

Prévention des infections à VRS chez les enfants et les adultes

Dr Mohamed Meghadecha

Infectiologue, MD
Service médecine interne
CH Eure-seine

Caen, le 19/09/2024

Liens d'intérêt

Aucun

Contexte?

Le FARDEAU du VRS

Table 1. Estimated annual and average annual rates per 100 000 of influenza (Flu)- and RSV-associated respiratory hospitalizations in different age groups, 2003–2011

Season/Age group (years)	<1	1–4	5–17	18–49	50–64	65–74	≥75
2003–2004	Flu 435.2 (376, 499)	84.5 (65.5, 104)	10.5 (6.4, 14.7)	24.2 (18.5, 29.8)	76.6 (60.8, 92.1)	155.6 (128, 183)	337.4 (283, 398)
	RSV 2126.4 (1958, 2301)	127.5 (76.1, 183)	1.6 (–10.5, 13.8)	13.3 (–2.3, 28.6)	29.8 (–11, 70)	16.7 (–63.4, 92.4)	191.1 (47.6, 341)
2004–2005	Flu 124.7 (36.1, 218)	–0.5 (–28.7, 27.9)	4.6 (–1.5, 10.6)	32.6 (24.4, 40.9)	117.4 (94.7, 140)	269.6 (228, 311)	713.5 (632, 799)
	RSV 1726.1 (1589, 1868)	103.5 (61.8, 148)	1.3 (–8.5, 11.2)	10.8 (–1.9, 23.2)	24.2 (–8.9, 56.8)	13.5 (–51.5, 75)	155.1 (38.6, 277)
2005–2006	Flu 28.7 (–34.5, 91.7)	13.9 (–5.2, 34.3)	5.7 (1.6, 10)	18.5 (12.9, 24.2)	46.3 (30.7, 61.6)	111.1 (82.5, 138)	257.3 (197, 314)
	RSV 1997.8 (1840, 2162)	119.8 (71.5, 172)	1.5 (–9.8, 13)	12.5 (–2.2, 26.8)	28.0 (–10.3, 65.7)	15.7 (–59.6, 86.8)	179.5 (44.7, 321)
2006–2007	Flu 50.8 (–5.7, 105)	5.5 (–11.1, 22.8)	4.4 (1.0, 7.9)	21.2 (16.2, 26)	42.6 (29, 55.8)	83.3 (59.6, 106)	193.5 (143, 240)
	RSV 2092.2 (1927, 2264)	125.5 (74.9, 180)	1.6 (–10.3, 13.6)	13.1 (–2.3, 28.1)	29.4 (–10.8, 68.8)	16.4 (–62.4, 90.9)	188.0 (46.8, 336)
2007–2008	Flu 63.6 (–28.0, 152)	7.4 (–19.4, 35.7)	7.6 (1.8, 13.1)	29.9 (22.1, 37.7)	67.1 (45.4, 88.6)	135.1 (96.5, 173)	351.2 (271, 428)
	RSV 1606.6 (1479, 1739)	96.4 (57.5, 138)	1.2 (–7.9, 10.4)	10.0 (–1.8, 21.6)	22.5 (–8.3, 52.9)	12.6 (–47.9, 69.8)	144.4 (36, 258)
2008–2009	Flu 57.8 (–11, 126)	–0.6 (–22.6, 20.7)	3.5 (–0.8, 7.9)	20.7 (14.6, 26.6)	37.4 (20.9, 54.2)	60.6 (30.8, 91.5)	150.1 (85.8, 210)
	RSV 1796.8 (1655, 1945)	107.8 (64.3, 154)	1.3 (–8.8, 11.7)	11.2 (–2, 24.1)	25.2 (–9.3, 59.1)	14.1 (–53.6, 78.1)	161.5 (40.2, 288)
Spring/Summer 2009	Flu 142.1 (90.9, 193)	55.9 (39.2, 72.3)	32.8 (29.5, 36.3)	27.5 (23, 32.1)	48.2 (35.1, 60.8)	47.3 (23.7, 70.8)	23.0 (–23, 72.4)
	RSV 63.8 (60.1, 70.6)	3.91 (2.3, 5.6)	0.1 (–0.3, 0.4)	0.4 (–0.1, 0.9)	0.9 (–0.3, 2.1)	0.5 (–1.9, 2.8)	5.9 (1.5, 10.5)
2009–2010	Flu 61.3 (–97.7, 220)	100.5 (66.3, 134)	6.8 (–0.1, 14.1)	13.8 (4.4, 23.4)	12.5 (–13.1, 38.2)	29.2 (–16.3, 77.5)	–56.6 (–152, 41.8)
	RSV 2057.4 (1808, 2320)	136.5 (81.5, 195)	1.7 (–11.2, 14.8)	14.2 (–2.5, 30.6)	31.9 (–11.8, 74.9)	17.8 (–67.9, 98.9)	204.6 (51, 365)
2010–2011	Flu 68.1 (–61.9, 199)	24.2 (–6.2, 55.8)	9.1 (2.9, 15.9)	16.2 (7.3, 25)	75.6 (51.5, 99.3)	114.5 (69.3, 159)	337.1 (248, 428)
	RSV 1699.09 (1493, 1916)	112.8 (67.3, 161)	1.4 (–9.3, 12.2)	11.7 (–2.1, 25.2)	26.4 (–9.7, 61.9)	14.7 (–56, 81.7)	169.0 (42.1, 302)
Annual average	Flu 129.0 (79.2, 179)	36.4 (21.6, 51.4)	10.6 (7.5, 13.7)	25.6 (21.3, 29.8)	65.5 (54, 76.9)	125.8 (105, 147)	288.3 (244, 331)
	RSV 1895.8 (1735, 2063)	116.7 (69.6, 167)	1.5 (–9.6, 12.6)	12.1 (–2.1, 26.1)	27.3 (–10.1, 64)	15.3 (–58, 84.6)	174.9 (43.6, 312)

