle principal est de délivrer le génome dans la cellule hôte pour que le génome puisse ensuite être exprimé par la cellule hôte. On appelle nucléocapsid ou core la structure qui associe la capsid et le génome (49).



La capsid peut avoir différentes formes. Elle peut être tubulaire ou hélicoïdale. La forme hélicoïdale (Figure 10) ressemble à un bâtonnet cylindrique creux avec une molécule d'ARN ou d'ADN enroulée en hélice. Cette capsid est formée d'unités protéiques qui s'accrochent le long de l'acide nucléique, on peut parler de « manchon ». Ce manchon pourra être rigide ou souple (50).

Figure 10 : Forme hélicoïdale (51)

Il y a aussi des capsides à symétrie icosaédrique (Figure 11) comme l'herpès virus. Les protéines de capsides s'agencent de manière à former une boîte à 20 faces autour de l'acide nucléique.

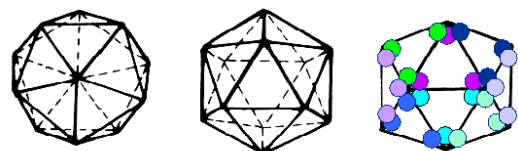


Figure 11 : Forme icosaédrique (51)

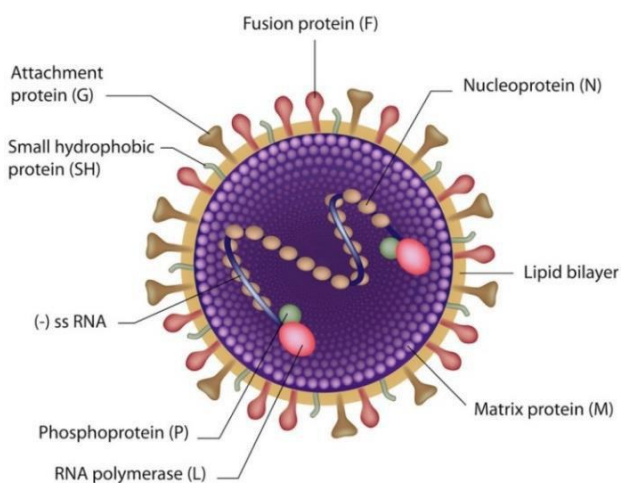
L'enveloppe virale correspond à l'élément le plus externe du virus. Tous les virus ne sont pas enveloppés, certains sont nus. Les virus nus sont donc uniquement composés de protéines et d'acides nucléiques (52).

Les virus enveloppés sont constitués d'une bicouche lipidique et de glycoprotéines virales sous forme de spicules. Ces protéines virales participent à la reconnaissance et à la fixation de la cellule cible (50).

3. Découverte du VRS

Le VRS a été découvert pour la première fois chez un chimpanzé en 1956, puis isolé en 1957 par Chanock chez un enfant atteint de pneumopathie. En France, il est décrit pour la première fois par Breton en 1961, au cours d'une épidémie d'infections respiratoires chez des prématurés (53).

4. Morphologie du VRS



Le génome du VRS est composé d'un brin unique d'ARN à sens négatif. Il mesure de 100 à 350 nm de diamètre (Figure 12). Sa structure est hélicoïdale. Il est formé d'une enveloppe lipidique avec des glycoprotéines de surface et une matrice. L'enveloppe virale du VRS dérive de la membrane cytoplasmique par bourgeonnement (54), c'est-à-dire le détachement de la membrane virale de celle de la cellule hôte.

Figure 12: Structure du VRS (55)

On trouve 2 sérotypes de VRS : le sous-type A (le plus fréquent en France) et le sous-type B, définis selon la variabilité de la glycoprotéine G.

Le virion du VRS est composé de 9 protéines structurales. On retrouve tout d'abord les protéines de surface : la glycoprotéine G qui est responsable de l'attachement du virus à la cellule hôte et la glycoprotéine F, aussi appelée protéine de fusion qui permet la fusion de membranes lors de la pénétration virale (56). Il y a aussi la protéine SH qui augmente la perméabilité membranaire. Sa fonction n'est pas totalement définie mais il semblerait qu'elle joue un rôle dans l'apoptose et le bourgeonnement (57).

Viennent ensuite les protéines de matrice : la protéine M joue un rôle dans l'assemblage des particules virales et au moment du bourgeonnement (57). M2-1 joue un rôle lors de la transcription et M2-2 régule la formation d'ARN (57).

Et enfin, on retrouve les protéines de nucléocapside : la protéine N participe à la formation de la nucléocapside en lui donnant sa forme hélicoïdale. On trouve également la protéine L, qui s'associe aux protéines P et M2 pour former la polymérase virale permettant la formation de l'ARNm et la réplication de l'ARN. La protéine P est un cofacteur de la polymérase (57).

Le VRS possède également 2 protéines non structurales : NS1 et NS2 qui sont impliquées dans l'immunité innée. Elles interviendraient dans la perturbation de la réponse immunitaire (57).

5. Cycle de multiplication du VRS

Les étapes de la multiplication virale sont les mêmes (Figure 13), peu importe le virus : liaison/attachement à la cellule hôte, pénétration dans la cellule, décapsidation, réplication des composants viraux, encapsidation et libération des nouveaux virions. La durée du cycle peut varier d'un virus à l'autre en fonction de la taille de son génome et de la complexité de son cycle (58).

L'attachement correspond à la première étape : grâce aux glycoprotéines de surface présentes sur l'enveloppe du virus et plus particulièrement à la glycoprotéine G, il va y avoir une interaction entre le virus et la cellule hôte. Les cellules hôtes du VRS sont les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire (57).

Puis vient l'étape de pénétration, celle-ci se fait par fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule cible. La glycoprotéine F joue un rôle dans cette étape. Après attachement, les lipides se réarrangent et un pore se forme. La nucléocapside peut alors pénétrer dans le cytoplasme où une polymérase virale va commencer la transcription de l'ARN (50).

La décapsidation correspond à la 3^{ème} étape : elle permet la destruction de la capsid pour ainsi libérer le matériel génétique.

Commencent ensuite la réplication des acides nucléiques et la synthèse des protéines virales. La cellule va produire des copies du génome viral ainsi que des protéines. L'ARN viral est de polarité négative, il doit donc d'abord être copié en ARN de sens positif pour permettre la production des protéines virales. Une ARN polymérase ARN dépendante est donc également transportée, avec le génome. L'ARN de polarité positive synthétisé est à son tour répliqué en ARN génomique. Les différents ARNm sont également traduits en protéines virales (57).

L'encapsidation est l'étape où le génome et les protéines de la capsidie sont assemblés pour former la nucléocapside. La protéine N intervient au cours de cette étape.

Les nouveaux virus sont ensuite libérés par bourgeonnement, avec formation de leur enveloppe.

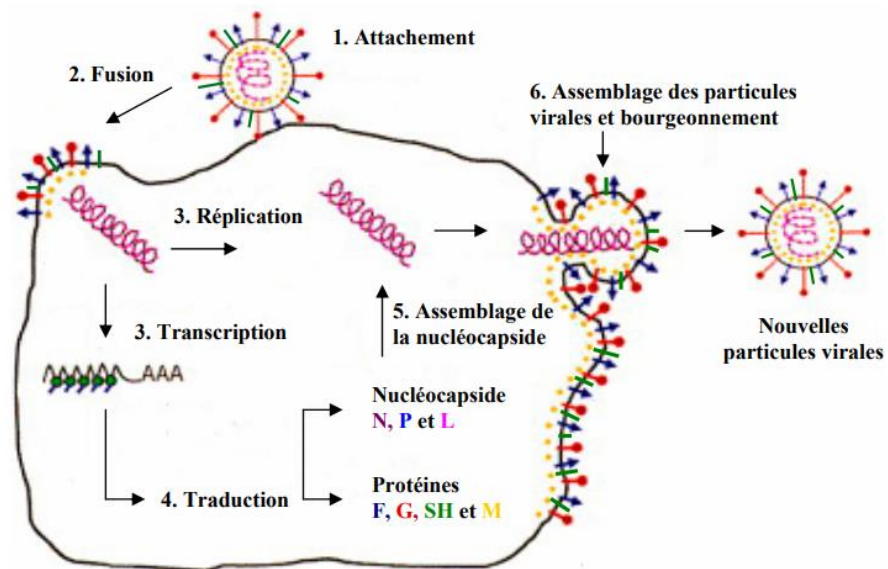


Figure 13 : Les étapes du cycle de multiplication virale (59)

6. Mode de transmission

L'infection est très contagieuse et peut être transmise de plusieurs manières. Elle peut se transmettre de manière aérienne, par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflügge. Ce sont des gouttelettes de sécrétions respiratoires chargées en agent pathogène chez un patient infecté. Elles sont générées par la toux, la parole ou les éternuements. Le VRS peut

également être transmis par contact indirect via des mains ou des objets contaminés par les sécrétions des voies aériennes supérieures (4). Le VRS peut survivre 30 minutes sur la peau et 6 à 7 heures sur les objets (60).

Il a été montré que le VRS était sensible à divers agents désinfectants tels que l'hypochlorite de sodium ou eau de javel, l'éthanol à 70 ° et le glutaraldéhyde. Il est sensible à une chaleur de plus de 55°C pendant au moins 5 minutes (61).

La transmission du VRS chez le nourrisson se fait souvent via les parents ou l'entourage qui peuvent être porteurs sans le savoir. En effet, le VRS chez l'adulte en bonne santé se manifestera comme un rhume classique avec des symptômes légers : encombrement, écoulement nasal, irritation de la gorge et légère fièvre. En revanche, l'infection peut être plus grave chez les personnes âgées, immunodéprimées ou les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive.

Pour l'immunisation de la bronchiolite chez l'adulte, 2 vaccins ont obtenu une AMM européenne, il s'agit de l'Arexvy® et l'Abrysvo®. L'Abrysvo® est remboursé depuis septembre 2024 chez la femme enceinte. La vaccination doit être réalisée entre 32 et 36 semaines d'aménorrhées et entre septembre 2024 et janvier 2025. L'objectif de ce vaccin est de protéger le nourrisson dès la naissance, il assure une protection les 3 premiers mois du bébé, puis cette protection diminue jusqu'à 6 mois de vie. Pour que ce vaccin soit efficace chez le nouveau-né, il doit être réalisé au moins 14 jours avant la naissance. A l'heure actuelle, aucune étude n'a comparé la vaccination de la femme enceinte avec l'Abrysvo® avec le Beyfortus®. Quant à l'Arexvy®, il est destiné aux plus de 60 ans, mais n'est pas encore remboursé. (62)

E. Physiopathologie

1. Manifestations cliniques

La durée d'incubation du VRS est de 2 à 8 jours avant d'atteindre les cellules ciliées de l'arbre respiratoire. L'infection commence par atteindre les voies respiratoires hautes : à savoir le nez et le pharynx, les sinus et parfois l'oreille moyenne, puis gagne le tractus respiratoire inférieur (63). La bronchiolite se manifestera donc dans un premier temps par

une atteinte des voies aériennes supérieures : écoulement nasal et congestion nasale, toux sèche et éventuellement fièvre sont les premiers signes qui peuvent alerter les parents. Parfois, l'infection reste au niveau des voies aériennes supérieures, sans descendre dans la partie basse : on parle alors d'une simple rhinopharyngite, elle peut durer plusieurs semaines (64).

L'infection peut ensuite progresser et atteindre les voies aériennes inférieures ; provoquant une dyspnée et une toux plus intense. Parmi les nourrissons infectés par le VRS, 40 % vont avoir une atteinte des voies aériennes inférieures, et 10 à 20 % vont présenter une bronchiolite avec difficultés respiratoire (11). L'infection des voies aériennes basses inférieures se manifeste par une toux, des sécrétions plus abondantes, une dyspnée et une polypnée principalement expiratoire, suivies de l'apparition de signes de détresse respiratoire. Les signes d'obstruction respiratoire durent en général 8 à 10 jours (64). On observe un freinage expiratoire, le temps d'expiration est augmenté à cause de l'obstruction qui piège l'air. A l'auscultation pulmonaire il y aura des râles sibilants ou sifflements. Lorsque ces sifflements sont audibles à distance, on parle alors de wheezing. Cela témoigne de l'atteinte bronchiolaire (65). Le wheezing est un bruit aigu, de sifflement, qui résulte du passage de l'air dans des voies respiratoires rétrécies (66). Il peut aussi y avoir des râles crépitants, il s'agit d'un bruit entendu à la fin de l'inspiration, sec et fin, contrairement aux râles sous-crépitanants qui eux sont moins secs et audibles au moment de l'inspiration. Ils évoquent une atteinte alvéolaire (67). Une atteinte de l'état général de l'enfant peut également alerter les parents avec notamment une diminution des prises alimentaires et des vomissements, entraînant alors une déshydratation. Chez les jeunes nourrissons, des épisodes d'apnée peuvent d'abord apparaître puis surviennent les symptômes classiques de la bronchiolite (5).

2. Histopathologie et réponse immunitaire

La bronchiolite se caractérise par une obstruction des petites voies respiratoires, et notamment des bronchioles. Les petites voies aériennes se définissent par un diamètre inférieur à 2 millimètres (68). La réplication du virus se déroule de façon intense au niveau du rhinopharynx jusqu'aux voies aériennes inférieures et cible majoritairement l'épithélium respiratoire avec les cellules ciliées. L'organisme va alors se défendre, l'immunité innée va

être activée. Différents mécanismes vont intervenir comme une réaction inflammatoire, une destruction des cellules infectées et une production accrue de mucus.

La réaction inflammatoire va engendrer un œdème et un exsudat de mucus à l'origine de l'obstruction. En effet, dès les 30 premières minutes de contact avec le VRS, les battements des cils diminuent, ce qui entraîne l'accumulation de débris cellulaires et de mucus (69). Suite à l'invasion et à la réplication virale, les cellules ciliées sont alors détruites, ce qui entraîne une accumulation encore plus importante de mucus. Cette obstruction favorise alors une rétention d'air dans les alvéoles (5). La nécrose cellulaire provoque une abrasion de l'épithélium, qui nécessite un certain temps pour cicatriser, durée au cours de laquelle le nourrisson restera encombré en raison des mouvements ciliaires inefficaces. Les récepteurs de la sous-muqueuse seront par ailleurs plus vulnérables, une toux pourra alors persister plusieurs semaines. Les ulcérations formées dans la muqueuse provoquent un infiltrat péri bronchique mononucléé, indiquant la présence de lymphocytes (60).

Chez le nourrisson, les poumons sont immatures et l'interface air-alvéole est beaucoup plus petite que chez l'adulte, les détériorations respiratoires seront donc plus rapides.

3. Diagnostic

Le diagnostic de la bronchiolite à VRS repose principalement sur un examen clinique. La présence d'une bronchiolite ou pneumonie chez un nourrisson ou enfant de moins de 2 ans, pendant l'épidémie hivernale permettra de suspecter une bronchiolite à VRS (70). Un diagnostic virologique peut être réalisé si l'enfant est hospitalisé par exemple.

Le prélèvement sera réalisé par aspiration nasopharyngée, puis les antigènes viraux seront détectés grâce à des techniques immunologiques :

- La technique d'immunofluorescence directe (Figure 14) permet d'avoir un résultat en 1 heure. Des cellules provenant des sécrétions respiratoires sont placées sur une lame et mises en contact avec des anticorps anti-VRS marqués à la fluorescéine. Une lecture au microscope va permettre de traduire ou non la présence du VRS.

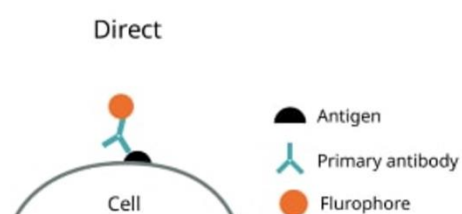


Figure 14 : Technique de l'immunofluorescence (71)

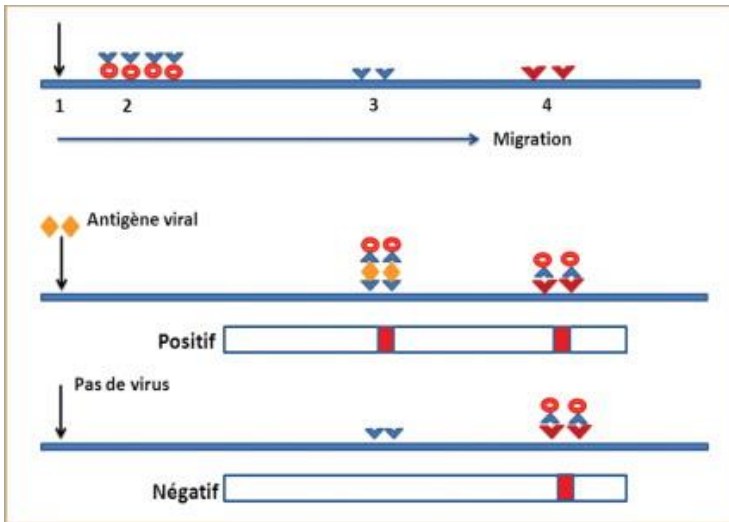


Figure 15 : Technique de l'immunochromatographie (72)

Légende de la figure 15 : dépôt de l'échantillon, 2 : Anticorps anti-VRS 3 : Anticorps de capture coloré, 4 : Anticorps de capture du contrôle

- L'immunochromatographie (Figure 15) est une technique qui consiste à détecter la présence d'antigènes viraux dans un échantillon, grâce à l'utilisation d'anticorps

spécifiques. Des bandelettes imprégnées d'anticorps spécifiques du virus recherché sont préparées avec un mélange enzymatique. L'échantillon respiratoire, obtenue par un prélèvement endo-nasale est mélangé avec un tampon de lyse pour détruire les cellules et libérer ainsi les antigènes viraux. Ce mélange est déposé à l'extrémité de la bandelette. Par capillarité, l'échantillon va migrer. Si l'antigène recherché est présent dans l'échantillon, il va se lier aux anticorps présents dans la bandelette. Un complexe antigène-anticorps va alors se former, puis migrer jusqu'à une zone de détection où se trouve un anticorps de capture. Une réaction chimique se produit et va permettre l'apparition d'une bande colorée (72).

Le prélèvement respiratoire peut être mis en culture, le virus se multiplie en donnant des syncytiums avec des inclusions enzymatiques (56) visibles au microscope.

La radiographie du thorax n'est pas recommandée de manière systématique, elle peut être réalisée en cas de forme grave ou alors à visée de diagnostic différentiel (8).

4. Diagnostics différentiels

Le premier diagnostic différentiel est celui de l'asthme du nourrisson. Les signes de l'asthme du nourrisson comprennent des difficultés respiratoires, une toux sèche, une respiration rapide et sifflante ainsi que des signes de lutte pour respirer tels que les battements des ailes du nez (73). On peut également observer des difficultés à s'alimenter, une fatigue inhabituelle ou une couleur bleue au niveau des lèvres. Ces symptômes sont donc similaires à ceux de la bronchiolite à VRS. En revanche, contrairement à la bronchiolite, l'asthme du nourrisson ne provoque pas de fièvre. Le diagnostic de l'asthme du nourrisson

est posé quand les épisodes se répètent (74). On considère qu'à partir du 3^{ème} épisode de bronchiolite, survenant avant 2 ans, il s'agit d'asthme du nourrisson (75). L'apparition de ces crises en-dehors des périodes épidémiques et la persistance de toux en dehors des épisodes aigus doivent aussi orienter le diagnostic vers l'asthme (76). L'asthme du nourrisson ne sera pas traité comme la bronchiolite à VRS. Des corticoïdes par voie inhalée tels que le fluticasone ou le budésonide seront utilisés en 1^{ère} intention. Un bêta-2 stimulant à longue durée d'action tels que le formotérol ou le salmétérol pourra être utilisé en 2^{ème} intention (75).

D'autres infections, pulmonaires ou non, peuvent engendrer des symptômes similaires à ceux de la bronchiolite. Ainsi, la présence d'une respiration sifflante et/ou d'une toux peut orienter vers d'autres pathologies telles que (6) :

- Pneumopathie : toux, dyspnées, tachypnées
- Coqueluche : se manifeste par une toux quinteuse
- Mucoviscidose
- Malformations pulmonaires
- Reflux gastro-œsophagiens
- Corps étranger intra-bronchique : sera résolu par fibroscopie
- Cardiopathie congénitale
- Anomalie vasculaire
- Insuffisance cardiaque

F. Conseils à l'officine et traitements

1. Moyens de prévention non médicamenteux

a) L'hygiène des mains

(1) Histoire de l'hygiène des mains

L'hygiène des mains constitue la mesure de prévention des infections de base, elle réduit la transmission des virus et des bactéries via les mains. La promotion de l'hygiène des mains joue un rôle essentiel dans tous les secteurs de santé.

Le lavage des mains est né au 19^{ème} siècle, en Hongrie avec le docteur Ignaz Semmelweis (1818-1865). Il s'agissait d'un obstétricien exerçant à l'hospice général de Vienne. Il estime que le fort taux de mortalité dans les hôpitaux est lié au manque d'hygiène, c'est le premier à ouvrir la pensée hygiéniste. Il réalise des travaux qui permettent de prouver le lien entre l'infection et l'hygiène. En effet, dans l'hospice où il exerce, les accouchements sont réalisés dans 2 zones différentes, l'une dirigée par le professeur Bartch et des sage-femmes, l'autre par le professeur Klin et des médecins. Il constate que les décès sont plus importants dans le secteur dirigé par les médecins, où les étudiants en médecine sont nombreux. Pour continuer ses observations il décide de permuter les médecins avec les sage-femmes et constate quelques semaines plus tard que les décès diminuent dans le secteur où exercent désormais les sages femmes. Semmelweis affirme alors que « ce sont les doigts des étudiants, souillés au cours des récentes dissections, qui vont porter les fatales particules cadavériques dans les organes génitaux des femmes enceintes et surtout au niveau du col utérin ». Les mains sont alors lavées avec une solution au chlorure de chaux et les décès diminuent (77).

