

■ Analyse bibliographique

■ Prévention des infections à VRS par nirsevimab chez des nouveau-nés à terme bien portants

HAMMITT LL, DAGAN R, YUAN Y *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*, 2022;386:837-846.

Le virus syncytial respiratoire (VRS) est une cause majeure d'infection respiratoire aiguë avec hospitalisation chez le nourrisson. Bien que les anciens prématurés et les enfants ayant une pathologie respiratoire ou cardiaque soient les plus à risque d'infection sévère, les nouveau-nés à terme ont un risque non négligeable d'hospitalisation dans le cadre d'une infection à VRS.

Le nirsevimab est un anticorps recombinant humain qui bloque l'entrée du virus dans la cellule, son action est plus puissante dans les modèles animaux par rapport au palivizumab. Chez les prématurés, une dose unique avant la saison du VRS a une efficacité de 70 % dans la prévention d'une infection à ce virus. Cependant, les études chez les nouveau-nés à terme manquent. L'objectif de cet essai de phase III était donc d'évaluer l'efficacité et la sûreté de l'utilisation du nirsevimab dans cette population au cours de sa première saison d'exposition au VRS.

Les enfants nés à plus de 35 semaines d'aménorrhée (SA) et ayant moins d'un an avant l'entrée dans la saison du VRS étaient éligibles. Ceux ayant les critères pour recevoir du palivizumab, ayant eu une fièvre dans les 7 jours avant la randomisation ou une infection antérieure à VRS étaient exclus. Les participants étaient randomisés pour recevoir dans un ratio 2:1 du nirsevimab (50 mg si < 5 kg et 100 mg si ≥ 5 kg) ou un placebo dans un des 150 sites de 20 pays de l'hémisphère nord entre juillet et novembre 2019 et dans un des 10 sites d'un pays de l'hémisphère sud entre janvier et mars 2020.

L'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité du traitement sur les soins médicaux liés à une infection respiratoire à VRS dans les 150 jours après l'injection et l'objectif secondaire était de voir l'efficacité sur le nombre d'hospitalisations pendant la même période. Les effets secondaires étaient recensés dans les 2 groupes. Les dosages du médicament et des anticorps anti-médicament étaient réalisés de façon échelonnée dans l'année suivant l'injection.

Au total, 1 478 enfants (987 dans le groupe nirsevimab et 491 dans le groupe placebo) ont été randomisés et ont reçu une injection, 98,3 % ont complété l'étude pendant les 150 premiers jours de suivi et 91,7 % pendant 360 jours. L'âge médian à l'inclusion était de 2,6 mois (0,03-11,1). Des soins médicaux liés à une infection à VRS ont été nécessaires chez 12 enfants (1,2 %) du groupe nirsevimab et 25 enfants (5 %) du groupe placebo, soit une efficacité de 74,5 % (IC 95 % : 49,6 à 87,1 ;

$p < 0,001$) pour le médicament. Une hospitalisation pour une infection à VRS a été nécessaire pour 6 enfants (0,6 %) dans le groupe nirsevimab *versus* 8 enfants (1,6 %) dans le groupe placebo, soit une efficacité de 62,1 % (IC 95 % : -8,6 à 86,8 ; $p = 0,07$) pour le traitement. Ainsi, les enfants recevant le nirsevimab avaient un HR de 0,23 (IC 95 % : 0,12 à 0,47) de recevoir des soins médicaux pour une infection à VRS.

Toutes les analyses en sous-groupes selon l'âge, le sexe, l'âge gestationnel et le poids montraient toujours une efficacité significative du nirsevimab par rapport au placebo. La demi-vie médiane du médicament était de $68,7 \pm 10,9$ jours. La présence d'anticorps anti-médicament était de 6,1 % dans le groupe nirsevimab, sans que cela modifie la pharmacocinétique de façon évidente à J150.

Dans le groupe médicament, 6,8 % enfants ont présenté des effets secondaires sérieux *versus* 7,3 % dans le groupe placebo.

Ce travail montre que le nirsevimab en une seule injection, réalisée avant la saison du VRS, permet de limiter les soins médicaux et les hospitalisations en rapport direct avec une infection respiratoire liée au virus chez des nourrissons nés au-delà de 35 SA. Les effets secondaires en rapport avec le traitement étaient limités.