6,6 milliards aux USA

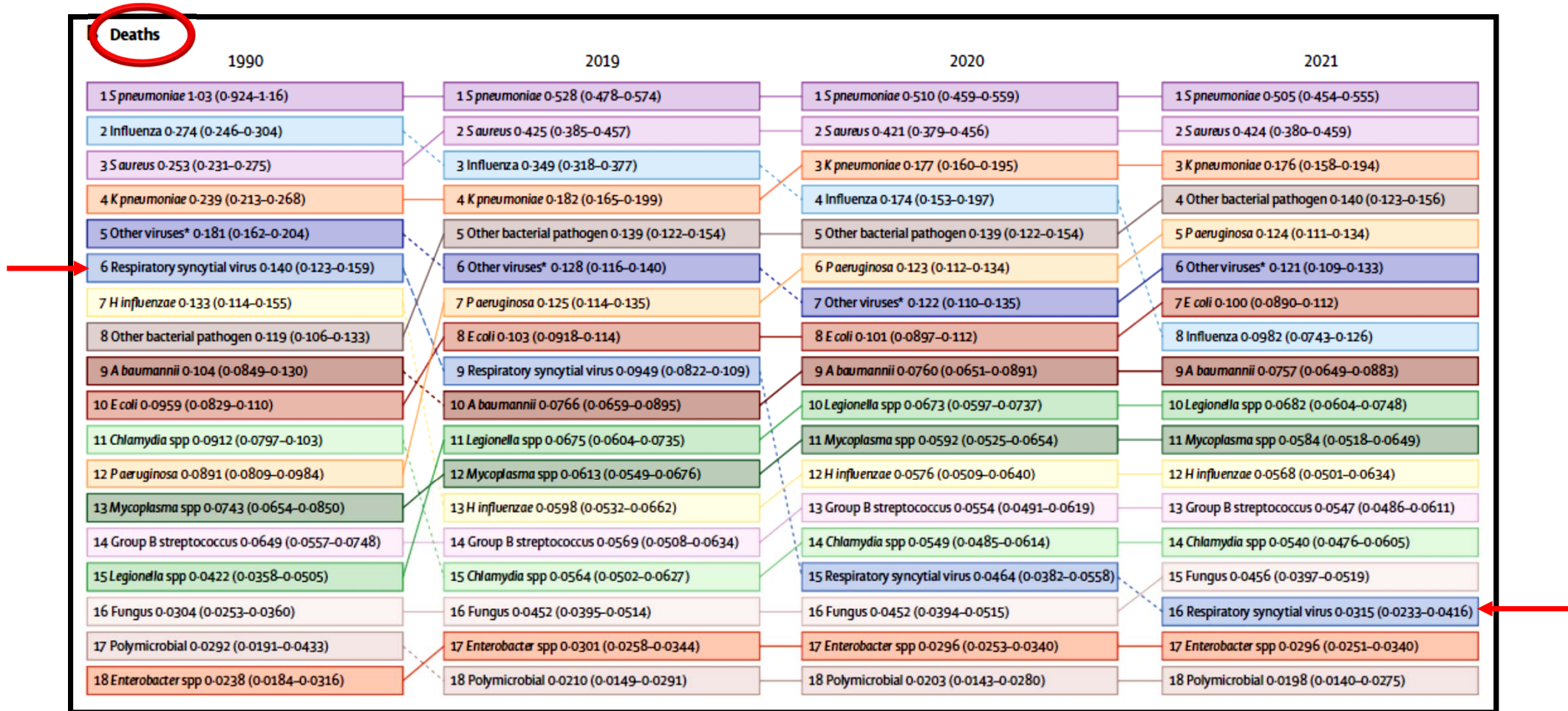
Contexte?