La sensibilisation de la population à l'hygiène des mains se poursuit avec Pasteur et ses découvertes sur les microbes. Ses études permettent de prouver le lien entre hygiène et infection.

Le Docteur Pittet est un infectiologue et épidémiologiste Suisse né en 1957. Il est l'inventeur du gel hydroalcoolique, mis au point dans les années 90.

(2) Les étapes du lavage des mains

Santé publique France a publié plusieurs affiches sur le lavage des mains (Figure 16), notamment au moment de la crise COVID-19 mais également durant les épidémies de grippe.

Pour la bronchiolite, le lavage des mains est le même. Santé publique France (78) préconise donc un lavage des mains à l'eau et au savon pendant au moins 30 secondes. Il faut frotter : les paumes des mains, le dos des mains, les espaces entre les doigts, le dessus des doigts, les pouces et les ongles. Le séchage doit être réalisé à l'air libre ou avec une serviette propre. En l'absence d'eau et de savon, l'usage du gel hydroalcoolique est possible. Les différentes zones des mains à nettoyer seront les mêmes qu'avec de l'eau et du savon. Il faudra veiller à frotter

jusqu'à ce que les mains soient sèches. L'usage de l'eau et du savon reste préférable en cas de souillures au niveau des mains notamment (78).

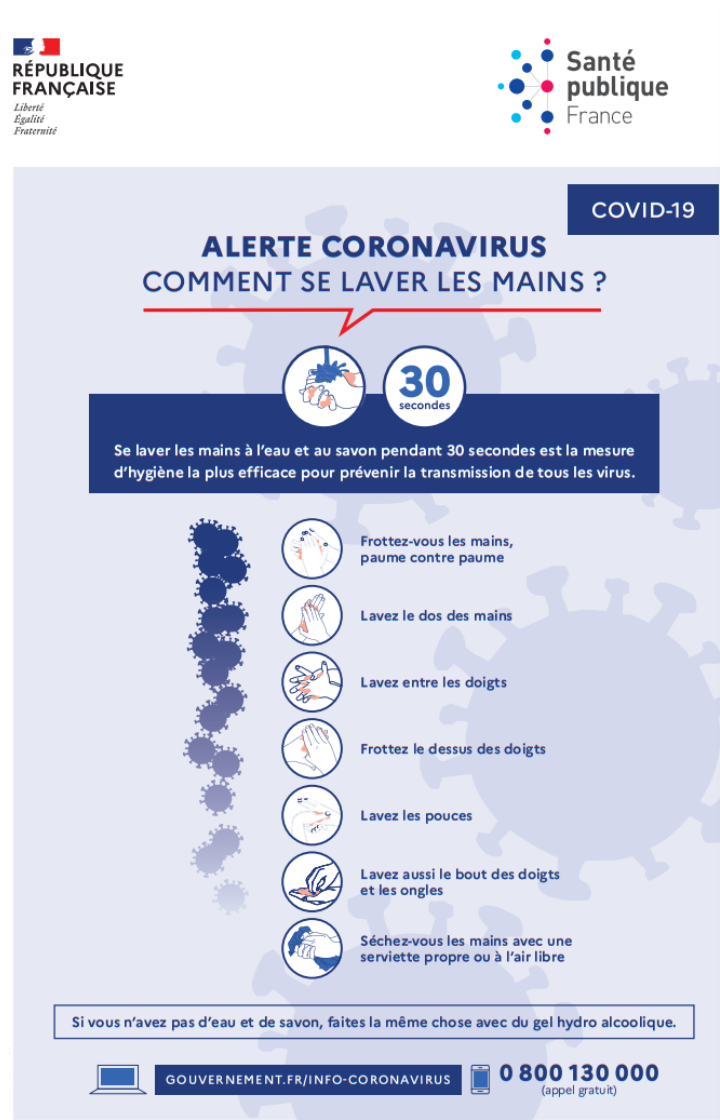


Figure 16 : Les étapes du lavage des mains (78)

b) Les mesures barrières

Plusieurs mesures barrières sont recommandées et peuvent limiter la transmission du virus. Il est important de limiter les visites de l'entourage les premiers mois ou premières semaines de vie, notamment en période hivernale. Rappeler à l'entourage de ne pas faire de bisous et d'éviter les passages de bras à bras. La transmission peut se faire de manière indirecte via les jouets ou peluches, d'où l'importance de les laver régulièrement. Les adultes

peuvent être porteurs du VRS également, celui-ci se manifestera par un simple rhume en général, mais il faut rappeler à l'entourage de porter un masque si c'est le cas. Jusqu'à au moins l'âge de 3 mois il est recommandé d'éviter les endroits très fréquentés : les supermarchés par exemple. L'entrée en crèche doit être évitée avant les 3 mois, il faut par ailleurs éviter de mettre l'enfant en collectivité en cas de symptômes d'infection virale. La chambre de l'enfant doit être aérée le plus souvent possible pour ainsi renouveler l'air (79).

2. Prise en charge de la bronchiolite en ville

a) Les conseils pour soulager l'enfant

Pour assurer le confort de l'enfant, il sera important d'éviter de l'exposer au tabagisme passif, qui va aggraver les symptômes. La position assise lorsqu'il est éveillé est à privilégier pour l'aider au mieux à respirer (80). Éviter la déshydratation est primordial. En effet la toux peut favoriser les vomissements et, associée à de la fièvre cela peut engendrer une déshydratation. Proposer à boire et manger en petite quantité à plusieurs reprises est le meilleur moyen de l'éviter. Si ce n'est pas suffisant, il est possible de donner en complément des sachets de réhydratation orale (SRO), qui permettent de contrebalancer les pertes hydriques. Ces sachets sont composés de glucides complexes ou glucose et de sodium. Ils se présentent comme des sachets de poudre, à diluer dans 200 ml d'eau et sont disponibles sans ordonnance. La solution finale peut être conservée 24h maximum et au réfrigérateur. La solution doit être administrée en petites quantités pour éviter les vomissements (81).

En cas de fièvre, il est recommandé de découvrir l'enfant pour évacuer la chaleur, et de garder la chambre à une température maximale de 19 °C. La fièvre est définie comme une température centrale de plus de 38 °C (82). Un antipyrétique pourra être proposé en cas de fièvre mal supportée (80). La surveillance de la température de manière régulière est primordiale : chez un nourrisson de moins de 3 mois, de la fièvre doit obligatoirement amener à consulter en urgence. Chez les nourrissons plus âgés, une fièvre mal supportée ou à plus de 40 °C doit également amener à consulter (83).

b) L'importance du lavage de nez

Le lavage de nez, appelé aussi désobstruction rhinopharyngée ou DRP est le premier geste à effectuer chez un enfant encombré. L'encombrement nasal peut accompagner d'autres infections comme les rhinopharyngites ou bien les otites, d'où l'importance de connaître le geste pour les parents.

Jusqu'à l'âge de 3 mois, les nourrissons ne savent respirer que par le nez, un encombrement nasal peut donc très vite entraîner des difficultés à respirer (84). Le lavage de nez permet ainsi de restaurer la perméabilité des voies respiratoires supérieures, d'éliminer les sécrétions nasales et ainsi permettre une meilleure ventilation et limiter les surinfections bactériennes (85).

Le lavage de nez est recommandé juste avant les repas pour éviter les vomissements et juste avant le coucher. Il s'agit d'un geste désagréable mais non douloureux. Il pourra être réalisé 6 à 8 fois par jour (75).

L'utilisation d'eau du robinet ou d'eau en bouteille n'est pas recommandée, il faut en effet une eau suffisamment salée et l'eau du robinet peut présenter des germes.

Chez l'enfant de moins de 6 mois, le lavage doit être réalisé à l'aide de sérum physiologique, en position allongée, la tête sur le côté. Il doit être composé des étapes suivantes, après un lavage des mains (Figure 17) :

- L'enfant doit être allongé sur le côté ou le dos avec la tête maintenue sur le côté pour éviter les fausses routes, c'est-à-dire le passage du sérum physiologique dans les voies respiratoires.
- L'embout de la dosette doit être placé dans la narine supérieure puis, appuyer sur la dosette pour vider le contenu, la bouche de l'enfant doit être fermée. Le sérum doit alors sortir par la narine inférieure avec les sécrétions nasales.
- Le nez doit être nettoyé avec un mouchoir jetable
- L'opération doit ensuite être renouvelée avec l'autre narine et une nouvelle dosette

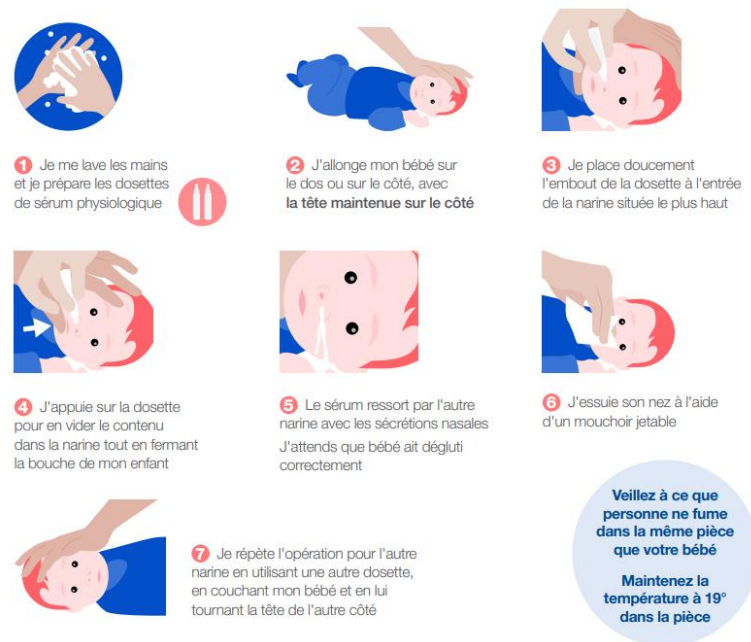


Figure 17: Les étapes du lavage de nez (84)

A partir de 6 mois, l'enfant peut tenir assis donc le lavage de nez peut être réalisé en le tenant assis dos contre la personne qui réalise le lavage. Les pulvérisateurs à l'eau de mer sont aussi possibles en veillant à bien nettoyer l'embout après utilisation. Les solutions nasales à base de vasoconstricteurs tels que le Rhinofluimucil® ou le Derinox® sont bien sûr contre-indiqués avant l'âge de 15 ans.

c) Les traitements à prescrire et à proscrire

Différentes études concernant la kinésithérapie respiratoire ont été publiées ou actualisées ces dernières années. La revue Cochrane, actualisée en 2016 évalue l'efficacité de la kinésithérapie respiratoire chez les enfants souffrant de bronchiolite. Cette revue détermine également l'efficacité de différentes techniques de kinésithérapie respiratoire. Les techniques de vibrations, de percussions et drainage postural ne montrent aucun bienfait sur le degré de gravité. La technique d'expiration lente et passive ne montre pas plus d'effets bénéfiques. L'expiration passive forcée ne diminue pas non plus le délai de rétablissement, cette technique pourrait même entraîner une déstabilisation respiratoire et des vomissements (86). En 2019, les recommandations françaises ont été réactualisées à la suite de la demande de médecins et de pédiatres. La HAS a élaboré des recommandations de bonnes pratiques (RBP) en partenariat avec le conseil National Professionnel de Pédiatrie (CNPP). Les recommandations concernant la kinésithérapie sont résumées dans le tableau ci-dessous) (Figure 18).

Kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique	
A	Les techniques de kinésithérapie respiratoire par drainage postural, vibration, clapping sont contre indiquées dans la bronchiolite aiguë. (Vote 13 experts : 13 pour)
B	La kinésithérapie respiratoire par augmentation de flux expiratoire (AFE) n'est pas recommandée chez le nourrisson hospitalisé. (Vote 13 experts : 13 ok)
AE	La kinésithérapie respiratoire peut se discuter chez l'enfant en cas de comorbidités (ex : pathologie respiratoire chronique, pathologie neuromusculaire). (Vote 13 experts : 13 pour)
AE	En l'absence de données, la kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique n'est pas recommandée en ambulatoire. Il est nécessaire d'évaluer les techniques de modulation de flux en soins primaires par une étude randomisée et son impact sur le recours hospitalier. (Vote 13 experts : 10 pour, 3 contre)

Figure 18 : Avis donné par la HAS concernant la kinésithérapie respiratoire(8)

Légende de la figure : A : Preuves scientifiques établie, B : Présomption scientifique, C : Faible niveau de preuve, AE : Accord d'experts)

Les traitements pour la toux tels que les fluidifiants, les expectorants ou les antitussifs ne sont pas conseillés pour la bronchiolite. En effet, ils sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 2 ans (87). Les corticoïdes ne sont pas non plus recommandés, puisque des études ont montré qu'ils n'amélioraient pas la bronchiolite de manière significative (88).

Il en est de même pour les bronchodilatateurs tels que le salbutamol. Une étude réalisée sur des nourrissons atteints de bronchiolite a conclu que les bronchodilatateurs n'amélioraient pas la saturation en oxygène, ne réduisaient pas l'hospitalisation après un traitement en ambulatoire et ne diminuaient pas non plus la durée d'hospitalisation (89).

La bronchiolite étant causée par un virus, les antibiotiques n'ont pas d'intérêt. Ils sont prescrits en cas de surinfection bactérienne, d'otite moyenne aiguë associée, de pathologie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente, de taux de protéine C réactive ou de polynucléaires neutrophiles augmentés (85). Dans ce cas, l'antibiotique de premier choix est l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique à 100 mg/kg/jour toutes les 8 heures.

L'administration de corticoïdes comme la prednisolone ou de corticoïdes inhalés comme la fluticasone ne semble pas améliorer de manière significative la bronchiolite sur le plan clinique. Il est également important d'évaluer les potentiels bénéfiques des corticoïdes par rapport aux risques associés. Ainsi, l'utilisation systématique des corticoïdes pour traiter la bronchiolite n'est pas recommandée (88).

Le paracétamol peut être prescrit en cas de fièvre mal supportée par l'enfant, en veillant à respecter une posologie de 15 mg/kg toutes les 6h.

En cas de bronchiolite et de prise en charge à domicile, les seuls traitements recommandés aujourd’hui restent donc la désobstruction nasopharyngée, l’hydratation et la nutrition ainsi que l’apprentissage des parents sur le confort de l’enfant et les signes d’alerte à surveiller. Différentes affiches sont d’ailleurs diffusées par Santé publique France et la HAS (Figure 19), à destination des parents pour informer de la prise en charge de la bronchiolite à la maison.



Figure 19 : Brochure informative sur la bronchiolite à destination des parents diffusée par Santé Publique France (90)

d) Reconnaître une forme grave de bronchiolite

Les formes les plus graves surviennent chez le nourrisson de 3 à 6 mois. Les nourrissons nés à moins de 33 semaines de gestation sont également plus à risque de développer une forme grave.

L’existence d’une pathologie préexistante, de type broncho dysplasie ou cardiopathie est un facteur aggravant. Dans ces cas-là, un avis médical en urgence est recommandé. Dans

tous les cas, une surveillance rapprochée est conseillée, afin de détecter le plus tôt possible des signes de détresse respiratoire.

Les signes de gravité sont donc importants à repérer. Ils permettent de donner une indication sur l'urgence ou non de consulter rapidement. Il est donc important de surveiller l'état général de l'enfant et de savoir repérer les signes d'une dyspnée. Concernant l'état général, un enfant plus fatigué, mou, moins souriant et ayant peu d'appétit doit alerter les parents.

Le battement des ailes du nez est un signe de gravité de la dyspnée facilement repérable par les parents. En effet, les narines se dilatent à chaque fois que l'enfant inspire. Le tirage intercostal est également un signe de dyspnée importante : l'espace situé entre les côtes se creuse à chaque fois que l'enfant inspire. Le balancement thoraco-abdominal correspond à un mouvement paradoxal de l'abdomen. Pendant l'inspiration l'abdomen se soulève et la cage thoracique se creuse, la respiration est alors inefficace. Différents bruits peuvent être également entendus quand l'enfant respire. Le stridor correspond à un bruit au moment de l'inspiration (39). Le wheezing est un bruit caractéristique de la bronchiolite, cela correspond à un bruit expiratoire aigu. Il s'agit d'un sifflement, lié au passage de l'air dans les voies respiratoires de petits calibres comprimés (67).

En plus des signes visuels ou auditifs, l'état de conscience est important à prendre en compte. Une fréquence respiratoire anormale et la présence d'une cyanose au niveau des lèvres et des extrémités sont bien sûr des critères de gravité.

Une fiche Vidal intitulée « Comment réagir en cas de bronchiolite ? » (91), évoque les conduites à tenir. Elle explique que les critères suivants doivent amener à consulter un médecin dans la journée : nourrisson de moins de 3 mois, respiration saccadée, perte d'appétit, respiration sifflante, présence de fièvre et douleurs aux oreilles, aggravation de symptômes malgré une 1^{ère} consultation. Les critères suivants doivent amener à consulter aux Urgences ou appeler le 15 : grandes difficultés à respirer, tachypnée associée à de la grande fatigue, changement de comportement, somnolence et perte d'appétit, lèvres et ongles de couleur bleuâtre, ralentissement de la respiration, présence de vomissements et diarrhées et nourrisson de moins de 6 semaines.

La prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson est décidée selon la gravité. L'organigramme de prise en charge ci-dessous (Figure 20), disponible sur le Vidal (92) permet d'orienter la prise en charge selon la forme de bronchiolite.

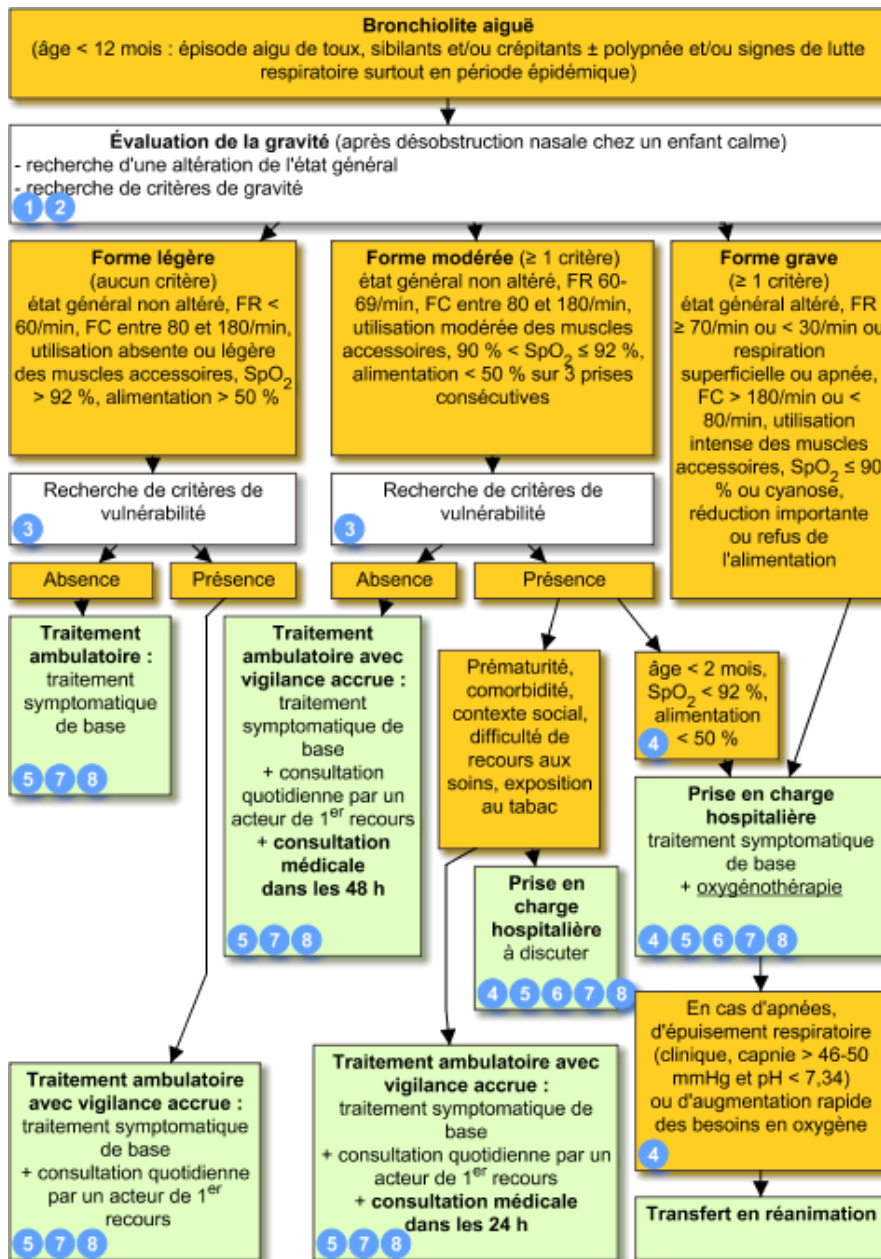


Figure 20 : Protocole de prise en charge de la bronchiolite à VRS chez le nouveau-né (92)

3. La prise en charge hospitalière

Lorsqu'un nourrisson présente une bronchiolite avec signes de détresses respiratoires, le traitement mis en place en première intention est l'oxygénothérapie. Elle est instaurée en milieu hospitalier lorsque la SpO₂ (Saturation pulsée en oxygène) est inférieure

à 92 % ou à 95 % avec des signes de lutte respiratoire (85). La SpO₂ doit être supérieure à 94 % pendant les épisodes d'éveil et supérieure à 91 % pendant le sommeil (93). Une oxygénothérapie à 30 ou 40 % est en général suffisante pour maintenir un taux d'oxygène à plus de 90 %. L'oxygène est alors apporté par lunettes nasales ou masque facial. Le transfert en service de réanimation va dépendre de certains critères, notamment une tachypnée supérieure à 100 mouvements respiratoires/min ou une bradypnée inférieure à 20 mouvements respiratoires/min, une respiration irrégulière, des troubles de la conscience, une saturation en oxygène inférieure à 92 %, la survenue d'apnées, des troubles du rythme et une défaillance cardiaque. 4 à 10 % des hospitalisations pour bronchiolite conduisent à une hospitalisation en service de réanimation (94). L'intubation endotrachéale est indiquée en cas d'apnée grave ou d'hypoxémie malgré l'oxygénothérapie (5).