■ Association entre une insuffisance respiratoire aiguë chez le nourrisson et le développement neurocognitif ultérieur

WATSON RS, BEERS SR, ASARO LA *et al.* Association of acute respiratory failure in early childhood with long-term neurocognitive outcomes. *JAMA*, 2022;327:836-845.

Environ 23 000 nourrissons par an sont hospitalisés aux États-Unis pour une détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique invasive. Dans la littérature, les prématurés et les adultes avec des comorbidités font partie des populations à risque de complications. En revanche, il existe peu de données concernant l'évolution neurologique à la sortie d'hospitalisation des enfants n'ayant pas d'antécédents en période néonatale hospitalisés pour une détresse respiratoire aiguë.

Le but de ce travail était d'évaluer l'état cognitif des enfants 3 à 8 ans après une hospitalisation en soins intensifs pour une détresse respiratoire aiguë dans les premiers mois de vie en comparaison du développement neurocognitif d'un membre de leur fratrie n'ayant pas eu de détresse respiratoire aiguë.

Cette étude de cohorte prospective avec analyse des patients appariés sur un/une de leur frère/sœur biologique a été

réalisée dans 31 centres de soins intensifs et de neuropsychologie nord-américains. Les patients âgés de moins de 8 ans avec un état neurologique normal avant l'entrée en réanimation et pas plus d'une dysfonction neurocognitive modérée à la sortie ont été inclus. Les enfants avec des déficits neurologiques, un syndrome génétique, un antécédent de prématurité ou un poids de naissance inférieur à 2 500 g et ceux ayant eu un arrêt cardiaque ou un traumatisme crânien avec perte de connaissance ont été exclus. Les membres de la fratrie inclus devaient être âgés de 4 à 16 ans au moment des évaluations neurocognitives et avoir un développement neurologique normal, n'avoir jamais eu d'anesthésie générale, ni séjourné en réanimation.

L'objectif primaire était l'estimation par un psychologue du quotient intellectuel (QI) pour toutes les paires de frères et sœurs après l'âge de 4 ans. L'objectif secondaire était l'évaluation de l'attention, du langage, du calcul, de l'apprentissage, de la mémoire, des capacités visuo-spatiales et motrices, et des fonctions exécutives.

121 paires de frères et sœurs ont été incluses entre 2014 et 2017, 116 ont complété l'objectif primaire et 66 l'objectif secondaire. L'âge médian des patients hospitalisés en réanimation (45 % de filles) était de 1 an (0,2-3,2), avec une durée médiane de ventilation mécanique de 5,5 jours (3,1-7,7) et une durée médiane de séjour de 8 jours (5,1-12). Les causes d'hospitalisation étaient majoritairement une bronchiolite ou une crise d'asthme dans 44 % des cas et une pneumopathie dans 37 %. L'évaluation neurocognitive était réalisée à l'âge médian de 6,6 ans (5,4-9,1). Le frère/la sœur apparié(e) (60 % de filles) était évalué(e) à l'âge médian de 8,4 ans (7-10,2).

3 à 8 ans après leur hospitalisation pour une détresse respiratoire aiguë, les patients avaient un QI médian de 101,5 *versus*

104,3 pour leur frère/sœur, soit une différence médiane de -2,8 (IC 95 % : -5,4 à -0,2), 17 % avaient des scores d'au moins 15 points plus bas que leur frère/sœur et 16 % avaient un QI < 85 *versus* 7 % chez leur frère/sœur ($p = 0,03$). Il n'y avait pas de différence significative en analyse de sous-groupes selon l'étiologie et/ou la sévérité de la détresse respiratoire, la durée et le type de ventilation mécanique ou la durée d'hospitalisation.

Par rapport à leur frère/sœur, les patients avaient des scores significativement plus bas pour la mémoire (différence médiane de -0,9), les capacités visuo-spatiales (-0,9 [IC 95 % : -1,8 à -0,1]) et la motricité fine (-3,1 [IC 95 % : -4,9 à -1,4]). En revanche, les scores de calcul étaient significativement plus hauts (4,4 [IC 95 % : 0,2 à 8,5]). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour l'attention, le langage et les fonctions exécutives.

Cette étude suggère que les nourrissons hospitalisés pour une détresse respiratoire aiguë en réanimation sans atteinte neurologique à la sortie ont un QI et des tests de performances significativement plus faibles dans l'enfance que leur frère/sœur non hospitalisé(e). Ces différences sont cependant minimes et leur impact clinique n'est pas certain.



J. LEMALE

Service de Gastroentérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.