Principales causes de décès dans le monde en 1990, 2019 et 2021

Causes principales, 1990	Taux de mortalité normalisés selon l'âge (pour 100 000), 1990	Causes principales, 2019	Taux de mortalité normalisés selon l'âge (pour 100 000), 2019	Causes principales, 2021	Taux de mortalité normalisés selon l'âge (pour 100 000), 2021
1 Cardiopathie ischémique	158,9 (147,4 à 165,4) [†]	1 Cardiopathie ischémique	110,9 (102,5 à 116,9)	1 Cardiopathie ischémique	108,7 (99,8 à 115,6)
2 AVC	144,3 (134,0 à 152,3)	2 AVC	89,3 (81,6 à 95,6)	2 COVID-19	94,0 (89,2 à 100,0)
3 BPCO*	71,9 (64,6 à 77,5)	3 BPCO*	46,1 (42,0 à 49,8)	3 AVC	87,4 (79,5 à 94,4)
4 Infections des voies respiratoires inférieures	61,8 (57,0 à 66,8)	4 Infections des voies respiratoires inférieures	34,7 (31,5 à 37,5)	4 BPCO*	45,2 (40,7 à 49,8)
5 Maladies diarrhéiques	60,6 (46,7 à 79,6)	5 Troubles néonataux	30,7 (26,8 à 35,3)	5 Autre mortalité liée à la pandémie... ^{**}	32,3 (24,8 à 43,3)
6 Troubles néonataux	46,0 (43,5 à 48,9)	6 Maladie de Alzheimer	25,0 (6,2 à 65,0)	6 Troubles néonataux	29,6 (25,3 à 34,4)
7 Tuberculose	40,0 (34,1 à 44,6)	7 Cancer des poumons	23,7 (21,8 à 25,8)	7 Infections des voies respiratoires inférieures	28,7 (26,0 à 31,1)
8 Cancer des poumons	27,6 (26,1 à 29,0)	8 Diabète	19,8 (18,5 à 20,8)	8 Maladie de Alzheimer	25,2 (6,4 à 65,6)
9 Maladie de Alzheimer	25,1 (6,0 à 66,1)	9 Maladie rénale chronique	18,6 (16,9 à 19,8)	9 Cancer des poumons	23,5 (21,2 à 25,9)
10 Cirrhose du foie	24,4 (22,3 à 27,5)	10 Maladies diarrhéiques	17,1 (12,4 à 23,2)	10 Diabète	19,6 (18,2 à 20,8)
		11 Cirrhose du foie	17,1 (15,9 à 18,5)	11 Maladie rénale chronique	18,5 (16,7 à 19,9)
				12 Cirrhose du foie	16,6 (15,2 à 18,2)
14 Diabète	18,2 (17,0 à 19,1)	14 Tuberculose	14,9 (13,7 à 16,4)	14 Maladies diarrhéiques	15,4 (10,9 à 20,9)
18 Maladie rénale chronique	14,9 (13,7 à 16,4)			16 Tuberculose	14,0 (12,6 to 15,8)

 Maladies non transmissibles
 Maladies transmissibles, maternelles, néonatales et alimentaire

Contexte?



BD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis.* 2024 Sep;24(9):974-1002. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00176-2. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38636536; PMCID: PMC11339187.

Contexte?

Un virus responsable d'un lourd fardeau, chez l'enfant comme chez l'adulte

RVS = 34 M d'infection virale des voies respiratoires inférieures LTRI ; 3,4 M hospitalisations chez les enfants < 5 ans

La mortalité par infection à VRS est variable car très liée au terrain sous-jacent.

Elle est minime, voire nulle, dans les pays les plus riches chez le jeune nourrisson à terme qui représente la très grande majorité des nourrissons infectés chaque année par le VRS

Elle est par contre beaucoup plus élevée dans certaines populations à risque:

- Les prématurés
- Les maladies chroniques respiratoires et cardiaques à tout âge,
- Les personnes âgées
- La présence d'une comorbidité sévère (maladie neuromusculaire, immunosuppression, tumeurs malignes)

Inertie immunitaire vs dette immunitaire vs déficit immunitaire partiel

Contexte?