L'administration d'adrénaline en nébulisation, de corticoïdes, bronchodilatateurs ou anti-inflammatoires n'est pas recommandée pour la prise en charge de la bronchiolite aiguë.

L'adrénaline ou épinéphrine est un α -adrénergique et un β -adrénergique. Elle agit comme un vasoconstricteur et réduit l'œdème des voies respiratoires (95). Des études ont évalué son potentiel intérêt dans la bronchiolite aiguë du nourrisson. Certaines études ont montré que la nébulisation d'adrénaline associée à la dexaméthasone réduirait les hospitalisations (96), mais les données sont insuffisantes. En cas d'atteinte grave, une dose d'adrénaline peut être essayée, sauf en cas d'améliorations importantes, l'utilisation en continu n'est pas recommandée (6).

Sur le plan clinique, la respiration sifflante de la bronchiolite peut ressembler à celle de l'asthme. Cependant, dans le cas de l'asthme les voies respiratoires sont contractées alors que dans le cas de la bronchiolite les voies respiratoires sont obstruées. De plus, les muscles lisses des parois bronchiolaires chez les nourrissons sont immatures, les bronchodilatateurs n'ont donc aucun intérêt dans la bronchiolite. Faire un essai avec une dose de salbutamol n'est pas non plus recommandé (6).

Les études actuelles ne soutiennent pas l'utilisation systématique des glucocorticoïdes par voie inhalée pour réduire les admissions et les durées d'hospitalisation (88). L'association dexaméthasone et épinéphrine pourrait réduire les hospitalisations mais les données actuelles sont limitées (96). Une étude a évalué l'efficacité du budésonide

nébulisé dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë. Le budésonide est un glucocorticoïde utilisé pour son action anti-inflammatoire sur la muqueuse bronchique (97). Sur 40 nourrissons atteints de bronchiolite, 21 ont reçu 1 mg de budésonide et 19 un placebo. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les 2 groupes de nourrissons. Cette étude a donc montré son absence d'efficacité dans la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson (98).

L'administration d'antibiotique est justifiée uniquement si une infection concomitante est présente ou fortement suspectée (6).

L'apport de nutrition entérale est recommandé si les apports persistent à moins de 50 %. Un recours à une hydratation intra-veineuse (IV) sera justifié en cas d'échec de l'alimentation entérale (8).

La ribavirine est un antiviral actif contre les VRS la rougeole et la grippe, mais par manque d'efficacité il n'est désormais plus recommandé sauf chez les enfants immunodéprimés ou avec une infection à VRS grave (70). Ses injections sont coûteuses et pénibles à administrer, de plus, elles peuvent être toxiques pour les dispensateurs de soins.

Le bromure d'ipratropium est un anticholinergique utilisé dans le cadre des broncho pneumopathie chroniques obstructives (BPCO) ou d'asthme grave. Il agit au niveau des récepteurs cholinergiques des muscle lisse bronchique, ce qui entraîne par un effet parasympholytique la relaxation du muscle lisse et une bronchodilatation (99). Une étude a donc été entreprise pour évaluer son utilité dans le traitement de la bronchiolite. Des nourrissons ont d'abord reçu du salbutamol (2,5 mg), du bromure d'ipratropium (250 µg) ou un placebo. Le salbutamol et le placebo ont entraîné une augmentation du travail respiratoire de 4 % et 22 % respectivement. En revanche, le traitement par l'ipratropium a entraîné une réduction de 18 %. Une étude en double aveugle a ensuite été menée pour évaluer les effets du bromure d'ipratropium nébulisé (250 µg) et d'une solution saline nébulisée chez 66 nourrissons hospitalisés pour une bronchiolite aiguë. Aucune amélioration significative de l'évolution de l'épisode aigu n'a été observée. Par la suite, plusieurs études ont examiné l'efficacité du bromure d'ipratropium nébulisé dans la bronchiolite aiguë. La plupart ont obtenu des résultats similaires. En conclusion, le bromure d'ipratropium pourrait temporairement réduire l'obstruction des voies respiratoires chez certains nourrissons

atteints de bronchiolite grave, mais il n'a pas sa place dans la prise en charge courante de la bronchiolite aiguë (100).

L'efficacité de la nébulisation de sérum hypertonique à 3 % fait l'objet de débats. Son mécanisme d'action repose sur un flux osmotique d'eau dans la couche de mucus, permettant ainsi de réhydrater le liquide à la surface des voies respiratoires et d'améliorer ainsi la clairance mucociliaire. Il réduirait ainsi l'œdème des voies respiratoires en absorbant l'eau des muqueuses (101). Certaines données suggèrent également que les scores de gravité clinique chez les patients hospitalisés pourraient être moins élevés. Une analyse Cochrane portant sur 11 essais a montré que la nébulisation de sérum hypertonique permettait de réduire la durée d'hospitalisation d'une journée dans les cas où elle dépassait trois jours (102). Dans la plupart des essais, le sérum à 3 %, avec ou sans bronchodilatateur, est administré par nébuliseur trois fois par jour. Des études ultérieures ont donné des résultats mitigés depuis cette étude. Bien que la nébulisation de sérum à 3 % puisse être bénéfique chez les patients hospitalisés, les données actuelles ne soutiennent pas son utilisation systématique en milieu ambulatoire (103).

Comme de nombreuses thérapies traditionnelles utilisées chez les enfants, les preuves de l'efficacité de l'aspiration nasale pour traiter la bronchiolite sont limitées. Bien que l'aspiration du mucus des narines obstruées puisse sembler inoffensive, une récente étude suggère qu'une aspiration profonde et des intervalles prolongés entre les aspirations sont associés à une hospitalisation plus longue. Par conséquent, lors de son utilisation, il est important que l'aspiration soit légère et effectuée à une fréquence appropriée (6).

Jusqu'à cette année, la prévention reposait sur un anticorps monoclonal humanisé anti-VRS, le palivizumab ou Synagys®. Il était recommandé uniquement chez les nourrissons à haut risque et diminuait la fréquence des hospitalisations. Coûteux, il est indiqué chez un nombre restreint d'enfants.

G. Un nouveau médicament préventif : le Beyfortus®

1. Indication

Pour sa première année de distribution (hiver 2023-2024), le Beyfortus® était indiqué pour la prévention des bronchiolites à VRS : en maternité pour les nouveau-nés nés après le 15 septembre 2023, et pour tous les nourrissons nés après le 6 février 2023, soit au cours de leur première saison de circulation du VRS (104). Il est indiqué plus particulièrement dans la prévention des infections dues au VRS. Il protège les nourrissons quelques jours après l'injection, puis pendant 5 mois environ.

C'est une immunisation passive, pas active comme les vaccins. L'immunisation active consiste à stimuler les mécanismes de défense de l'organisme. L'organisme réagit alors en produisant des anticorps dirigés contre l'antigène vaccinal qui vont ensuite reconnaître et attaquer la bactérie ou le virus au moment de l'exposition. L'immunisation passive consiste à transférer des anticorps contre l'organisme infectieux. Ces anticorps peuvent provenir de différentes sources (105).

2. Généralités sur les anticorps monoclonaux

L'immunité désigne l'ensemble des mécanismes de défenses contre des éléments étrangers à l'organisme, tels que des agents pathogènes (bactéries, virus, champignons) ou des agressions internes. Le système immunitaire quant à lui, correspond à l'ensemble des organes, tissus, cellules et molécules qui vont participer à cette défense. Lorsqu'un élément étranger est détecté, l'ensemble de ces cellules et molécules va réagir de manière coordonnée, on parle alors de réponse immunitaire (106).

L'organisme possède 2 modes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée ne nécessite pas d'exposition préalable à l'antigène. Elle répond de manière directe à un agent pathogène. La réponse inflammatoire peut être induite lors de l'activation de l'immunité innée (106). Les granulocytes neutrophiles, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques sont les acteurs retrouvés au cours de l'immunité innée. Ces cellules participent à la phagocytose et l'élimination des éléments étrangers grâce à la reconnaissance de molécules représentatives des grandes familles

d'agents microbiens (PAMPS : Pathogen Associated Recognition Pattern) et de molécules associées au stress cellulaire (les DAMPS : Danger Associated Molecular Pattern). Cette reconnaissance se fait grâce à leurs récepteurs qu'on appelle les PRRs (Pattern Recognition Receptors) (106). Les lymphocytes Natural Killer (NK) participent également à cette immunité en détruisant les cellules infectées par des virus ou des cellules tumorales.

L'immunité acquise, aussi appelée adaptative nécessite une première exposition à l'antigène pour être efficace. Le système immunitaire va mémoriser les expositions précédentes. Cette réponse est spécifique de l'antigène. En effet, les lymphocytes possèdent un seul type de récepteur capable de reconnaître l'épitope, ou déterminant antigénique (106). Les antigènes qui déclenchent une réponse immunitaire adaptative sont dits immunogènes. L'immunité adaptative comprend l'immunité humorale grâce aux lymphocytes B et l'immunité à médiation cellulaire grâce aux lymphocytes T. La maturation des lymphocytes B a lieu dans la moelle osseuse et celle des lymphocytes T dans le thymus.

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines de 150 kDa produites par les plasmocytes en réponse à un immunogène. Elles sont porteuses de l'activité anticorps et sont présentes naturellement dans l'organisme. Elles ont pour rôle de se lier à un antigène spécifique et de le neutraliser. Il s'agit de protéines sécrétées par les lymphocytes B différenciés en plasmocytes en réaction à l'introduction d'un antigène dans l'organisme. Elles reconnaissent un corps étranger, s'y fixent puis le signalent au reste du système immunitaire qui va ensuite l'éliminer (107).

Les anticorps sont composés de quatre chaînes polypeptidiques, à savoir deux chaînes lourdes (55 kDa) et deux chaînes légères (25 kDa). Les chaînes lourdes et légères comprennent des régions constantes et des régions variables.

Les régions variables permettent à l'anticorps de se fixer spécifiquement à l'antigène. On parle de paratope pour le site de liaison au niveau de l'anticorps et d'épitope pour le site de liaison avec l'antigène. Les anticorps possèdent donc 4 domaines variables situés à l'extrémité des 2 bras.

Le fragment (Fc) permet à l'anticorps d'être reconnu par les cellules effectrices de l'immunité. Il est également impliqué dans l'activation du système du complément.

Les immunoglobulines sont donc des molécules symétriques formées de 4 chaînes polypeptidiques homologues : 2 chaînes légères identiques (κ kappa ou λ lambda) et 2 chaînes lourdes identiques (Figure 21). Elles forment une structure en « Y ». Les chaînes lourdes sont reliées entre elles par des ponts disulfures et les chaînes légères sont attachées aux chaînes lourdes par un pont disulfure. Il existe 5 types de chaînes lourdes associées à une classe ou isotype :

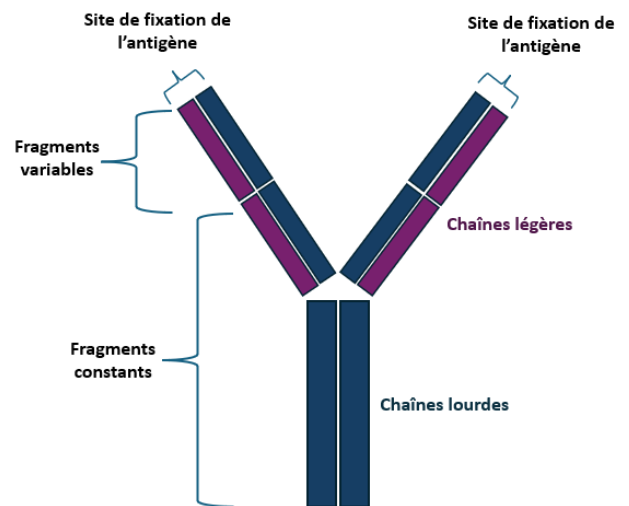


Figure 21 : Schéma d'un anticorps

- Chaîne lourde γ gamma : IgG
- Chaîne lourde μ mu : IgM
- Chaîne lourde α alpha : IgA
- Chaîne lourde δ delta : IgD
- Chaîne lourde ϵ epsilon : IgE

La classe IgG est divisée en sous-classes : IgG1 à IgG4.

D'une manière générale, ces immunoglobulines jouent un rôle dans la réponse immunitaire à médiation humorale, c'est-à-dire la production d'anticorps grâce aux lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes ; contrairement à la réponse immunitaire à médiation cellulaire où l'immunité est assurée par les lymphocytes T (106).

Les immunoglobulines sont donc réparties en 5 classes, chacune ayant des fonctions spécifiques (108). Les IgG jouent un rôle important dans les processus d'élimination de l'antigène. Ils neutralisent les virus en se fixant et empêchent ainsi la fixation du ligand viral sur son récepteur cellulaire. Les IgG ont aussi une activité cytotoxique permettant d'éliminer les micro-organismes et/ou les cellules cancéreuses grâce à l'intervention du complément ou des cellules effectrices. L'IgG est l'anticorps le plus abondant, c'est également le seul à pouvoir traverser le placenta et protéger le fœtus en développement (108).

Les IgA sont les anticorps les plus présents dans l'organisme. Ils jouent un rôle dans la défense des muqueuses contre les micro-organismes, ils bloquent l'adhérence bactérienne. Il

agit notamment dans les muqueuses gastro-intestinales et respiratoires. Ils sont également présents dans le lait maternel et participent ainsi au renforcement du système immunitaire des nouveau-nés. On les retrouve aussi dans les larmes et la salive (108).

Les IgM sont les premiers anticorps sécrétés lors d'une infection. La forme sécrétée existe sous forme pentamère, permettant une forte liaison à l'agent pathogène (108).

Les IgE interviennent dans la médiation des réactions d'hypersensibilité de type 1, en réaction à un allergène. Ils libèrent alors des médiateurs inflammatoires tels que les bradykinines et les histamines (109).

Un antigène peut posséder plusieurs épitopes, qu'on appelle également « déterminants antigéniques ». Ces épitopes sont des groupes spécifiques d'acides aminés situés à la surface de l'antigène et reconnus par un type d'anticorps. Les anticorps polyclonaux sont des mélanges hétérogènes d'anticorps, ils peuvent reconnaître et se lier à plusieurs épitopes sur un même antigène (106).

En revanche, les anticorps monoclonaux sont tous identiques, produits par des clones de cellules d'une seule cellule productrice d'anticorps. Ils reconnaissent un épitope spécifique. Les anticorps monoclonaux sont donc des anticorps fabriqués spécifiquement contre un antigène. Ils sont produits en laboratoire par des cellules cultivées pour leur capacité à produire un anticorps (108). Par ailleurs, selon l'isotype utilisé (IgE, IgA, IgG), ils auront des fonctions différentes en fonction de la maladie que l'on souhaite traiter. En effet, les anticorps ont révolutionné la médecine, notamment dans le cas de maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé. Les anticorps produits en laboratoire vont se lier aux médiateurs de l'inflammation et vont empêcher la progression de la maladie. Ils sont également utilisés contre certains cancers, l'objectif étant de déclencher une réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses (108).

L'usage des anticorps débute dans les années 1890 avec l'administration de sérum provenant de chevaux immunisés contre la toxine diphtérique pour traiter le croup, maladie qui connaît un pic au XIX^{ème} siècle, alors même que le terme d'anticorps n'existe pas encore (106).

En 1975, Georges Köhler et Cesar Milstein développent la technologie des hybridomes, ce qui leur a valu un prix Nobel de Physiologie. En 1963, au Royaume-Uni, Cesar

Milstein commence à étudier comment est générée la diversité des anticorps. En 1974, Köhler a rejoint le laboratoire de Milstein (110). Ces 2 chercheurs ont utilisé le virus de Sendai pour fusionner des cellules de foie d'une souris immunisée contre des globules rouges de moutons (GRM) avec les cellules d'un myélome de souris. Ils ont ensuite sélectionné les cellules hybrides et isolé des clones produisant des anticorps anti-globules rouges de mouton. Ces hybrides ont 2 propriétés, à savoir : ils se multiplient indéfiniment et fabriquent des anticorps que les lymphocytes B de la souris produisait. Chaque clone de cellule fille produit donc le même Anticorps (111). Grâce à l'ingénierie moléculaire, il fut ensuite possible de rendre ces anticorps monoclonaux de plus en plus humains, jusqu'à devenir totalement humains. Ces avancées ont conduit à une nouvelle révolution thérapeutique dès la fin des années 1990, avec l'essor des anticorps monoclonaux thérapeutiques et d'autres biomédicaments, permettant de traiter un nombre croissant de maladies.

Les anticorps monoclonaux ont une dénomination qui se détermine par le suffixe -mab (107), qui signifie « monoclonal antibody ». En revanche, le radical diffère selon le mode de production de l'anticorps monoclonal, permettant ainsi de connaître l'origine de l'anticorps :

- « -momab » : Ac murins
- « -ximab » : Ac chimériques
- « -zumab » : Ac humanisé
- « -umab » : Ac totalement humain

La syllabe située derrière la source désigne la cible de l'anticorps :

- -tu- : tumeur (Blinatumomab, Blincyto®)
- -li- : système immunitaire (Pembrolizumab, Keytruda®)
- -ci- : système cardiovasculaire (Bévacizumab, Avastin®)
- -vi- : virus (Palivizumab, Synagis®)

3. Mécanisme d'action du Nirsevimab

Le Beyfortus® a été développé conjointement par Sanofi et AstraZeneca. Il est produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant (104).

Les anticorps monoclonaux reconnaissent le même épitope et proviennent d'un seul clone cellulaire, ils ciblent alors spécifiquement un antigène. Les anticorps recombinants sont des anticorps produits par une cellule et, où le matériel génétique a été modifié.

Le Nirsevimab est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1k. Il est donc composé de 2 chaînes lourdes gamma et 2 chaînes légères kappa. Les anticorps monoclonaux agissent comme les anticorps fabriqués naturellement par l'organisme : ils reconnaissent un antigène et s'y fixent. Le Nirsevimab se lie aux sous-unités F1 et F2 du virus. La protéine F est alors bloquée dans la conformation pré-fusion, cela empêche donc la fusion du VRS à sa cellule cible. En bloquant la protéine F, il va ainsi empêcher l'entrée du virus dans ses cellules cibles, à savoir les cellules du système respiratoire.

La région Fc du Nirsevimab est modifiée par une substitution d'acides aminés : M252Y/S254T/T256E (YTE) au niveau de la région Fc permettant ainsi de prolonger sa demi-vie et d'avoir alors une activité sur plusieurs mois (112). Sa demi-vie est d'environ 69 jours (104).

Le Nirsevimab doit être administré avant le début de la saison épidémique pour une efficacité maximale. Les études actuelles montrent que les anticorps atteignent leur concentration maximale six jours après l'injection. La première campagne d'immunisation a débuté le 15 septembre et s'est terminée le 31 janvier 2024 (75).

4. Posologies et mode d'administration

Il existe 2 dosages : 50 mg et 100 mg. Le dosage 50 mg est recommandé chez les nourrissons de moins de 5 kg et le dosage 100 mg chez les enfants de plus de 5 kg. L'injection doit être réalisée au début de la saison épidémique ou dès la naissance lorsqu'ils naissent au cours de l'épidémie (104). Le Beyfortus® s'administre par voie intra-musculaire, sur le côté externe de la cuisse (104). C'est possible de l'administrer en même temps que d'autres

vaccins, c'est souvent le cas puisque c'est au cours de la première année de vie qu'on aura un maximum de vaccinations. En revanche, il est recommandé de l'administrer sur des sites d'injection séparés (113).

La seringue préremplie de Beyfortus® 50 mg a un piston de couleur violette et la seringue de 100 mg a un piston de couleur bleue. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Beyfortus explique en 4 étapes les modalités d'injection du médicament (104) (Figure 22) :

- Etape 1 : tenir le Luer Lock d'une main et dévisser le capuchon de protection, de la seringue en le tournant dans le sens anti-horaire avec l'autre main.
- Etape 2 : fixer délicatement une aiguille sur la seringue préremplie en tournant l'aiguille dans le sens horaire sur l'embout Luer Lock de la seringue, jusqu'à obtenir une légère résistance
- Etape 3 : retirer doucement le capuchon protecteur de l'aiguille, s'assurer de ne pas saisir la tige du piston pendant le retrait du capuchon, éviter tout contact avec l'aiguille, ne pas remettre le capuchon protecteur sur l'aiguille et ne pas retirer l'aiguille de la seringue
- Etape 4 : administrer tout le contenu de la seringue préremplie par injection intramusculaire, sur la face antéro-latérale de la cuisse, éviter l'injection dans le muscle fessier en raison du risque de lésion du nerf sciatique

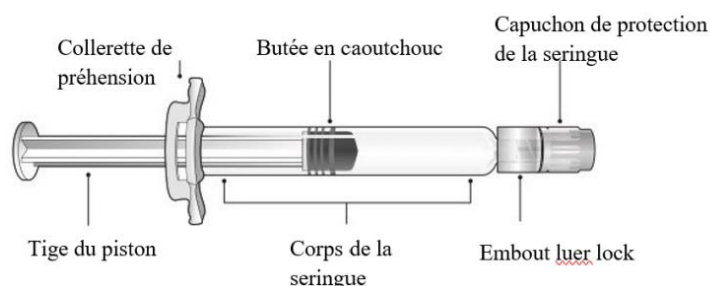


Figure 22 : Représentation de la seringue d'injection du Beyfortus® (104)

5. Comparaison Beyfortus® vs Synagis®

Le Synagis® ou Palivizumab est également un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 kappa. Il cible, tout comme le Beyfortus® la protéine de fusion du VRS.

Le Synagis® a obtenu une AMM le 13 août 1999, il est indiqué pour la prévention des infections respiratoires dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque d'infection à VRS (prématurés, pathologies cardiaques). Il est disponible via une ordonnance hospitalière en PUI. Le Synagis® est donc réservé uniquement aux nourrissons à risque, contrairement au Beyfortus® qui présente une indication plus large. Le Synagis® est réservé aux :

- Enfants de moins de 6 mois, nés à 32 SA ou moins et ayant eu besoin d'une assistance respiratoire durant la période néonatale sur plus de 28 jours.
- Enfants de moins de 2 ans, nés à 32 SA ou moins, ayant eu besoin d'une assistance respiratoire de plus de 28 jours durant la période néonatale et ayant eu un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois.
- Enfants de moins de 2 ans atteints de cardiopathie telle que définie par la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société française de cardiologie.

Contrairement au Beyfortus®, plusieurs injections sont nécessaires pour obtenir une immunité durant la saison épidémique. Il s'administre ainsi une fois par mois, en intramusculaire, à partir du début de la saison, soit durant environ 5 mois. Cela est dû à sa demi-vie plus faible que le Nirsevimab. 2 dosages sont disponibles : le 50 et le 100 mg, selon le poids de l'enfant. Les effets indésirables possibles sont les mêmes que pour le Beyfortus® : fièvre, douleurs au point d'injection ou éruption cutanée (114).

6. Efficacité et bilan actuel

a) SMR

Le service médical rendu ou SMR est un critère qui prend en compte : la gravité de la pathologie, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques et son intérêt pour la santé publique (115). Le SMR peut être : majeur ou important (taux de remboursement à 65 %), modéré (taux de remboursement à 30 %) ou faible (taux de remboursement à 15 %) et insuffisant (pas de prise en charge).

L'ASMR ou amélioration du service médical rendu, correspond au progrès qu'apporte ce médicament. Il y a plusieurs niveaux d'ASMR :

- ASMR I : majeure

- ASMR II : importante
- ASMR III : modérée
- ASMR IV : mineure
- ASMR V : inexistante, c'est-à-dire : absence de progrès thérapeutique (116)

Le service médical rendu par le médicament Beyfortus® est considéré comme modéré, dans la prévention des infections des voies respiratoires dues au VRS, chez les nouveau-nés et les nourrissons qui ne peuvent pas bénéficier du Synagis® (104).

Dans le cas des nourrissons à risque élevé d'infection grave à VRS, le service médical rendu par Beyfortus® est jugé faible, similaire à celui du Synagis® (Palivizumab). Ces nourrissons incluent : ceux nés à 35 semaines de gestation ou moins et de moins de 6 mois au début de la saison de VRS, ceux ayant reçu un traitement pour une dysplasie bronchopulmonaire ou atteints d'une cardiopathie congénitale (104).

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est jugé « mineure » pour le Beyfortus® dans la prévention des bronchiolites dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons à faible risque et non éligibles au Palivizumab. Cela est basé sur son efficacité démontrée dans la réduction de l'incidence des bronchiolites associées au VRS, malgré des incertitudes aujourd'hui, concernant son impact sur les hospitalisations (104).

Cependant, le Beyfortus® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au Synagis® dans la prévention des bronchiolites graves nécessitant une hospitalisation chez les nourrissons éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS (104).

b) Disponibilités

Pour sa première année de distribution (hiver 2023-2024), Santé publique France a commandé 200 000 doses à Sanofi puis 51 800 doses supplémentaires ont été rajoutées, compte tenu de la forte adhésion à ce médicament. Cela a représenté : 173 000 doses de Beyfortus® en 50 mg et 64 000 doses de Beyfortus® en 100 mg. Selon les données de l'Insee, 678 000 nourrissons sont nés en France en 2023 (117). Cela représente environ 35 % de couverture.

Pour l'hiver 2024-2025, 600 000 doses seront disponibles selon SANOFI, soit 3 fois plus que l'année dernière (118).

III. ENQUETE AUTOUR DE LA PREMIERE CAMPAGNE D'IMMUNISATION DES NOURRISSONS CONTRE LA BRONCHIOLITE

A. Présentation de l'étude

1. Résumé de l'étude

a) Contexte de l'étude

La saison 2022-2023 a atteint un record de bronchiolite avec plus de 73 000 passages aux urgences d'après les données Santé Publique France. Chaque année les services de pédiatrie sont sous tension, liés à un fort taux d'hospitalisation chez les enfants âgés de 6 mois à 1 an. Le Beyfortus® a été mis à disposition en officine et en maternité, afin de prévenir des infections respiratoires à VRS et de diminuer ainsi l'incidence de bronchiolites.

Bien que le Beyfortus® ne soit pas un vaccin, il est considéré comme tel par la population générale, lié à ses propriétés prophylactiques. Santé Publique France a publié le 22 avril 2024 une étude portant sur l'opinion des Français vis-à-vis de la vaccination de manière générale. Celle-ci montre une stabilisation de l'adhésion à la vaccination par rapport aux années précédentes, avec un score relativement élevé, de 84 % (119).

b) La campagne de sensibilisation au Beyfortus®

La 1^{ère} campagne d'immunisation contre la bronchiolite à VRS a débuté le 15 septembre 2023 en France. Pour communiquer sur ce nouveau médicament, différents moyens ont été mis en place. Des affiches à destination du grand public ont été créées par différents organismes : Santé publique France, les ARS, Améli ou bien les centres hospitaliers (Figure 23 et Figure 24). Des brochures comme celle de l'APHP ont également été diffusées dans les maternités (Figure 25). Ces affiches ont pour objectif d'informer le plus grand nombre de patients, elles sont donc conçues pour être claires et explicatives. Les lieux de diffusion jouent également un rôle crucial pour maximiser leur impact. Les salles d'attente sont notamment un lieu à privilégier à l'hôpital ou au sein des cabinets de médecine générale et pédiatrique.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté Égalité Fraternité

Santé publique France

LA BRONCHIOLITE, JE L'ÉVITE

7 gestes simples pour éviter de la transmettre aux enfants :

- Se laver les mains avec du savon ou une solution hydroalcoolique, avant et après chaque change, tétée, repas ou câlin.
- Laver régulièrement ses jouets et ses peluches.
- Aérer régulièrement l'ensemble du logement.
- Porter un masque en cas de rhume, toux ou fièvre.
- Éviter d'emmener son enfant dans les endroits publics confinés (transports, commerces...).
- Ne pas partager ses biberons, sucettes ou couverts non lavés.
- Ne pas fumer à côté des bébés et des enfants.

Des traitements préventifs existent, parlez-en à votre médecin

En cas de symptômes, j'appelle d'abord mon médecin. S'il n'est pas disponible, je fais le 15 avant d'aller aux urgences.

Plus d'informations sur www.santefr.gouv.fr/bronchiolite

Figure 23 : Affiche de prévention diffusée par Santé Publique France (120)

Témoignage

Accueillir à son domicile un bébé atteint de la bronchiolite, c'est un moment très compliqué. Les complications ou hospitalisations, c'est évidemment pour éviter le bébé. Mais comment faire quand on est mère pour protéger son bébé ?

Lucie, maman de Camille, 8 mois.

Focus

Les gestes barrières, dès la maternité

- Se laver les mains soigneusement et désinfecter d'un bébé.
- Ne pas partager ses biberons, sucettes, jouets et peluches.
- Éviter d'emmener son bébé dans les endroits confinés.
- Ne pas fumer à côté de bébé.

EN SAVOIR PLUS

Retrouvez des conseils de médecins, d'infirmières et de mamans.

ASSOCIATION PUBLIQUE HÔPITAL DE PARIS
APHP
Centre Hospitalier de Paris

Bronchiolite

Un nouveau médicament pour protéger votre bébé !

- Pour qui ?
- Pourquoi ?
- Comment ?

ASSOCIATION PUBLIQUE HÔPITAL DE PARIS

Bronchiolite

Un nouveau traitement préventif

La bronchiolite est une maladie respiratoire due à un virus qui touche les enfants de moins de 2 ans et surtout les bébés de moins de 6 mois. Le virus de la bronchiolite le plus fréquent est le VRS.

Il est maintenant possible de protéger son bébé grâce à un médicament, le Beyfortus®. Ce médicament évite de 90% le risque d'attraper la bronchiolite et d'être hospitalisé.

Pour qui ?

- Tous les bébés selon les indications.
- Dès la naissance, jusqu'à leurs 6 mois.

Pourquoi ?

- Le virus de la bronchiolite est très contagieux. Il touche le bébé sur 3 changements (Source : Santé Publique France). Cette maladie survient l'hiver, de novembre à février, avec un pic en décembre.
- La bronchiolite peut être grave. Dans la majorité des cas, la bronchiolite guérit spontanément en 8 à 10 jours. Votre bébé est fatigué, pleure, il toussote, il a du mal à manger et à dormir.
- Pour 2 ou 3 enfants sur 100 (source : AP-HP), le bébé est plus grave avec des difficultés à boire et à respirer. Ces enfants doivent être hospitalisés, parfois avec de l'oxygène. Et parfois même en réanimation pour les aider à respirer.

Comment fonctionne le nouveau médicament ?

- 1. Le Beyfortus® est une injection**
Elle apporte une protection durable contre le virus VRS qui est responsable de la bronchiolite.
- 2. Ce n'est pas un vaccin**
Le vaccin entraîne l'organisme à fabriquer des anticorps, à la différence du Beyfortus® qui apporte directement les anticorps.
- 3. 1 seule injection**
50 mg ou 100 mg selon le poids est nécessaire.
- 4. Localisation**
Dans la cuisse, de préférence en bas et sur le côté.
- 5. Une protection en quelques jours et pour 6 mois**
- 6. Très peu d'effets secondaires**
Comme pour tous les médicaments, il peut y avoir de la douleur ou une rougeur de la peau juste à la piqûre, mais elles ne durent que quelques jours. Ce médicament ne donne que très rarement de la fièvre.
- 7. Il est gratuit**
- 8. À partir de quand ?**
Septembre 2023.

PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN OU AUTRE PROFESSIONNEL DE SANTÉ QUI SUIT LA FAMILLE (exemple sage-femme pendant la grossesse) !

Le saviez-vous ?

- 45 000** C'EST LE NOMBRE D'ENFANTS HÔPITALISÉS CHAQUE ANNÉE POUR UNE BRONCHIOLITE (Source : Santé Publique France et de la Prévention)
- 1 fois sur 3** les bébés souffrent de bronchiolite chaque hiver
- 60%** DE RISQUE DE BRONCHIOLITE GRAVE AVEC LE BEYFORTUS®
- TRANSMISSION** ENTRE ENFANTS ET ADULTES, PAR LES ÉTERNUEMENTS, LA TOUX, LES SÉCRETES, LES MAINS OU LES OBJETS

Figure 24 : Affiche de prévention diffusée par le centre hospitalier intercommunal des Alpes du Sud (121)

BRONCHIOLITE : UN NOUVEAU TRAITEMENT POUR PROTÉGER VOTRE BÉBÉ

VOTRE ENFANT EST DÉJÀ APRÈS LE 3 FÉVRIER POUR ÊTRE CONCERNÉ !

La bronchiolite c'est quoi ?

C'est une infection respiratoire causée principalement par le VRS (Virus Respiratoire Syncytial) qui touche les petites bronches. Le virus entraîne une gêne respiratoire parfois sévère, pouvant aboutir à une hospitalisation de plusieurs jours.

Cette maladie est très contagieuse pour votre enfant

Les nourrissons, les enfants et les adultes peuvent la transmettre par la salive, la toux et les éternuements. Évitez les lieux publics, les contacts avec les proches malades. Respectez les gestes barrières.

Un traitement préventif existe

La Haute Autorité de Santé (HAS) a autorisé le remboursement du Beyfortus® qui limite de façon importante le risque de développer une bronchiolite. Il ne s'agit pas d'un vaccin mais d'anticorps ciblés contre le VRS, afin de protéger votre bébé au cours des premiers mois de sa vie (une seule injection suffit).

Comment mon enfant peut-il en bénéficier ?

Pour obtenir ce traitement, il vous suffit de vous le faire prescrire par votre médecin, le retirer au pharmacie de ville et le faire injecter par une infirmière, votre médecin ou une sage-femme.

Les gestes barrières doivent continuer à être appliqués pour protéger contre tous les autres virus

1 sur 3
1 bébé sur 3 est touché par la bronchiolite chaque hiver

Retrouvez les conseils et recommandations sur le préventif de la bronchiolite

ASSOCIATION PUBLIQUE HÔPITAL DE PARIS
APHP
Centre Hospitalier de Paris

Figure 25 : Brochure à destination des parents diffusée par l'APHP (122)

c) Chronologie de la première campagne anti-VRS (2023-2024)

Le Beyfortus® a été développé par les groupes SANOFI et AstraZeneca dans le but de limiter la prévalence de bronchiolites à VRS et ainsi diminuer les hospitalisations liées à cette infection. Il a obtenu une AMM européenne le 31 octobre 2022.

Le 24 juillet 2023, un 1^{er} communiqué du DGS (Directeur général de la Santé) annonce la possible prescription de Beyfortus® et la dispensation par les officines, si l'avis de la HAS est favorable. Ce communiqué cible les pédiatres, médecins généralistes et sage-femmes à l'échelle nationale. Le DGS évoque un anticorps monoclonal déjà existant : le palivizumab ou Synagis®. Cet anticorps a obtenu l'AMM en 1999, il est indiqué chez les prématurés ou les enfants à risque. Le Beyfortus® est ensuite présenté : un anticorps monoclonal avec une indication plus large. Au moment de la publication de cette DGS, la HAS n'avait pas encore rendu un avis favorable.

Le 24 août 2023, un 2^{ème} DGS (Annexe 3) confirme la dispensation du Beyfortus® à compter du 15 septembre 2023. Les modalités de dispensation et de commande sont données. Il indique que le Beyfortus® sera indiqué chez « tous les nourrissons sans facteur de risque de forme grave vivant leur première saison d'exposition au VRS, c'est-à-dire pour cette année, ceux nés à partir du 6 février 2023 ». Quelques données épidémiologiques sur la bronchiolite sont également rappelées. La HAS ayant rendu un avis favorable le 1^{er} août pour son remboursement, la dispensation en officine est ainsi confirmée. Ce communiqué indique que la dispensation débutera mi-septembre, 2 doses seront disponibles selon le poids de l'enfant.

Des sources sont également données, une lettre à destination des professionnels de santé et des parents. Il indique également la diffusion d'un second communiqué expliquant de façon plus précise les modalités de prescription et de dispensation.

La campagne a donc débuté le 15 septembre 2023, et devait se poursuivre jusqu'à la fin de l'épidémie. Santé Publique France a donc établi un contrat avec Sanofi pour obtenir 200 000 doses de Beyfortus®.

Par manque de doses, le 26 septembre la distribution de Beyfortus® 50 mg en ville a été suspendue, au profit des maternités. Puis, le 29 septembre la distribution de Beyfortus® 100 mg a également été suspendue.

La demande ayant été plus forte que ce qui avait été imaginé, 51 800 doses supplémentaires ont été obtenues par le ministère de la santé publique. L'épidémie 2023 ayant été la plus grosse épidémie de bronchiolite jamais enregistrée, on peut donc imaginer que l'engouement autour de ce nouveau médicament est lié à l'épidémie précédente.

d) Les modalités de prescription

Pour sa première année de distribution, les nourrissons éligibles à l'injection de Beyfortus® sont ceux nés après le 6 février 2023. Le Beyfortus® se présente sous la forme d'une seringue préremplie. Aucune reconstitution n'est nécessaire. Chez les nourrissons de moins de 5 kg, le dosage de 50 mg est nécessaire, contre le dosage de 100 mg pour les nourrissons de plus de 5 kg.

Le Beyfortus® peut être prescrit par un médecin généraliste, un pédiatre ou une sage-femme. Le corps infirmier peut administrer le médicament. Une seule injection est nécessaire pour protéger le nourrisson pendant la saison et l'injection est réalisée en intramusculaire.

e) Les modalités de commande

Le Beyfortus® est disponible en commande directe chez Sanofi, via un formulaire en ligne. Les commandes ne peuvent pas être réalisées en vue de se faire un stock, la prescription d'un professionnel de santé est nécessaire pour passer une commande. Ce formulaire en ligne demande les informations suivantes : le nombre d'unités en dosage 50 mg ainsi que 100 mg, le numéro SIRET (Système d'identification du Répertoire des Etablissements) de l'officine, le numéro de compte client de SANOFI vaccins ainsi que les coordonnées de l'officine : adresse, e-mail et numéro de téléphone. Les commandes sont limitées à 5 doses par officine. Les délais de livraison sont aux alentours de 3 à 6 jours ouvrés (123).

Le Beyfortus® fait partie d'un stock état. La rémunération comprend : (123)

- 3,50 euros HT
- Les honoraires de dispensation (HD) au conditionnement (1 euro hors taxes)
- Les honoraires à l'ordonnance (HDR) (0,50 euro HT)
- Les honoraires liés à l'âge du patient (HDA) (1,55 euro HT) (moins de 3 ans et plus de 70 ans)

Le Beyfortus® est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, il s'agit d'un code PH1.

Les modalités de commandes et de prise en charge évoluent pour cet hiver avec des commandes directement chez les grossistes, plus simplifiées Quant à la prise en charge, le Beyfortus® est désormais pris en charge à 30% par l'assurance maladie (124).

f) Les conseils associés à la dispensation

Le médicament se conserve au froid, entre 2 et 8 °C, il peut être gardé à température ambiante pendant 8 heures maximum. Il peut être utile de vérifier avec les parents si l'enfant est bien éligible à l'injection, à savoir être né après le 6 février 2023. Le pharmacien doit par ailleurs s'assurer que l'enfant ne présente pas de contre-indication à l'administration d'anticorps monoclonaux, qu'il n'y a pas d'hypersensibilité connue à l'un des composants du médicament et qu'il ne possède pas de troubles de la coagulation ou une thrombopénie.

La dispensation en officine est possible uniquement en métropole. Dans les départements et régions d'outre-mer, la dispensation n'est possible qu'en établissements de santé.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'opinion que se font les parents sur le nouveau médicament : le Beyfortus®. A travers leurs réponses, il sera également possible d'évaluer leur opinion vis-à-vis de la communication réalisée au cours de la campagne.

3. Matériel et méthode

a) Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive menée à partir de réponses volontaires et anonymes à un questionnaire. L'étude porte sur une population cible, à savoir les parents d'enfants éligibles à l'immunisation par le Beyfortus®.

b) Site d'étude

Les questionnaires ont majoritairement été distribués à la pharmacie d'Atlantis. Il s'agit de l'officine dans laquelle je travaille depuis octobre 2023. Cette pharmacie est située au sein de la galerie Atlantis à Saint Herblain, en Loire Atlantique.

La pharmacie d'Atlantis est réputée pour être dynamique, elle accueille en moyenne 900 patients par jour, ce nombre pouvant augmenter jusqu'à 1300. Elle fait partie des pharmacies ayant la plus grande amplitude horaire d'ouverture du secteur Nantais. En effet, elle accueille le public du lundi au samedi de 9 h à 21 h, ainsi que certains jours fériés et dimanches. L'équipe est composée d'un pharmacien titulaire, 5 pharmaciens adjoints, de préparateurs, d'esthéticiennes, de logisticiens ainsi que d'étudiants en 5^{ème} et 6^{ème} année de pharmacie.

La patientèle de la pharmacie est majoritairement âgée de 25-35 ans, les jeunes parents représentent donc une part importante de cette patientèle, d'où l'intérêt de distribuer les questionnaires au sein même de la pharmacie. Les ordonnances de sorties de maternité sont également nombreuses, du fait de sa proximité avec la maternité Santé Atlantique située à Saint Herblain.

D'autres questionnaires ont été distribués à la pharmacie Prairie au Duc. Il s'agit d'une pharmacie de quartier, localisée sur l'île de Nantes, qui accueille également une population relativement jeune.

c) Population éligible

La population cible était les parents d'enfants éligibles à l'immunisation contre la bronchiolite à VRS, c'est-à-dire des enfants nés après le 6 février 2023. Cela concerne les parents ayant fait réaliser l'injection durant le séjour à la maternité, ou après consultation d'un médecin ou pédiatre, en ville.

d) Mode opératoire

Ce questionnaire a été majoritairement diffusé par la pharmacie d'Atlantis à Saint-Herblain. Quelques questionnaires ont également été distribués par la pharmacie Prairie au Duc. D'autres questionnaires ont été diffusés par mon entourage.

La diffusion des questionnaires a débuté début décembre 2023, période où le pic épidémique de bronchiolite était le plus important.

Des questionnaires, « papiers » ont été distribués aux patients. Un QR Code (Annexe 1) a également été créé, orientant alors vers le questionnaire disponible dans un Google Form (Annexe 2). Ce QR code a été collé au niveau des comptoirs, côté ordonnances, mais également côté parapharmacie, dans la pharmacie d'Atlantis.

Après explication du projet à l'ensemble de l'équipe, la distribution des questionnaires aux patients éligibles a pu démarrer.

L'objectif était de proposer à un maximum de patients se présentant à l'officine pour un conseil ou une délivrance de médicament le questionnaire, en ciblant bien sûr des personnes éligibles. Les personnes se présentant avec une ordonnance de vaccin pour leur enfant, tel que l'Hexyon[®], le Rotarix[®] et le Bexsero[®] étaient particulièrement visés car ces vaccins sont administrés avant l'âge de 1 an. J'ai donc ajouté des commentaires sur les fiches produites du logiciel de ces vaccins pour me rappeler, ainsi que mes collègues la distribution du questionnaire aux parents. Ainsi, à chaque délivrance d'Hexyon[®], Rotarix[®], et Bexsero[®], un commentaire s'affichait sur le logiciel, afin de penser à distribuer le questionnaire.

Le Bexsero[®] est un vaccin indiqué pour l'immunisation contre les infections à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B. Il est réalisé à l'âge de 3 et 5

mois puis de 12 mois. L'Hexyon[®], tout comme l'Infanrix hexa[®] sont indiqués pour la prévention de la diphtérie, du tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, l'hépatite B et l'Haemophilus influenzae. Ils sont réalisés à l'âge de 2 mois, 4 mois et 11 mois.

Le Rotarix[®] est un vaccin indiqué dans l'immunisation des nourrissons pour la prévention de la gastro-entérite, il doit être administré 2 fois : à 2 mois, puis à 3 mois.

La plupart des réponses ont été obtenues via les formulaires papiers. Les questionnaires étaient remplis sur place, pendant la délivrance des médicaments. Il était donc important de réaliser un questionnaire aussi succinct que possible, pour permettre à un maximum de patients d'y participer. Le QR Code a été flashé à quelques reprises, mais la majorité des questionnaires ont été remplis à la main. Des membres de mon entourage ont également contribué à la diffusion du questionnaire dans leur propre entourage.

La plupart des parents étaient réceptifs à la demande. La bronchiolite est en effet un sujet qui touche beaucoup de familles. Le Beyfortus[®] est un nouveau traitement, le questionnaire suscitait donc beaucoup d'intérêt.

e) Questionnaire

Le questionnaire a été créé en octobre 2023, il est composé de 16 questions, dont une question à réponse ouverte et une question à notation. L'une des questions permet de vérifier l'éligibilité du patient au questionnaire, à savoir s'il a au moins un enfant né après le 6 février 2023. Sur l'ensemble des réponses obtenues, 1 personne a répondu « non » à cette question, l'excluant alors de l'étude.

Les premières questions permettent d'obtenir les données sociodémographiques des patients interrogés : âge, sexe, profession, lieu de vie, nombre d'enfants. Les parents étaient également interrogés sur les antécédents de leurs enfants vis-à-vis de la bronchiolite du nourrisson. L'objectif de cette question était d'évaluer un lien potentiel entre une précédente infection à VRS, ayant nécessité une hospitalisation, ou non et le choix d'immuniser son enfant.

Les parents ont également été interrogés sur leur opinion générale à l'égard de la vaccination, permettant ainsi d'évaluer le lien entre celui-ci et l'immunisation par le Beyfortus®.

Des questions permettaient ensuite d'évaluer la communication réalisée au cours de la campagne. Une première question leur demandait s'ils avaient entendu parler du Beyfortus®, si oui, par qui et s'ils avaient trouvé les informations à ce sujet suffisantes.

L'opinion des parents a été évaluée par le biais de 3 questions : s'ils étaient très favorables, assez favorables, assez défavorables ou très défavorables à l'injection, ils devaient également noter sur 10 le niveau de confiance qu'ils avaient puis répondre à une question ouverte sur leur opinion générale. Enfin, les parents étaient questionnés pour savoir s'ils avaient réussi à se procurer l'injection et si oui, par quel professionnel de santé.

La durée moyenne de réponse au questionnaire est de 2 minutes, durée suffisamment courte pour permettre à un maximum de parents d'y répondre directement au comptoir.

L'ensemble des réponses a été saisi sur le logiciel Microsoft Excel. Les variables ont été exprimées par leur effectif et leur pourcentage.

Questionnaire

Dans le cadre de ma thèse, pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie je réalise une enquête d'opinion auprès des parents sur le Beyfortus®. Le Beyfortus® est un médicament composé d'Anticorps monoclonaux visant à prévenir la bronchiolite. Il est disponible depuis le 15 septembre pour les enfants nés après le 6 février 2023. Je vous remercie pour le temps que vous accorderez à ce questionnaire, les réponses seront anonymes.

1. Vous êtes :

- Un homme
- Une femme

2. Quel âge avez-vous ?

3. Combien d'enfants avez-vous ?

- 1
- 2
- 3
- Plus de 3

4. Vous avez au moins un enfant né après le 6 février 2023 :

- Oui
- Non

5. Exercez-vous une activité dans le milieu médical ou paramédical ?

- Oui
- Non

6. D'une manière générale, êtes-vous favorable à la vaccination ?

- Très favorable
- Assez favorable
- Assez défavorable
- Très défavorable

7. Avez-vous entendu parler du Beyfortus® (médicament pour la prévention de la bronchiolite) ?

- Oui, tout à fait
- Oui un peu
- Non, pas du tout

8. Si c'est le cas, qui vous a parlé de ce médicament ?

- Un médecin généraliste, pédiatre ou sage-femme
- Un pharmacien
- Un membre de votre entourage (famille, amis)
- Autre : _____
- Je ne suis pas concerné(e)

9. Êtes-vous favorable ou non à l'immunisation par le Beyfortus® pour votre enfant ?

- Très favorable
- Assez favorable
- Assez défavorable
- Très défavorable

10. Avez-vous déjà été confronté à la bronchiolite pour un de vos enfants ? (Cette année ou les années précédentes)

- Oui
- Non

11. Si c'est le cas, cette bronchiolite a-t-elle occasionné un passage aux urgences ou une hospitalisation ?

- Oui
- Non
- Je ne suis pas concerné(e)

12. Avez-vous réussi à vous procurer une dose pour votre enfant ?

- Oui, rapidement
- Oui mais difficilement
- Non
- Je ne suis pas concerné(e)

13. Où votre enfant a-t-il reçu son injection de Beyfortus® ?

- A sa naissance, durant le séjour à la maternité
- En ville, par un médecin ou une sage-femme
- Je ne suis pas concerné

14. Les informations que vous avez reçues sur le Beyfortus® étaient-elles suffisantes selon vous ?

- Oui
- Non
- Je ne suis pas concerné(e)

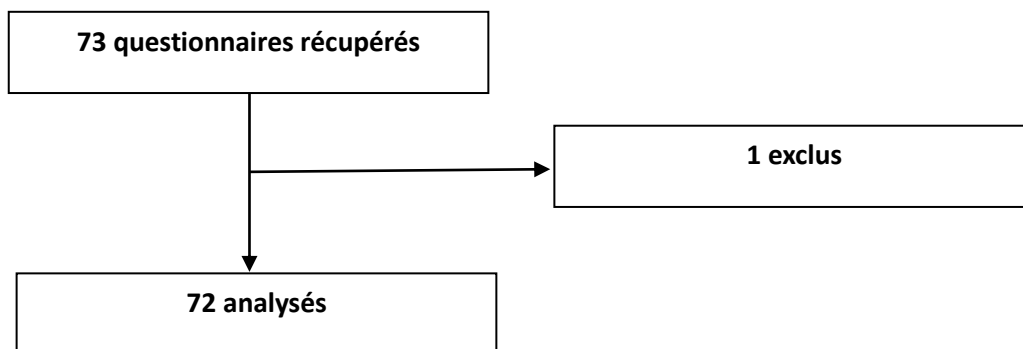
15. Quel est votre niveau de confiance vis-à-vis de ce nouveau médicament ? (10 : totalement confiance et 0 : pas du tout confiance)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

16. Quelle est votre opinion générale sur ce nouveau médicament ?

4. Résultats et discussion

73 questionnaires ont été récupérés, dont 1 a été exclu (absence d'enfant éligible au Beyfortus®). 72 réponses ont donc été analysées. Le nombre de réponses obtenu est considéré satisfaisant par rapport à l'objectif initial de 100 réponses envisagées au début de la diffusion du questionnaire.



Données socio-démographiques

Sur les 72 réponses, la moyenne d'âge des participants est de 30 ans, la médiane est de 31 ans, les extrêmes allant de 20 à 48 ans (Figure 26). La proportion de femmes est de 78 % et d'hommes de 22 % (Tableau 2). La répartition homme/femme est non équitable, liée au passage plus fréquent des mères que des pères dans les officines.

Tableau 2 : Données statistiques d'âge et sexe des patients

Effectifs	72
Age moyen	30
Age moyen des hommes	30,7
Age moyen des femmes	29,5
Proportion de femmes	78 %
Proportion d'hommes	22 %

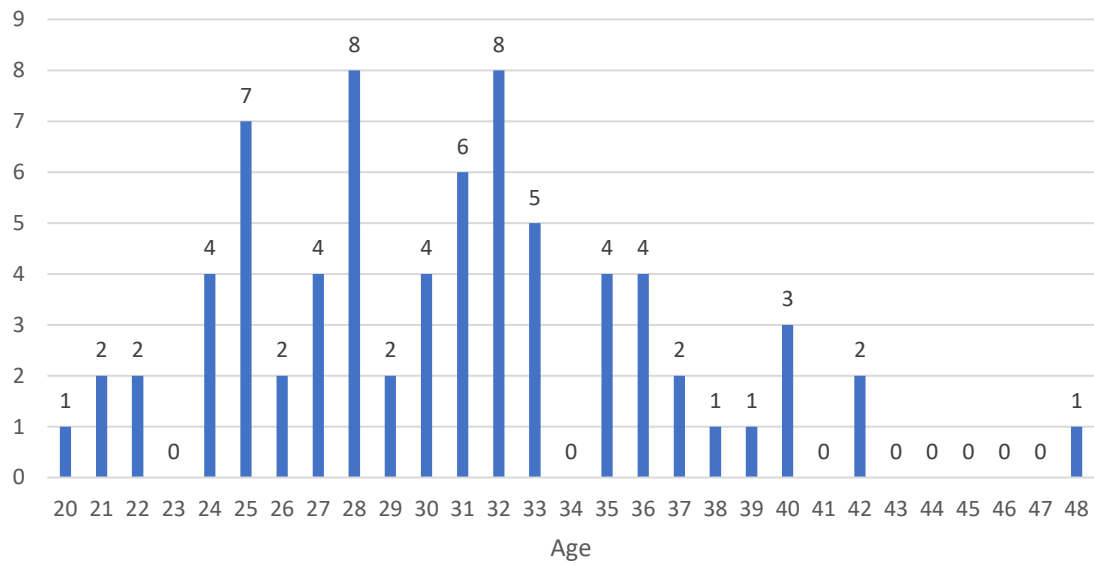


Figure 26 : Répartition de l'âge des parents interrogés

Le nombre d'enfants par famille est réparti selon le graphique ci-joint (Figure 27). On constate que plus de la moitié des parents interrogés ne possédaient qu'un seul enfant.

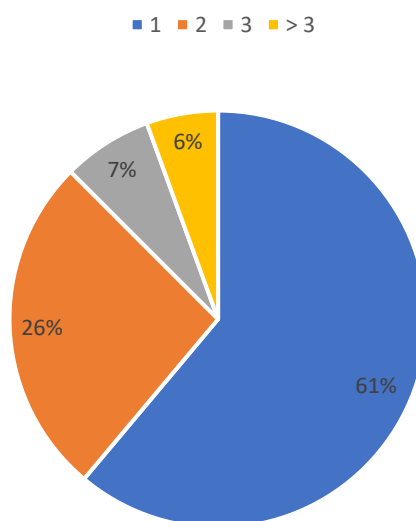


Figure 27 : Répartition du nombre d'enfant par foyer chez les parents interrogés

Sur les 72 réponses, 19 personnes travaillaient dans le milieu médical ou paramédical soit 36 % des personnes.

Opinion sur la vaccination :

Les patients ont d'abord été interrogés sur leur opinion concernant la vaccination de manière générale (Figure 28). 53 % des patients étaient très favorables, ce qui représente plus de la moitié des réponses. 37 % étaient assez favorables et 10 % étaient assez défavorables. Aucune personne interrogée n'était très défavorable à la vaccination. 90 % des parents étaient donc très ou assez favorables à la vaccination.

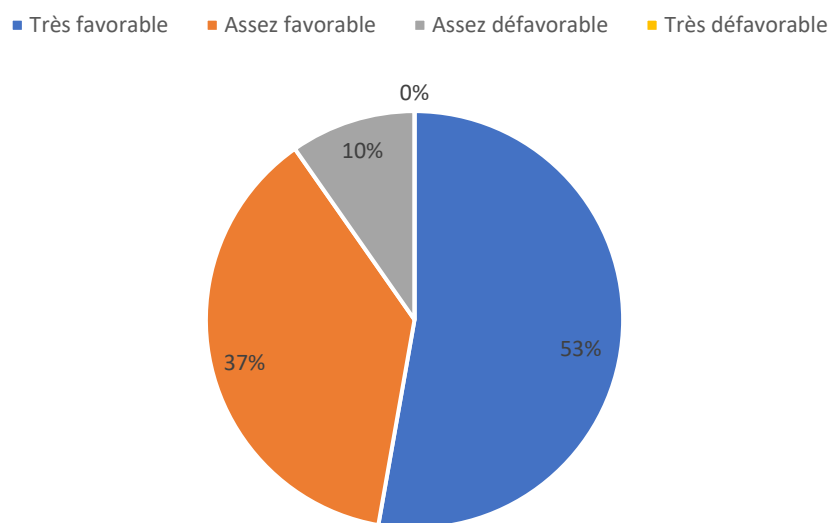


Figure 28 : Opinion des participants sur la vaccination de manière générale

Ce résultat est en adéquation avec les dernières données relatives à l'adhésion à la vaccination, publiée par Santé public France en 2023. Cette étude montre que 84 % des personnes interrogées en France sont favorables à la vaccination (119).

Par ailleurs, l'opinion générale des patients vis-à-vis de la vaccination est équitable entre les hommes et les femmes (Figure 29 et Figure 30). Légende : TF : Très favorable, AF : assez favorable, AD : assez défavorable et TD : très défavorable.

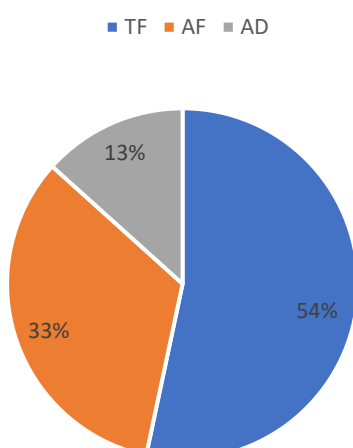


Figure 29 : Opinion de la vaccination chez les hommes interrogés

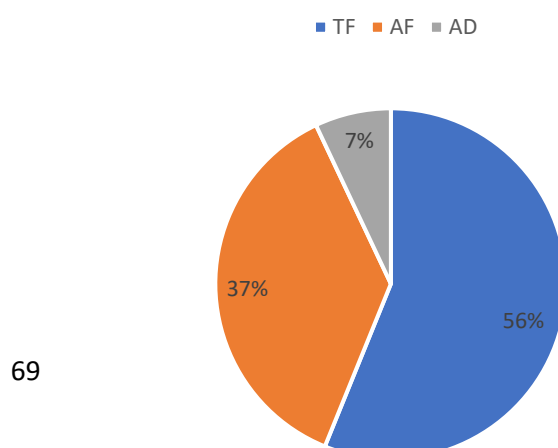


Figure 30 : Opinion de la vaccination chez les femmes interrogées

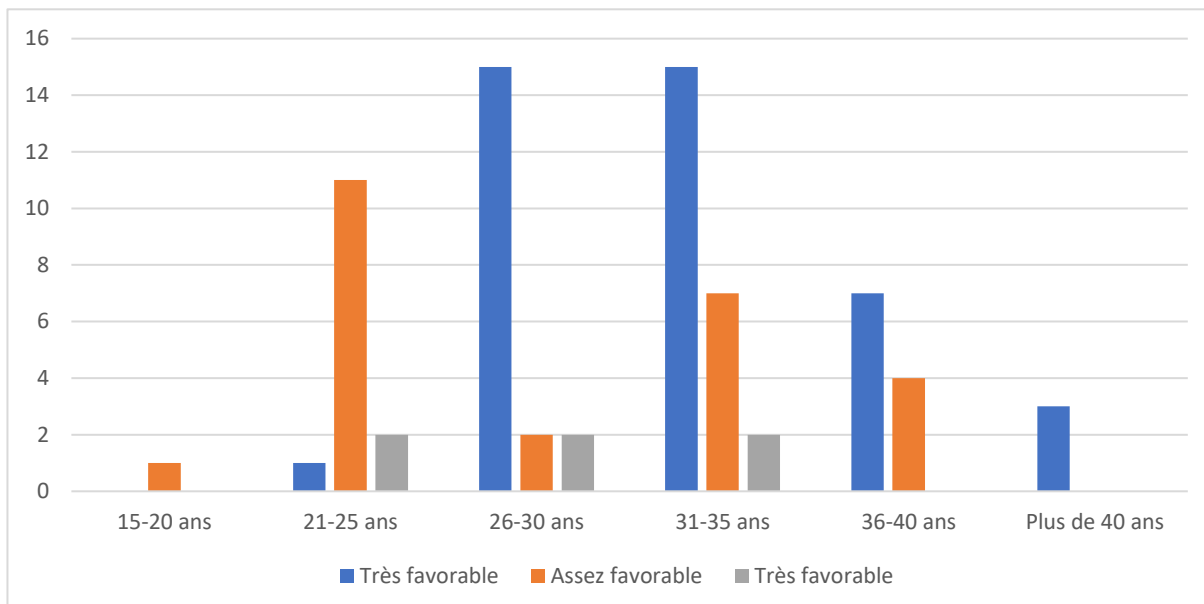


Figure 31 : Opinion générale sur la vaccination selon l'âge des participants

La répartition selon l'âge, de l'opinion sur la vaccination (Figure 31) nous montre que chez les 21-25 ans la plupart sont majoritairement « assez favorables », en revanche, chez les plus de 25 ans, la plupart des patients interrogés sont « très favorables » à la vaccination. Ces résultats pourraient être liés au manque de recul ou au manque d'information chez les patients plus jeunes, entraînant alors une plus grande réticence que chez les parents plus âgés.

Communication sur le Beyfortus

65 % des parents étaient au courant de l'existence de ce médicament, 27 % en avaient un peu entendu parler et 8 % n'étaient pas du tout au courant, ce qui représente quasiment 1 parent sur 10 interrogés (Figure 32).

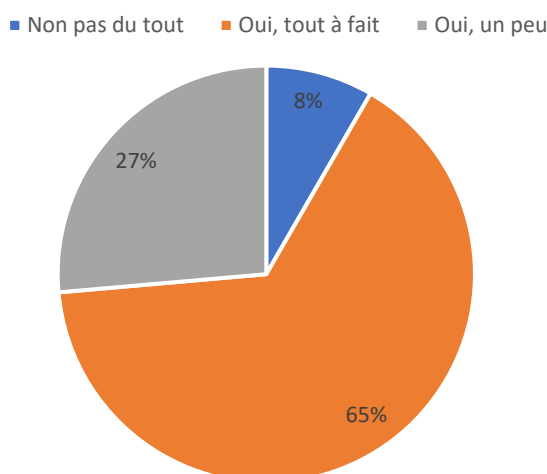


Figure 32 : Niveau d'information des participants de l'étude concernant la campagne

Les parents ont ensuite été interrogés sur la manière dont ils avaient été informés de l'existence de ce médicament (Figure 33). 62 % des parents ont été informés par un médecin, pédiatre ou sage-femme, 19 % par leur entourage, 9 % par les médias et seulement 8 % par un pharmacien. La question était à choix multiples donc plusieurs réponses pouvaient être cochées. On constate que peu de parents ont été informé par le pharmacien, cela souligne donc la nécessité d'améliorer la communication les années à venir. La mise à disposition de brochures sur les comptoirs expliquant l'existence et l'intérêt de ce médicament pourrait être une solution.

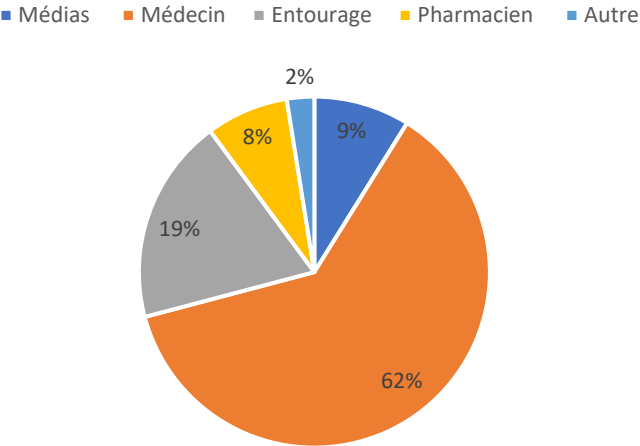


Figure 33 : Source d'information des participants

Les données suivantes nous montrent que la profession exercée par les parents a un impact sur le niveau d'information obtenu (Figure 34 et Figure 35). Les parents exerçant une profession dans le secteur médical étaient visiblement mieux informés (89%) sur l'existence du médicament que les parents n'exerçant pas dans le milieu médical (57%). On constate que parmi les professionnels de santé, la totalité était au courant de la campagne. Parmi les participants n'exerçant pas dans le secteur de la santé, 11 % n'étaient pas au courant de l'existence de ce médicament.

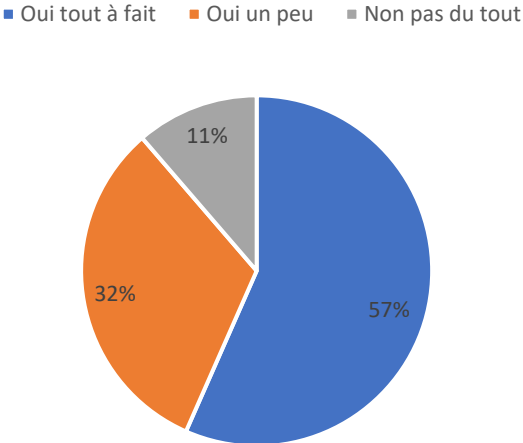


Figure 34 : Niveau d'information des participants n'exerçant pas dans le secteur de la santé

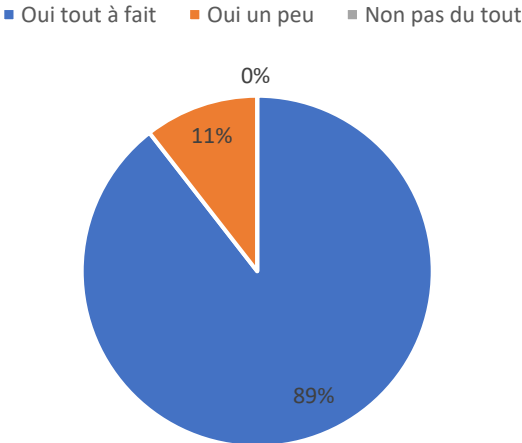


Figure 35 : Niveau d'information des participants exerçant dans le secteur de la santé

Les parents étaient ensuite interrogés sur la diffusion des informations au cours de la campagne (Figure 36).

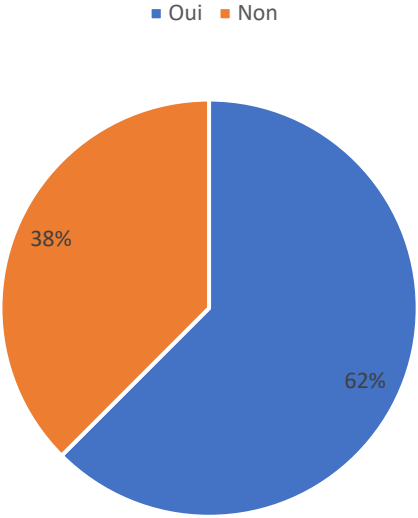


Figure 36 : Proportion de parents jugeant le niveau d'information fournies sur le Beyfortus® suffisant

Seulement 62 % des parents ont jugé le niveau d'informations fournies sur le Beyfortus® suffisant, alors que 38 % les considèrent insuffisantes. Ce résultat est cohérent avec les réponses aux questions précédentes, soulignant encore une fois des efforts à faire en termes de communication les années à venir.

Disponibilité des doses

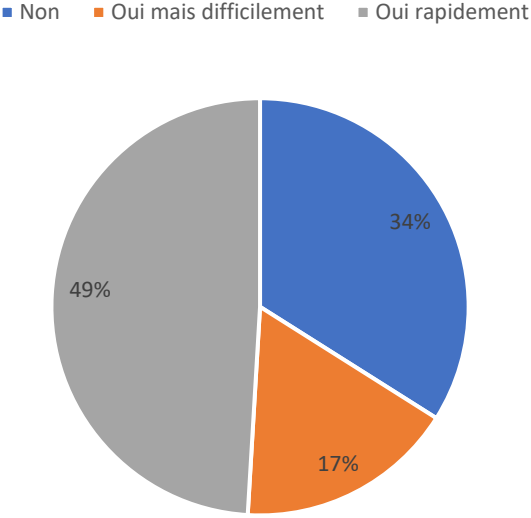


Figure 37 : Niveau de difficulté des parents concernés par la campagne à se procurer une dose

Sur la proportion de parents favorables, la moitié seulement a pu se procurer une dose rapidement, tandis que 17 % l'ont obtenue, mais avec difficultés. En revanche, 34 % des parents favorables n'ont pas réussi à obtenir de doses (Figure 37). On sait que la majorité des doses ont été distribuées dans les maternités directement, plus faciles à obtenir que dans les officines où la distribution a été de courte durée et en moindres quantités. Les réponses étaient donc en accord avec la question suivante (Figure 38) évoquant le lieu de dispensation de l'injection, montrant que 66 % des enfants ont été immunisés lors du séjour à la maternité contre 34 % seulement en ville.

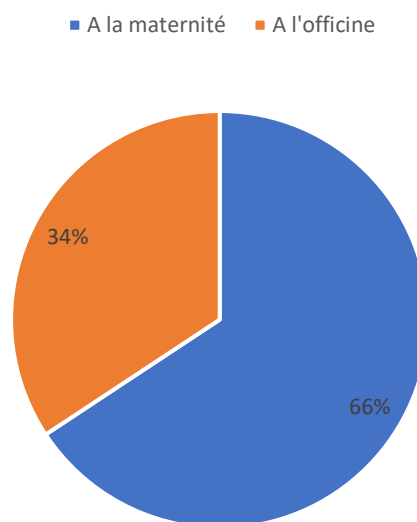


Figure 38 : Répartition des lieux de dispensation de l'injection

Opinion vis-à-vis du Beyfortus®

Concernant l'opinion des parents vis-à-vis du Beyfortus®, la grande majorité était très favorable, à savoir 61 %. 28 % des parents interrogés étaient assez favorables. Seuls 10 % étaient assez défavorables et 1 % très défavorables. On peut donc considérer que 90 % des parents interrogés avaient une opinion favorable vis-à-vis du Beyfortus®. Il s'agit de la même proportion de parents en accord avec la vaccination de manière générale. Même si le Beyfortus® n'est pas un vaccin, les parents l'associent comme tel, son objectif étant la prévention d'une maladie infectieuse (Figure 39).

■ Très favorable ■ Assez Favorable ■ Assez défavorable ■ Très défavorable

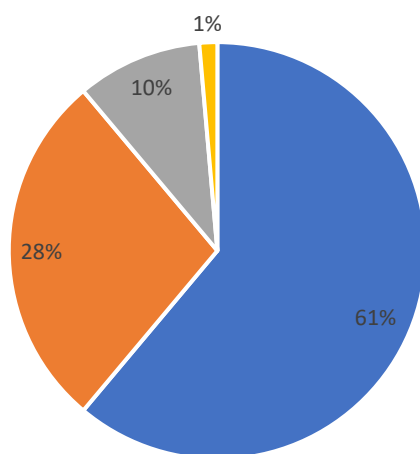


Figure 39 : Opinions des participants de l'étude sur le nirsevimab

Ce graphique (Figure 40) illustre l'opinion des parents vis-à-vis du Beyfortus® en fonction de leur âge. Les réponses montrent des tendances similaires à celles observées pour l'opinion sur la vaccination selon l'âge. On constate que la tranche d'âge majoritairement favorable à l'immunisation est celle des plus de 26 ans. Encore une fois, on peut interpréter ce résultat par le fait que les générations plus jeunes ont moins de recul sur les effets néfastes que peuvent provoquer des pathologies comme la bronchiolite.

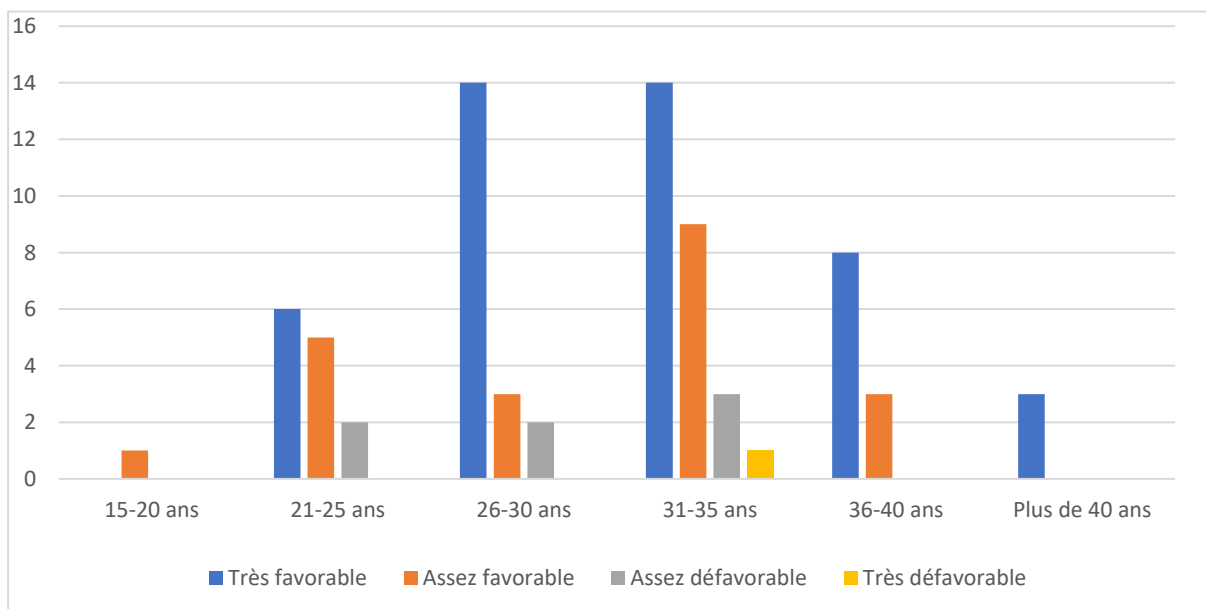


Figure 40 : Opinions des participants de l'opinion selon leur tranche d'âge

Comparaison des données :

Comparaison de l'opinion vis-à-vis de l'immunisation par le Beyfortus® entre les parents professionnels de santé et les parents non professionnels de santé (Figure 41 et Figure 42) :

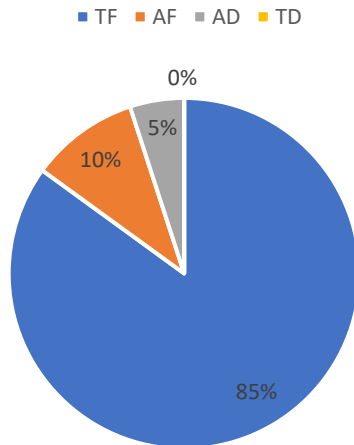


Figure 41 : Opinion sur le nirsevimab chez des parents exerçant dans le secteur de la santé

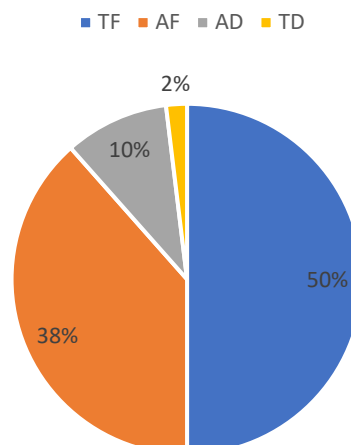


Figure 42 : Opinion sur le nirsevimab chez des parents n'exerçant pas dans le secteur de la santé

On constate que les parents professionnels de la santé ont un avis plus favorable vis-à-vis du Beyfortus®, probablement lié à une meilleure connaissance et à une meilleure confiance du médicament. La communication faite aux parents, pour les rassurer notamment, joue donc un rôle primordial.

- Comparaison de l'opinion vis-à-vis de l'immunisation par le Beyfortus® entre les parents ayant déjà rencontrés la bronchiolite chez leurs enfants aînés contre les parents ne l'ayant jamais connu (Figure 44 et Figure 43) :

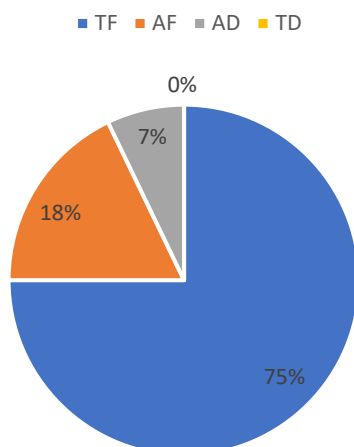
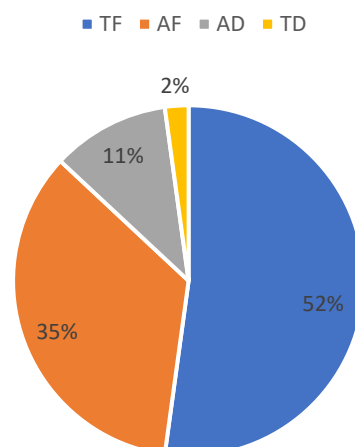


Figure 44 : Opinion sur le nirsevimab chez des parents ayant des antécédents de bronchiolite chez leurs enfants aînés



75 Figure 43 : Opinion sur le Nirsevimab chez des parents n'ayant pas d'antécédent de bronchiolite chez leurs enfants aînés

On constate que les parents ayant déjà fait face à la bronchiolite pour un de leurs enfants sont plus favorables à l'immunisation par le Beyfortus® : 75 % contre 52 %. La bronchiolite est une pathologie qui suscite de l'appréhension chez les parents en raison de ses symptômes respiratoires importants et des nombreuses hospitalisations qu'elle occasionne.

- Relation entre l'opinion vis-à-vis de la vaccination de manière générale et l'immunisation par le Beyfortus® (Figure 45), légende : TD V = très défavorable à la vaccination, AD V = assez défavorable à la vaccination, AF V = Assez favorable à la vaccination, TF V = Très favorable à la vaccination, TF B = très favorable au Beyfortus®, AF B = assez favorable au Beyfortus®, AD B = assez défavorable au Beyfortus® et TD B = très défavorable au Beyfortus®.

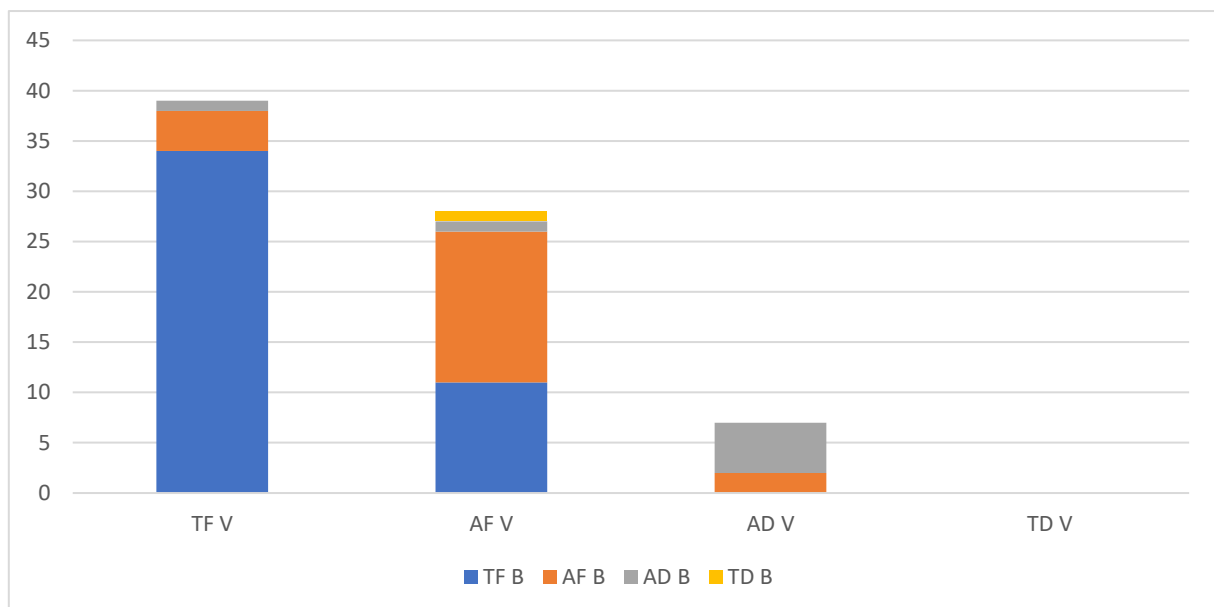


Figure 45 : Comparaison entre l'opinion sur la vaccination et le nirsevimab chez les parents interrogés

Ce graphique nous montre que parmi les parents très favorables à la vaccination, la majorité sont aussi très favorables au Beyfortus®. Parmi les patients assez favorables à la vaccination, la majorité sont aussi assez favorables au Beyfortus®. Parmi les patients assez défavorables à la vaccination, la majorité sont aussi assez défavorables au Beyfortus®. Il existe donc un lien de corrélation entre l'opinion de la vaccination, et l'opinion sur le Beyfortus®.

Pour conclure le questionnaire, les parents devaient donner une note sur 10 concernant leur niveau de confiance vis-à-vis du Beyfortus®, on obtient une moyenne de 7,5. Il s'agit d'une moyenne globalement correcte du fait que ce soit la première année de campagne. Les notes allaient de 1 à 10 (Figure 46).

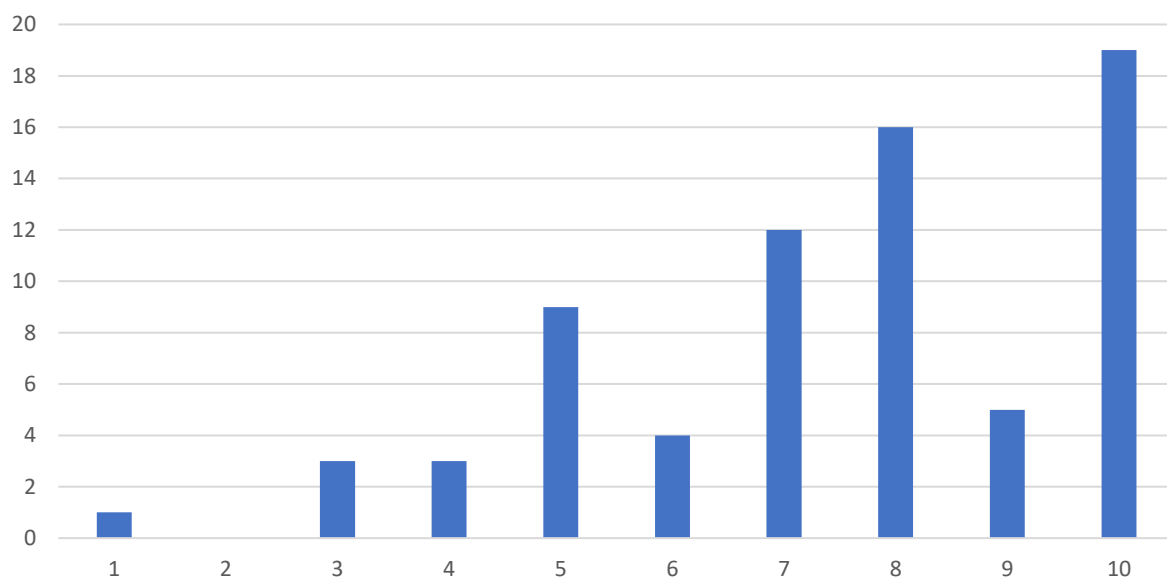


Figure 46 : Note attribuée par les participants à leur confiance vis-à-vis du Beyfortus

Tableau 3 : Ensemble des réponses obtenues des patients à la question à réponse ouverte

Effets secondaires et risques	<p>« J'attends de voir s'il y a des effets secondaires »</p> <p>« Peur d'injecter des produits à mon enfant »</p> <p>« On ne connaît pas assez les risques »</p> <p>« Dubitative »</p> <p>« Ce vaccin ne nous a pas été présenté lors de notre séjour à la maternité. Ils avaient prévu de l'injecter à notre enfant sans nous demander notre avis. [...] Je suis sceptique, n'ayant pas de recul, j'ai peur que les médecins reviennent en arrière sur cette injection. [...].</p> <p>Par peur nous avons validé l'injection du vaccin sur notre nouveau-né sans nous être forcément documenté. En espérant ne pas le regretter »</p> <p>« Bien, pas d'effets secondaires par la suite »</p>
Recul	<p>« Pas assez de recul » 3</p> <p>« Pas assez de recul pour en connaître les effets secondaires sur le long terme »</p> <p>« Il faut tester »</p> <p>« Etant médecin, j'en ai une opinion favorable. Recul important (études</p>

	hospitalières) »
Communication	<p>« Pas eu assez d'information » 6</p> <p>« Peu entendu parler »</p> <p>« Besoin de plus d'informations »</p> <p>« Ma fille est née en mai 2023, et il ne m'a jamais été évoqué un vaccin contre la bronchiolite, j'en ai entendu parlé par un proche [...] je suis déçu de ne pas en avoir entendu parler avant et qu'on ne me l'ai pas proposé »</p> <p>« Beaucoup de communication mais pas de disponibilité »</p> <p>« Je ne connais pas mais je vais me renseigner maintenant. »</p> <p>« Manque de communication sur ce traitement : quand, comment l'utiliser, pour qui ? »</p>
Prévention	<p>« Sûrement une bonne idée pour éviter la bronchiolite »</p> <p>« Bonne initiative »</p> <p>« Important pour protéger les nouveaux nés »</p> <p>« Permet de prévenir les risques de forme grave de bronchiolite donc une bonne chose »</p> <p>« Bon moyen de prévention d'hospitalisation. »</p> <p>« Heureusement qu'on a accepté cette injection. Notre fille est née en novembre, Après ses 15 jours elle est tombée malade et a eu la bronchiolite, [...]</p> <p>Pas de graves complications et je pense que c'est grâce à ce médicament, contrairement à une amie qui n'a pas accepté cette injection, son fils a été hospitalisé »</p> <p>« J'attends beaucoup de ce vaccin car ma fille a déjà eu une bronchiolite depuis son entrée à la crèche, en espérant que cela atténue au moins les symptômes »</p> <p>« Très bien »</p> <p>« Rassurée que mon nouveau-né ait pu avoir une dose »</p> <p>« Super pour protéger les nouveau-nés »</p> <p>« Confiante »</p> <p>« Favorable afin de limiter le nombre d'enfants avec de graves complications liées à la bronchiolite, limiter les passages aux urgences et les hospitalisations. A voir sur le long terme si réelle efficacité du vaccin »</p> <p>« Opinion favorable, cela s'inscrit dans la santé de tous »</p> <p>« Utile pour les bébés les plus fragiles, je ne me suis pas senti concerné pour mon</p>

	<p>enfant »</p> <p>« Très heureuse qu'on est pu en bénéficier, j'espère qu'il n'y aura plus de pénurie pour pouvoir en faire profiter le plus grand nombre ! Si nous pouvons diminuer le risque ça ne peut être que bien ! »</p> <p>« Un vaccin pour protéger d'éventuelles complications... Merci la médecine »</p>
Disponibilité	<p>« Dommage qu'il n'y avait pas assez de doses disponibles »</p> <p>« Pas réussi à avoir de dose, rupture »</p> <p>« Beaucoup de communication mais pas de disponibilité »</p> <p>« J'ai eu la chance d'avoir eu une injection. Beaucoup de patients n'ont pas eu cette chance (faute d'avoir commandé mais pas reçu) »</p> <p>« Dommage je n'ai pas réussi à avoir une dose... »</p> <p>« Je fais confiance à mon médecin, dommage pas de doses disponibles »</p>

La dernière question était à réponse libre (Tableau 3) permettant ainsi aux patients d'exprimer leur ressenti. J'ai fait le choix d'organiser les idées les plus ressorties en 5 thèmes : les risques et effets secondaires, le recul, la communication, la prévention et la disponibilité. Parmi les inquiétudes des parents, on retrouve la peur des effets secondaires. Ils évoquaient la peur d'injecter des produits à leurs enfants sans avoir suffisamment de recul sur les effets indésirables possibles. Quelques parents évoquaient tout de même l'absence d'effets secondaires à la suite de l'injection. Le manque de recul était également une source d'inquiétude : la peur d'effets sur le long terme, mais également l'absence de recul sur l'efficacité réelle du médicament. A l'inverse, un des participants, médecin, considérait que les études déjà réalisées apportaient un recul suffisant. La profession exercée a donc un impact sur l'opinion. Un grand nombre de parents se disaient insatisfaits de la communication réalisée au cours de la campagne. Certains évoquaient avoir été tenu au courant uniquement par leur entourage ou les médias, d'autres n'en avaient jamais entendu parler. Le 4^{ème} point évoquait tout de même le Beyfortus[®] comme étant un excellent moyen de prévention. Une partie des parents étaient optimistes et rassurés. Certains notaient des effets bénéfiques par l'absence d'épisode de bronchiolite à la suite de l'injection. Enfin, le dernier point ressorti dans les réponses est la disponibilité très limitée des doses, source de frustration pour certains parents qui voient en ce nouveau traitement un moyen de protéger leur enfant. Certains parents se considéraient même chanceux d'avoir pu réaliser l'injection. Le Beyfortus[®] a donc été perçu positivement par la majorité des parents interrogés. Des

points sont tout de même à améliorer, notamment la disponibilité mais également la communication pour rassurer au mieux les parents sur les effets sur le long terme.

Tableau 4 : Synthèse des réponses obtenues du questionnaire

Caractéristiques des Participants	Nombre total de questionnaires	73
	Nombre de questionnaires valides	72
	Moyenne d'âge des participants	30 ans
	Médiane d'âge	31 ans
	Écart des âges	20 à 48 ans
	Proportion de femmes	78 %
	Proportion d'hommes	22 %
	Profession des Participants	36 % (milieu médical)
Opinion sur la Vaccination en général	Très favorable	53 %
	Assez favorable	37 %
	Assez défavorable	10 %
	Très défavorable	0 %
Connaissances du Beyfortus®	Très au courant	65 %
	Un peu au courant	27 %
	Pas du tout au courant	8 %
Source d'information	Médecin, pédiatre, sage-femme	62 %
	Entourage	19 %
	Médias	9 %
	Pharmacien	8 %
	Senti suffisamment informé	62 %
	Senti insuffisamment informé	38 %
Obtention Beyfortus®	Rapide	50 %
	Difficile	17 %
	Non obtenu	34 %
	Maternité	66 %
	Ville	34 %
Opinion sur le Beyfortus®	Très favorable	61 %
	Assez favorable	28 %
	Assez défavorable	10 %
	Très défavorable	1 %
	Niveau de confiance sur 10	7,5

Les résultats montrent une opinion majoritairement favorable des parents envers le Beyfortus®. Les résultats sont influencés par leur perception générale de la vaccination, leur profession mais également par leurs expériences personnelles avec la bronchiolite. Les parents dont les enfants ont déjà souffert de bronchiolite et ayant connu une hospitalisation pour ce motif voient dans le Beyfortus® une mesure préventive essentielle. La communication et l'information sur le médicament jouent un rôle crucial dans cette acceptation. La question à réponse ouverte nous montre que des critiques subsistent. La peur des effets secondaires et le manque de recul sont l'une des premières préoccupations

des parents. Le manque d'information et de communication a également influencé le choix des parents de faire réaliser ou non l'injection. Ces éléments soulignent donc la nécessité d'améliorer la communication autour du Beyfortus® les années suivantes, notamment en fournissant des informations plus complètes sur la sécurité et l'efficacité du médicament. Enfin, l'un des gros points faibles de cette campagne reste le peu de doses disponibles en ville. En effet, les injections ont été très rapidement restreintes aux nouveau-nés au sein des maternités. Cette décision, bien que logique car les nouveau-nés sont les patients les plus à risque de développer une forme grave, a occasionné une frustration chez de nombreux parents.

Ce questionnaire a été diffusé juste avant le pic épidémique de la saison 2023-2024, période où la communication sur le Beyfortus® était au maximum, tant via les professionnels de santé que les médias. Il s'agissait donc de la période la plus propice pour obtenir un maximum de réponses. Ce médicament suscitait en effet beaucoup de questionnements. Par ailleurs, la pharmacie d'Atlantis étant une pharmacie de centre commercial, les patients venaient principalement de Nantes et ses environs mais aussi de communes plus éloignées et de zones rurales. Cette diversité de profils a permis de recueillir des réponses variées. La diffusion du questionnaire a été arrêtée début mars, l'épidémie était déjà terminée, il n'était donc pas spécialement judicieux de poursuivre la diffusion.

5. Bilan de la saison 2023-2024

Santé publique France et l'Institut Pasteur ont réalisé 2 études (125) pour évaluer l'efficacité du Nirsevimab sur l'épidémie de bronchiolite à VRS durant la saison 2023/2024. La 1^{ère} étude visait à estimer l'efficacité du Beyfortus®, en vie réelle, contre les cas graves de bronchiolite à VRS admis en réanimation. Pour cela, une surveillance des cas graves chez les enfants de moins de deux ans a été mise en place, en collaboration avec le réseau PICURE (Pediatric Intensive Care Unit Registry). Cette surveillance a été réalisée dans des services de réanimation néonatale volontaires. Cette initiative a permis de décrire les virus impliqués dans les cas graves de bronchiolite ainsi que les cas graves de bronchiolites à VRS ayant bénéficiés du Nirsevimab. Santé publique France a donc mené une étude cas-témoins pour évaluer l'efficacité en vie réelle du Nirsevimab. Les résultats, obtenus auprès de 288

nourrissons entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024, confirment une efficacité en vie réelle du Nirsevimab entre 75,9% et 80,6 %.

La 2^{nde} étude évaluait l'impact du Beyfortus[®] en termes d'hospitalisation évitée. Elle a montré que 5 800 hospitalisations pour bronchiolite ont été évitées, dont 4 200 chez les enfants de 0 à 2 mois, entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024 en France grâce à l'administration du Nirsevimab. Cela représente une diminution de 23 % des hospitalisations totales pour bronchiolite après passage aux urgences. (125)

B. La campagne 2024-2025

La campagne 2024-2025 introduit quelques changements, notamment une disponibilité accrue du Beyfortus[®] chez les grossistes. A ce jour, aucune rupture de stock n'a été signalée et toutes les commandes passées en officines ont pu être honorées. Ce changement notable par rapport à l'année dernière est une grande avancée. Les nourrissons concernés par cette nouvelles campagne sont ceux nés après le 1^{er} janvier 2024, l'immunisation au sein même des établissements de santé est possible à compter du 15 septembre 2024 (126).

Le statut de prise en charge du Beyfortus[®] a également évolué : alors qu'il était remboursé en PH1 l'année dernière (prise en charge à 100%), il est désormais pris en charge en PH4, cela signifie qu'il est remboursé par l'Assurance maladie avec un taux de prise en charge de 30% (124).

Par ailleurs, la HAS recommande la vaccination chez les femmes enceinte avec l'Abresvo[®], remboursé depuis cette année, permettant ainsi de protéger les nouveau-nés dès la naissance. Aucune étude comparative n'a encore été réalisé pour évaluer l'efficacité des 2 modes de protection.

IV. CONCLUSION

La bronchiolite du nourrisson, principalement causée par le virus respiratoire syncytial, demeure un enjeu majeur de santé publique en raison de son caractère extrêmement contagieux et de son impact sur les enfants de moins de deux ans. Les graves complications respiratoires que cette pathologie occasionne montrent l'importance des stratégies de prévention, notamment avec l'introduction de traitements préventifs comme le Beyfortus®. Par ailleurs, grâce à sa position de premier recours, le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans la sensibilisation à ce nouveau traitement. Mais son rôle ne se limite pas à la simple dispensation du médicament, il s'étend à un accompagnement global des familles et à une sensibilisation aux gestes préventifs.

Malgré une couverture limitée à environ 35 %, l'arrivée du Beyfortus®, fin 2023, a permis à un grand nombre de nourrissons d'être immunisée, en particulier les nouveau-nés au sein des maternités. Les premiers résultats publiés montrent des résultats prometteurs, avec une efficacité entre 75,9 % et 80,6 %.

Malgré certaines critiques concernant le manque de recul sur ce nouveau médicament, son arrivée est perçue pour un grand nombre de parents comme rassurante, avec une opinion générale favorable.

Au vu des records d'hospitalisation observés au cours des saisons précédentes, et plus particulièrement la saison 2022-2023, la mise en œuvre de campagnes de sensibilisation et d'immunisation, comme celle du Beyfortus®, s'avère donc être une grande avancée dans la santé.

La saison 2023-2024 a donc marqué une avancée significative dans la lutte contre la bronchiolite du nourrisson grâce à l'utilisation du nirsevimab. Les résultats de cette campagne d'immunisation offrent une perspective optimiste pour les saisons à venir, et marquent une étape importante dans la lutte contre cette maladie.

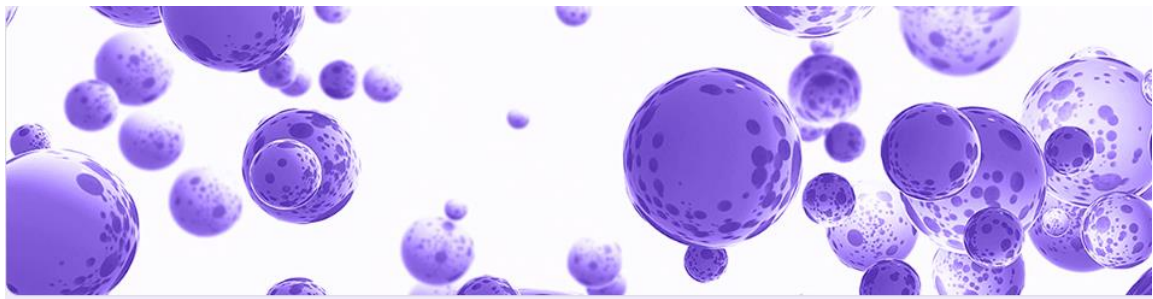
V. ANNEXES

A. Documents annexes



Vous avez au moins un enfant né
après le 6 février 2023 ?
N'hésitez pas à répondre à ce
court questionnaire sur la
prévention de la bronchiolite par
le Beyfortus® !

Annexe 1 : QR Code disposé sur les comptoirs, orientant vers le questionnaire



Le Beyfortus® : enquête d'opinion auprès des parents

Dans le cadre de ma thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, je réalise une enquête d'opinion auprès des parents sur le Beyfortus®. Le Beyfortus® est un médicament composé d'Anticorps monoclonaux visant à prévenir la bronchiolite. Il est disponible depuis le 15 septembre pour les enfants nés après le 6 février 2023. Je vous remercie pour le temps que vous accorderez à ce questionnaire (3 minutes environ), les réponses seront anonymes.

charlotte.mercier44@gmail.com [Changer de compte](#)



 Non partagé

1. Vous êtes :

- Un homme
- Une femme

2. Quel âge avez-vous ?

Votre réponse

3. Dans quelle ville habitez-vous ?

Votre réponse

4. Combien d'enfants avez vous ?

- 1
 - 2
 - 3
 - Plus de 3
-

5. Avez-vous au moins un enfant né après le 6 février 2023 ?

- Oui
- Non

6. Exercez vous une activité dans le milieu médical ou paramédical ?

- Oui
 - Non
-

7. D'une manière générale, êtes-vous favorable à la vaccination ?

- Très favorable
- Assez favorable
- Assez défavorable
- Très défavorable

8. Avez-vous entendu parler du Beyfortus® (médicament pour la prévention de la bronchiolite) ?

- Oui, tout à fait
- Oui, un peu
- Non, pas du tout

9. Si c'est le cas, qui vous a parlé de ce médicament ?

- Un médecin généraliste, pédiatre ou sage-femme
- Un pharmacien
- Un membre de votre entourage (famille, amis)
- Les médias
- Autre
- Je ne suis pas concerné(e)

10. Êtes-vous favorable ou non à l'immunisation par le Beyfortus® pour votre enfant ?

- Très favorable
- Assez favorable
- Assez défavorable
- Très défavorable

11. Avez-vous déjà été confronté à la bronchiolite pour un de vos enfants ? (Cette année ou les années précédentes)

- Oui
- Non

12. Si c'est le cas, cette bronchiolite a-t-elle occasionnée un passage aux urgences ou une hospitalisation ?

- Oui
 - Non
 - Je ne suis pas concerné(e)
-

13. Avez-vous réussi à vous procurer une dose pour votre enfant ?

- Oui, rapidement
- Oui mais difficilement
- Non
- Je ne suis pas concerné(e)

14. Où votre enfant a-t-il reçu son injection de Beyfortus® ?

- A sa naissance, durant le séjour à la maternité
 - En ville, par un médecin ou une sage-femme
 - Je ne suis pas concerné(e)
-

15. Les informations que vous avez reçues sur le Beyfortus® étaient-elles suffisantes selon vous ?

- Oui
- Non
- Je ne suis pas concerné(e)

16. Quel est votre niveau de confiance vis-à-vis de ce médicament ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas du tout confiance Totale confiance

17. Quelle est votre opinion général sur ce nouveau médicament ?

Votre réponse

Annexe 2 : Questionnaire réalisé sur google Form

DATE : 24/08/2023

REFERENCE : DGS-URGENT N°2023_14

TITRE : PREVENTION MEDICAMENTEUSE DES BRONCHIOLITES A VRS A PARTIR DE SEPTEMBRE

Professionnels ciblés

Tous les professionnels Professionnels ciblés (cf. liste ci-dessous)

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Chirurgien-dentiste | <input type="checkbox"/> Audioprothésiste | <input type="checkbox"/> Podo-Orthésiste |
| <input type="checkbox"/> Ergothérapeute | <input type="checkbox"/> Autre professionnel de santé | <input checked="" type="checkbox"/> Sage-femme |
| <input type="checkbox"/> Manipulateur ERM | <input type="checkbox"/> Orthopédiste-Orthésiste | <input type="checkbox"/> Diététicien |
| <input checked="" type="checkbox"/> Médecin-autre spécialiste | <input type="checkbox"/> Pédicure-Podologue | <input checked="" type="checkbox"/> Pharmacien |
| <input type="checkbox"/> Infirmier | <input type="checkbox"/> Opticien-Lunetier | <input type="checkbox"/> Psychomotricien |
| <input type="checkbox"/> Masseur Kinésithérapeute | <input type="checkbox"/> Orthoptiste | <input type="checkbox"/> Orthoprothésiste |
| <input checked="" type="checkbox"/> Médecin généraliste | <input type="checkbox"/> Orthophoniste | <input type="checkbox"/> Technicien de laboratoire médical |

Zone géographique

National

Territorial (cf. liste ci-

Mesdames, Messieurs,

Comme indiqué par [DGS URGENT N°2023-12](#) le 24 juillet dernier, deux anticorps monoclonaux sont désormais disponibles pour réduire le risque d'infection à VRS (virus respiratoire syncytial) chez le nourrisson : le palivizumab (Synagis®) et le nirsevimab (Beyfortus®). Ce dernier est indiqué **y compris chez tous les nourrissons sans facteur de risque de forme grave vivant leur première saison d'exposition au VRS, c'est-à-dire pour cette année ceux nés à partir du 6 février 2023**. Ces traitements préventifs permettent de protéger les nourrissons en établissements de santé comme en ville.

L'infection à VRS touche principalement les enfants avant 2 ans. Elle est responsable de 80% des bronchiolites. 2 à 3 % des nourrissons de moins d'un an seraient hospitalisés pour une bronchiolite sévère chaque année. La majorité des enfants hospitalisés étant des nourrissons de moins de 6 mois sans facteur de risque.

Des mesures d'hygiène simples et essentielles peuvent réduire le risque d'infection. De la documentation est disponible sur le site du Ministère de santé et de la prévention¹.

1- Rappel des traitements préventifs disponibles

Le palivizumab, Synagis®, est un anticorps monoclonal utilisé depuis de nombreuses années (AMM en 1999) et indiqué pour prévenir les formes graves d'infections à VRS chez les prématurés et les nourrissons à haut risque.

Le nirsevimab (Beyfortus®) est également un anticorps monoclonal et dispose d'une AMM européenne depuis octobre 2022 dans une indication plus large : la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez tous les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison de circulation du VRS². La Haute autorité de santé (HAS) a rendu le 19 juillet dernier un avis³ sur la place du nirsevimab à partir des données d'évaluation disponibles.

2- Mise à disposition du nirsevimab et modalités pratiques

Disponible à partir de **mi-septembre dans les établissements de santé et sur commande dans les pharmacies d'officine, le nirsevimab pourra être prescrit à l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole (les spécificités ultramarines sont en cours d'instruction)**.

¹ [La bronchiolite : questions/réponses en direction des parents - Ministère de la Santé et de la Prévention](#)

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_fr.pdf

³ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456503/fr/beyfortus-nirsevimab-virus-respiratoire-syncytial

2. Approvisionnement en maternités/ES

La Direction générale de la santé recommande de réserver les doses de nirsevimab 50 mg à l'immunisation des **nouveaux nés en maternité avant leur sortie et par les services d'hospitalisation pour les nouveaux nés de moins d'un mois hospitalisés**. Il est également rappelé qu'il existe une alternative disponible pour certains nourrissons à haut risque éligibles¹.

3. Calendrier

Cette priorisation est **susceptible d'être revue en fonction de l'évolution** du calendrier d'approvisionnement en nirsevimab. Le cas échéant vous en serez informés par DGS-urgent.

Pour votre parfaite information, la promotion des gestes barrière pour protéger les plus petits du risque de bronchiolite fait l'objet d'une campagne de communication média depuis le 23 septembre prochain. Les supports (affiche et dépliant) vont être diffusés aux professionnels de santé par Santé Publique France auprès de qui ils pourront commander ces supports (d'ores et déjà disponibles en version numérique dans [l'onglet « outils » de la rubrique « Bronchiolite » du site web de Santé publique France](#)). Ils rappellent les gestes barrière suivants :

- Se laver les mains avant et après chaque change, tétée, repas ou câlin ;
- Aérer régulièrement l'ensemble du logement ;
- Porter un masque en cas de rhume, toux ou fièvre (plus globalement intérêt de limiter les contacts des plus jeunes enfants avec des personnes malades contagieuses) ;
- Eviter d'emmener son enfant dans les endroits publics confinés ;
- Ne pas partager ses biberons, sucettes ou couverts non lavés ;
- Ne pas fumer à côté des bébés et des enfants.

En vous remerciant vivement pour votre implication et votre mobilisation.

Dr. Grégory EMERY
Directeur Général de la Santé

Signé

Dans le cadre d'une alerte ou d'une crise sanitaire, la Direction Générale de Santé (DGS), par l'intermédiaire du Centre Opérationnel de Régulation et de Réponse aux Urgences Sanitaires et Sociales (CORRUSS), diffuse pour information des messages de sécurité sanitaire (avis, recommandations et conduites à tenir), via l'envoi de DGS-Urgent, à l'ensemble des professionnels de santé inscrits au conseil de l'ordre compétent, en conformité avec l'article L. 4001-2 de la LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.

CORRUSS – Centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales

Annexe 3 : DGS publié le 24 août 2023, autorisant la délivrance en officine du Nirsevimab

2/2

B. Bibliographie

1. Reconnaître la bronchiolite [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bronchiolite/reconnaitre-bronchiolite>
2. A D, A D. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. [cité 26 sept 2024]. La bronchiolite : questions/réponses à destination des professionnels de santé. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-de-l-hiver/article/la-bronchiolite-questions-reponses-a-destination-des-professionnels-de-sante>
3. Le VRS et la bronchiolite chez le bébé | Sanofi FR [Internet]. [cité 26 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/votre-sante/domaines-therapeutiques/bronchiolite-a-vrs>
4. Prévenir la bronchiolite, maladie virale très contagieuse [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bronchiolite/prevention>
5. Rajeev Bhatia Phoenix Children's Hospital. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2022 [cité 3 mars 2024]. Bronchiolite - Pédiatrie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-respiratoires-de-enfant-en-bas-%C3%A2ge/bronchiolite>
6. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. La bronchiolite : recommandations pour le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des enfants de un à 24 mois. Paediatr Child Health. nov 2014;19(9):492-8.
7. ANSM [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Dossier thématique - Le virus respiratoire syncytial (VRS). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/le-virus-respiratoire-syncytial-vrs>
8. LA HAS, fiches outils/conseils/surveillance pour les parents [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_fiche_outil_conseils_surveillance_parents_2019.pdf
9. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [Internet]. 2023 [cité 3 mars 2024]. La bronchiolite. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/les-maladies-de-l-hiver/bronchiolite>
10. Dahmane L. Fardeau et prévention des infections virales respiratoires (hors SARS-CoV-2 !). Médecine Mal Infect Form. nov 2022;1(3):3S9-16.
11. Freymuth F. Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains: clinique. EMC - Pédiatrie – Mal Infect. 2004;24(1):1-6.
12. Bronchiolite : bilan de la surveillance hivernale 2022-2023 | Santé publique France [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/bronchiolite-bilan-de-la-surveillance-hivernale-2022-2023>
13. SPF. Bulletin épidémiologique bronchiolite. Bilan de la surveillance 2022-2023. [Internet]. [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-bronchiolite.-bilan-de-la-surveillance-2022-2023>

14. Bronchiolite : la saison 2022-2023 deux fois plus intense que la moyenne | Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/politique-de-sante/bronchiolite-la-saison-2022-2023-deux-fois-plus-intense-que-la-moyenne>
15. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. août 2021;51(5):418-23.
16. Grimprel E. Épidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France. *Arch Pédiatrie*. 1 janv 2001;8:83-92.
17. Triomphe, Drysdale T S. Communiqué de presse Sanofi : le Comité consultatif de la FDA recommande le nirsevimab à l'unanimité comme premier agent d'immunisation contre les infections dues au VRS pour tous les nourrissons Communiqué de presse Sanofi : Paris; 2023 juin.
18. Zhang S, Akmar LZ, Bailey F, Rath BA, Alchikh M, Schweiger B, et al. Cost of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection Management in Young Children at the Regional and Global Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. 7 oct 2020;222(Suppl 7):S680-7.
19. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 23 mars 2024]. Les fosses nasales et les sinus paranasaux. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/nasal-and-paranasal-sinus/what-is-nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/the-nasal-cavity-and-paranasal-sinuses>
20. Sanchez É. Comprendre la différence entre une trachéotomie et une trachéostomie [Internet]. Réussis ton IFSI. 2023 [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://reussistonifsi.fr/comprendre-difference-entre-tracheotomie-et-tracheostomie/>
21. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Nez et sinus - Troubles du nez, de la gorge et de l'oreille. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-nez,-de-la-gorge-et-de-l%E2%80%99oreille/biologie-de-l-oreille-du-nez-et-de-la-gorge/nez-et-sinus>
22. Société Canadienne du Cancer. Société canadienne du cancer. [cité 25 mars 2024]. Le pharynx. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/oropharyngeal/what-is-oropharyngeal-cancer/the-pharynx>
23. Menche N, GmbH (Germany) E. *Biologie Anatomie Physiologie*. Elsevier Health Sciences; 2023. 489 p.
24. Body V. Système respiratoire inférieur [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.visiblebody.com/fr/learn/respiratory/lower-respiratory-system>
25. Ostéopathie et COVID long - Osteopa Tri [Internet]. [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://osteopathe-lemoine.fr/fr/post/mes-conseils/osteopathie-et-covid-long>
26. Brand-Saberi BEM, Schäfer T. Trachea: anatomy and physiology. *Thorac Surg Clin*. févr 2014;24(1):1-5.
27. Présentation du système respiratoire - Troubles pulmonaires et des voies aériennes - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur:

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/biologie-des-poumons-et-des-voies-respiratoires/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-respiratoire>

28. Académie Saint-Bernard [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Nourrisson trachée molle. Disponible sur: <https://academiesb.com/fr/lexique/nourrisson-trachee-molle>
29. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2020 [cité 3 mars 2024]. Les poumons. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/what-is-lung-cancer/the-lungs>
30. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer. 2022 [cité 3 mars 2024]. Accumulation de liquide sur les poumons. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/fluid-buildup-on-the-lung-pleural-effusion>
31. Mieczkowski B, Seavey BF. Anatomy, Head and Neck, Trachea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448070/>
32. L'appareil respiratoire [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/cours_21_22/Histologie_A2/APPAREIL_RESPIRATOIRE.pdf
33. Histologie de l'appareil respiratoire-Voies aeriennes profondes [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Histologie_de_l_appareil_respiratoire_Voies_aeriennes_profondes.pdf
34. Enseignement d'Histologie Humaine, Pr Serge Nataf - l'appareil respiratoire [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <http://histoblog.viabloga.com/texts/l-appareil-respiratoire>
35. APPAREIL_RESPIRATOIRE.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/cours_21_22/Histologie_A2/APPAREIL_RESPIRATOIRE.pdf
36. Widdicombe JG, Pack RJ. The Clara cell. *Eur J Respir Dis.* mai 1982;63(3):202-20.
37. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Mécanismes de défense du système respiratoire - Troubles pulmonaires et des voies aériennes. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-aériennes/biologie-des-poumons-et-des-voies-respiratoires/mécanismes-de-défense-du-système-respiratoire>
38. Jouan Y, Si-Tahar M, Guillon A. Immunité de la muqueuse respiratoire : physiologie et implications en réanimation. 28 oct 2026; Disponible sur: [file:///C:/Users/charl/Downloads/mlavillonniere,+lvrea261p11-web%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/charl/Downloads/mlavillonniere,+lvrea261p11-web%20(4).pdf)
39. Lampasona A. Dyspnées chez l'enfant.
40. Baujard C, Staiti G. Gestion des voies aériennes chez le nourrisson et l'enfant. *Prat En Anesth Réanimation.* 1 sept 2013;17(4):187-93.
41. Devys JM. Les voies aériennes en pédiatrie. *Anesth Réanimation.* 1 juill 2018;4(4):324-30.
42. Adams MJ, Hendrickson RC, Dempsey DM, Lefkowitz EJ. Tracking the changes in virus taxonomy. *Arch Virol.* mai 2015;160(5):1375-83.

43. Listes principales d'espèces | TICV [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://ictv.global/msl>
44. Baltimore D. Expression of animal virus genomes. *Bacteriol Rev.* sept 1971;35(3):235-41.
45. Tankeshwar A. Microbe Online. 2016 [cité 25 mars 2024]. Baltimore system of Classifications of Viruses. Disponible sur: <https://microbeonline.com/baltimore-system-classifications-viruses/>
46. Stratégies de Réplication des virus à ARN [Internet]. [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/French-virology/virol-french4.htm>
47. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Présentation des infections virales - Infections. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/pr%C3%A9sentation-des-infections-virales/pr%C3%A9sentation-des-infections-virales>
48. Cirelli C. Environnement et usages de l' eau. Pratiques agricoles à risque aux marges des villes mexicaines.
49. Structure et définition des virus [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/virus.html>
50. Cours de virologie M1 [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2020/COURS%20VIROLOGIE%20M1.pdf>
51. Virology - Introduction [Internet]. [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/mhunt/intro-vir.htm>
52. Virologie de base : définitions, structure et classification [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/French-virology/virol-french1.htm>
53. Freymuth F. Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains : épidémiologie. *EMC - Pédiatrie.* 1 févr 2004;1(1):2-11.
54. Polycopie Virologie | PDF [Internet]. [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/192260878/polycopie-virologie>
55. ResearchGate [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Figure 3 -Structure du Virus Syncytial Respiratoire. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structure-du-Virus-Syncytial-Respiratoire_fig3_346058900
56. Les virus respiratoires [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/virus-respi.html#11>
57. Moriceau J. Étude moléculaire du gène G complet du virus respiratoire syncytial humain (HRSV) groupe A circulant en Normandie: quinze ans d'évolution.
58. La multiplication virale [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/multivirale.html>
59. Hamelin MÈ. Caractérisation de la pathogénèse associée à l'infection par le métapneumovirus humain et évaluation de modalités prophylactiques et thérapeutiques.

60. Bronchiolite aiguë du nourrisson.
61. Bronchiolite à VRS. Agent pathogène - Base de données EFICATT - INRS [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Bronchiolite%20%C3%A0%20VRS
62. Bronchiolites et infections respiratoires dues aux Virus respiratoires syncytiaux (VRS) [Internet]. 2024 [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Bronchiolites-et-infections-respiratoires-dues-aux-Virus-respiratoires-syncytiaux-VRS>
63. Thèse d'exercice, Francine Le doussal, Bronchiolite à VRS chez le nourrisson, 2016 [Internet]. [cité 9 mars 2024]. Disponible sur: <https://ged.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/0b736435-5a8e-4161-b0d9-c7ec4d82b4de?inline>
64. Base de données EFICATT - Publications et outils - INRS [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt.html>
65. 8 bronchiolite 2020.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/8%20bronchiolite%202020.pdf>
66. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Wheezing - Troubles pulmonaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/sympt%C3%B4mes-des-troubles-pulmonaires/wheezing>
67. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Sifflement - Troubles pulmonaires et des voies aériennes. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/sympt%C3%B4mes-des-maladies-respiratoires/sifflement>
68. Masson E. EM-Consulte. [cité 21 juill 2024]. Épreuves fonctionnelles respiratoires et évaluation des voies aériennes distales dans l'asthme. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/212446/epreuves-fonctionnelles-respiratoires-et-evaluatio>
69. 2022ULILE017.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2022/2022ULILE017.pdf
70. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) et infection par le métapneumovirus - Problèmes de santé infantiles. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/infections-virales-fr%C3%A9quentes-chez-les-nourrissons-et-les-enfants/infection-par-le-virus-respiratoire-syncytial-vrs-et-infection-par-le-m%C3%A9tapneumovirus>
71. ibidi [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Immunofluorescence Assays | Principe. Disponible sur: <https://ibidi.com/content/364-the-principle-of-immunofluorescence-assays>
72. Segondy M. Les tests de diagnostic rapide des viroses respiratoires et des gastroentérites virales: intérêts et limites. Rev Francoph Lab. 1 juill 2015;2015(474):45-50.
73. Ejenguele B. Qare. [cité 21 oct 2024]. Asthme du nourrisson : bien le repérer pour mieux le diagnostiquer. Disponible sur: <https://www.qare.fr/sante/asthme/nourrisson/>

74. Reconnaître un asthme du nourrisson [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthme-nourrisson/symptomes-diagnostic-evolution>
75. Naudon AS. La bronchiolite du nourrisson, une pathologie hivernale annuelle. Actual Pharm. 1 janv 2024;63(632):44-7.
76. Ne pas confondre asthme et bronchiolite ! - Pharmaservices [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmaservices.fr/blog/ne-pas-confondre-asthme-et-bronchiolite--b1148.html>
77. Hayek J. Hospitalia, le magazine de l'hôpital pour toute l'actualité et l'information hospitalière. [cité 11 mars 2024]. Le lavage des mains à la lumière de l'histoire : de Ignace Semmelweis à Didier Pittet. Disponible sur: https://www.hospitalia.fr/Le-lavage-des-mains-a-la-lumiere-de-l-histoire-de-Ignace-Semmelweis-a-Didier-Pittet_a2513.html
78. SPF. Alerte coronavirus : comment se laver les mains ? [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/alerte-coronavirus-comment-se-laver-les-mains-affiche-a4-francais>
79. ARS Hauts de France [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/media/101986/download?inline>
80. Traitement de la bronchiolite [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bronchiolite/traitement>
81. 20160224-CHUomeditFlyerPediatrie.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/02/20160224-CHUomeditFlyerPediatrie.pdf>
82. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Fièvre chez le nourrisson et l'enfant - Pédiatrie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/sympt%C3%B4mes-chez-le-nourrisson-et-l-enfant/fi%C3%A8vre-chez-le-nourrisson-et-l-enfant>
83. Votre enfant a de la fièvre : que faire ? [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fievre-enfant/bons-reflexes-cas-faut-consulter>
84. Pratiquer un lavage de nez chez l'enfant [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/bons-gestes/soins/pratiquer-lavage-nez-enfant>
85. Malbos D. Bronchiolite aiguë du nourrisson, une surveillance indispensable. Actual Pharm. 1 janv 2022;61(612):41-4.
86. Figuls MR i, Giné-Garriga M, Rugeles CG, Perrotta C, Vilaró J. Kinésithérapie respiratoire pour le traitement de la bronchiolite aiguë chez des patients pédiatriques âgés de 0 à 24 mois - Roqué i Figuls, M - 2016 | Cochrane Library. [cité 21 août 2024]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004873.pub5/full/fr>
87. Traitement de la bronchiolite [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/bronchiolite/traitement>

88. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev.* 4 juin 2013;2013(6):CD004878.
89. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 juin 2014;2014(6):CD001266.
90. SPF. Votre enfant et la bronchiolite [Internet]. [cité 12 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/votre-enfant-et-la-bronchiolite>
91. VIDAL [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Comment réagir en cas de bronchiolite ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/bronchiolite-nourrisson/que-faire.html>
92. VIDAL [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Recommandations Bronchiolite aiguë du nourrisson. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/bronchiolite-aigue-du-nourrisson-4058.html>
93. Aubertin G, Marguet C, Delacourt C, Houdouin V, Leclainche L, Lubrano M, et al. Recommandations pour l'oxygénothérapie chez l'enfant en situations aiguës et chroniques : évaluation du besoin, critères de mise en route, modalités de prescriptions et de surveillance. *Rev Mal Respir.* déc 2013;30(10):903-11.
94. Deschildre A, Thumerelle C, Bruno B, Dubos F, Santos C, Dumonceaux A. Bronchiolite aiguë du nourrisson. *Arch Pédiatrie.* 1 mars 2000;7:21s-6s.
95. Sakulchit T, Goldman RD. Nébulisation d'épinéphrine chez les jeunes enfants atteints de bronchiolite. *Can Fam Physician.* déc 2016;62(12):e718-20.
96. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 14 mai 2009;360(20):2079-89.
97. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219879.htm>
98. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr.* 1 mai 1998;132(5):849-53.
99. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225445.htm>
100. Milner A. Rôle des anticholinergiques dans la bronchiolite aiguë du nourrisson. *Arch Pédiatrie.* 1 janv 1995;2:159s-62s.
101. Grewal S, Goldman RD. Solution saline hypertonique pour la bronchiolite chez les bébés. *Can Fam Physician.* juin 2015;61(6):e273-5.
102. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 juill 2013;(7):CD006458.
103. Wu S, Baker C, Lang ME, Schragger SM, Liley FF, Papa C, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* juill 2014;168(7):657-63.

104. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Beyfortus (nir sévimab) - Virus respiratoire syncytial. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456503/fr/beyfortus-nirsevimab-virus-respiratoire-syncytial
105. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Présentation de l'immunisation - Infections. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/immunisation/pr%C3%A9sentation-de-l-immunisation>
106. Carcelin, Chevailler, Fournel, Gubler, Lelièvre, Seillès, Vitte G A, S, B, J D, E, J. Immunologie fondamentale et pathologique : enseignements théorétiques et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin / Immunopathologie et immuno-intervention. Vol. 2ème édition. Elsevier Masson;
107. VIDAL [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Les anticorps monoclonaux. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>
108. Aziz M, Iheanacho F, Hashmi MF. Physiology, Antibody. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546670/>
109. Les immunoglobulines [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/IMMUNOGLOBULINES_GAM.pdf
110. The birth of monoclonal antibodies | Nature Immunology [Internet]. [cité 27 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/ni.3608>
111. Teillaud JL. Une histoire de fusion... réussie et non brevetée : les anticorps monoclonaux. médecine/sciences. 1 déc 2009;25(12):1010-1010.
112. Brady T, Cayatte C, Roe TL, Speer SD, Ji H, Machiesky L, et al. Fc-mediated functions of nirsevimab complement direct respiratory syncytial virus neutralization but are not required for optimal prophylactic protection. Front Immunol. 2023;14:1283120.
113. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Bronchiolite : la HAS publie des réponses rapides pour accompagner l'administration du Beyfortus®. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461146/fr/bronchiolite-la-has-publie-des-reponses-rapides-pour-accompagner-l-administration-du-beyfortus
114. VIDAL [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Synagis 100 mg/ml sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/synagis-100-mg-ml-sol-inj-146801.html>
115. Sénat [Internet]. 2023 [cité 24 oct 2024]. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569.html>
116. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
117. Bilan démographique 2023 - Insee Première - 1978 [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004>

118. Actualités | MesVaccins [Internet]. [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/22300-france-la-campagne-d-immunisation-des-nouveau-nes-et-nourrissons-contre-les-infections-a-vrs-debute-ce-mois-ci-septembre-2024>
119. Semaine européenne de la vaccination 2024 | Santé publique France [Internet]. [cité 22 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2024/semaine-europeenne-de-la-vaccination-2024>
120. SPF. La bronchiolite, je l'évite [Affiche 40x60cm] [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/la-bronchiolite-je-l-evite-affiche-40x60cm>
121. CHICAS, Centre Hospitalier Intercommunal des Alpes du Sud, femme, enfant, bébé [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.chicas-gap.fr/specialites/neonatalogie-pediatrie>
122. SPF. Contre la bronchiolite, un traitement préventif et des gestes simples [Affiche 40x60cm] [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/contre-la-bronchiolite-un-traitement-preventif-et-des-gestes-simples-affiche-40x60cm>
123. Scola M. Commande et facturation de Beyfortus® : mode d'emploi [Internet]. Fédération des Pharmaciens de France. 2023 [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.fspf.fr/commande-et-facturation-de-beyfortus-mode-demploi/>
124. L'Assurance Maladie prend désormais en charge deux traitement préventifs contre la bronchiolite | ameli.fr | Sage-femme [Internet]. 2024 [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sage-femme/actualites/l-assurance-maladie-prend-desormais-en-charge-deux-traitement-preventifs-contre-la-bronchiolite>
125. Institut Pasteur [Internet]. 2024 [cité 26 sept 2024]. Bronchiolite : deux études françaises démontrent l'efficacité du Beyfortus® dans la prévention des cas graves et la réduction des hospitalisations chez les nourrissons. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/bronchiolite-deux-etudes-francaises-demonstrent-efficacite-du-beyfortusr-prevention-cas-graves>
126. CNOP [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Campagne d'immunisation des nouveau-nés et nourrissons contre les infections à VRS pour la saison 2024-2025. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/campagne-d-immunisation-des-nouveau-nes-et-nourrissons-contre-les-infections-a-vrs-pour-la-saison-2024-2025>

Mercier Charlotte :

Titre de la thèse : Rôle du pharmacien dans la prévention des bronchiolites à VRS : enquête d'opinion auprès des parents sur le Beyfortus

Résumé de la thèse :

La bronchiolite est une infection virale respiratoire qui affecte principalement les nourrissons de moins de 2 ans. Majoritairement causée par le virus respiratoire syncytial (VRS), elle débute par un simple rhume mais peut rapidement évoluer vers une détresse respiratoire. Les bronchiolites du nourrisson engendrent chaque année de nombreux passages aux urgences et hospitalisations, il s'agit d'un enjeu de santé publique majeur. Pour lutter contre cette maladie, de nouvelles stratégies de prévention ont vu le jour, notamment avec l'arrivée du Beyfortus® fin 2023. Bien qu'un médicament préventif existait déjà, le Synagis®, il était réservé aux nourrissons les plus vulnérables. Le Beyfortus® est un anticorps monoclonal qui offre une immunité passive contre le VRS et vise à élargir la protection à un plus grand nombre de nourrissons. Cette thèse explore l'opinion que se font les parents sur l'immunisation par le Beyfortus® au cours de la 1^{ère} campagne de prévention. Les résultats de cette première campagne sont globalement positifs avec une nette réduction des hospitalisations, montrée par plusieurs études, mais également un accueil favorable de la part des parents concernés.

MOTS CLES

BRONCHIOLITE – NOURISSON – BEYFORTUS® – CAMPAGNE

Présidente : Mme Nidia ALVAREZ-RUEDA, Maître de Conférence en Mycologie et parasitologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Asseseurs :

Mme Sophie FOUGERAY, Maître de Conférence d'Immunologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Mme Théa LHERMET, Docteur en Pharmacie diplômée de la faculté de Montpellier