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RECOMMANDATION

Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus

Validé par le Collège le 27 juin 20



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans
sanitaire, social et médical

27 juin 2024

Décision n°2024.0166/DC/SESPEV du 27 juin 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus »

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 27 juin 2024,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et suivants ;
Vu la saisine de la Direction générale de la santé en date du 4 mai 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La recommandation vaccinale intitulée « Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus », ci-jointe, est adoptée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 27 juin 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

5 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX - Tél : +33(0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33(0) 1 55 93 74 00
www.has-sante.fr - N° SIRET : 110 000 445 00020 - code APE : 8411 Z



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

DGS-URGENT

DATE : 27/08/2024

REFERENCE : DGS-URGENT N°2024_13

TITRE : THERAPEUTIQUES DISPONIBLES POUR LA PROCHAINE CAMPAGNE D'IMMUNISATION DES NOUVEAU-NÉS ET NOURRISSONS CONTRE LES INFECTIONS A VRS

27 août 2024

Professionnels ciblés

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

☐ Chirurgien-dentiste	☐ Audioprothésiste	☐ Podo-Orthésiste
☐ Ergothérapeute	☐ Autre professionnel de santé	☒ Sage-femme
☐ Manipulateur ERM	☐ Orthopédiste-Orthésiste	☐ Diététicien
☒ Médecin-autre spécialiste	☐ Pédiatre-Podologue	☐ Pharmacien
☐ Infirmier	☐ Opticien-Lunetier	☐ Psychomotricien
☐ Masseur Kinésithérapeute	☐ Orthoptiste	☐ Orthoprothésiste
☒ Médecin généraliste	☐ Orthophoniste	☐ Technicien de laboratoire médical

Zone géographique

☒ National ☐ Territorial

Mesdames, Messieurs,

Ce DGS-Urgent a pour objet de compléter le DGS-Urgent N°2024_10 diffusé le 3 juillet 2024 et de vous présenter l'ensemble des thérapeutiques disponibles pour la prochaine campagne de prévention visant à la protection des nourrissons et nouveau-nés contre le virus respiratoire syncytial (VRS).

1. Traitements préventifs disponibles : Synagis® et Beyfortus®

a. Palivizumab (Synagis®)

Indication :
Synagis® est un anticorps monoclonal indiqué pour prévenir les formes graves d'infections à VRS chez les prématurés et les nourrissons à haut risque.

Population éligible :
Elle comprend les enfants à risque élevé d'infection à VRS selon les critères suivants :
- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

Disponibilité :
Le médicament est disponible dans les établissements de santé publics et privés (inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités).

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

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/recommandation_strategie_vaccinale_de_prevention_des_infections_par_le_vrs_chez_ladulte_age_de_60_ans_et_plus.pdf
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/decision_n2024.0166.dc.sespev_du_27_juin_2024_du_collège_de_la_has_portant_adoption_de_la_reco_strategie_vaccinale_preventio.pdf
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_no2024_13_therapeutiques_disponibles_pour_la_prochaine_campagne_d_immunisation_vrs.pdf

Un peu d'histoire!

- 1955: Un virus respiratoire isolé chez des chimpanzés présentant un coryza = **Agent du coryza du chimpanzé (CCA)** (Morris et al., 1956)
- 1957: isolement d'un virus CCA like chez des NRS avec Infection respiratoire inférieurs (IRI)
- Renommé **virus respiratoire syncytial (RSV)** (Chanock et al., 1957; Chanock et al., 1968) pour deux de ses propriétés: Atteinte respiratoire + sa capacité à former des **syncytia** dans les cellules en culture tissulaire
- 1966: Premier essai vaccinal
- 1985: Etudes sur gammaglobulines (IGIV) sur la prévention des infections des voies respiratoires par le RSV, Prince et al., 1985

> Proc Soc Exp Biol Med. 1956 Jul;92(3):544-9. doi: 10.3181/00379727-92-22538.

Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza

R E BLOUNT Jr, J A MORRIS, R E SAVAGE

PMID: 13359460 DOI: 10.3181/00379727-92-22538

Article 1956

Newer Viruses

CHIMPANZEE CORYZA AGENT (CCA)

In 1955, Morris, Blount and Savage recovered this virus from 1 of 14 chimpanzees during an outbreak of illness characterized by coughing, sneezing and mucopurulent nasal discharge. All animals that had coryza developed specific antibody. When suscep-

35

Article 1959

tible chimpanzees were inoculated with CCA virus, coryza occurred after a 3-day incubation period. A person working with the infected chimpanzees experienced a coryzal illness and developed a rise in antibody for CCA virus. During a study of infants with laryngotracheobronchitis and pneumonia, Chanock and associates (5) isolated two agents which are indistinguishable from CCA virus. Since 80% of children possessed neutralizing antibody for this virus by the age of 4 years, it appeared that CCA infection was common among young children. When a group of children hospitalized with pneumonia and bronchiolitis was compared with a control group, the incidence of infection as determined by serologic tests was not significantly different. Infection, then, must have resulted in mild illness or none at all. It is of interest that among infants who were hospitalized, whether for respiratory disease or not, the rate of infection was 6 times greater (45%) than in the clinic population (7%). The role of CCA virus in disease and the significance of its apparent wide dissemination in the hospital remains to be determined.

RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS OF A VIRUS RELATED TO CHIMPANZEE CORYZA AGENT (CCA)

I. ISOLATION, PROPERTIES AND CHARACTERIZATION

BY

ROBERT CHANOCK,^{*} BERNARD ROIZMAN AND RUTH MYERS

(Received for publication July 2, 1957)

INTRODUCTION

The present study was undertaken in an attempt to recover new cytopathogenic agents from infants with severe

in the chemically defined medium of Eagle (3) containing either 10 per cent normal inactivated (56 C) human or horse serum. Prior to use, the cultures

Article 1957

BLOUNT RE Jr, MORRIS JA, SAVAGE RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. Proc Soc Exp Biol Med. 1956 Jul;92(3):544-9. doi: 10.3181/00379727-92-22538 . PMID: 13359460

JORDAN WS. Newer viruses. Dis Mon. 1959 Feb;1-38. doi: 10.1016/s0011-5029(59)80007-9. PMID: 13630062. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011502959800079>

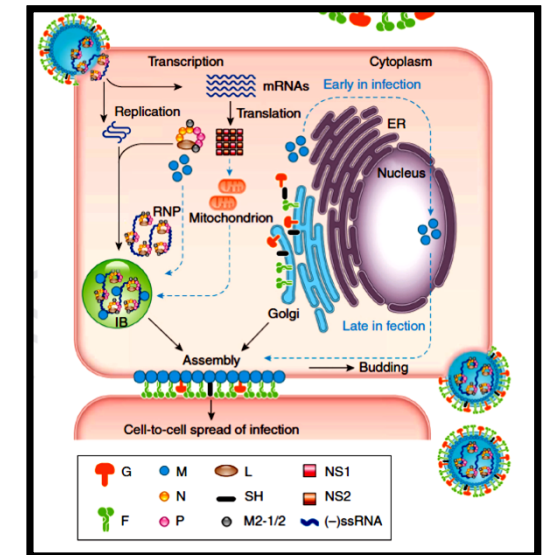
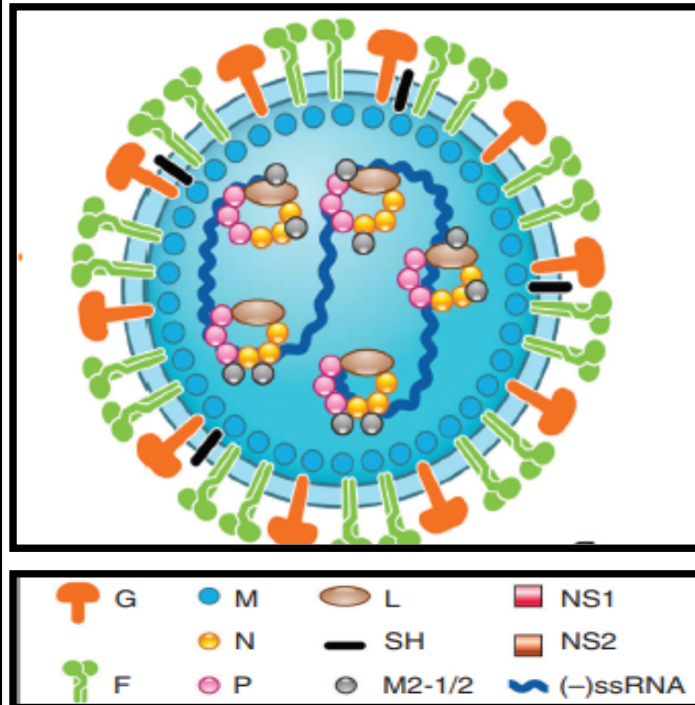
ROBERT CHANOCK, BERNARD ROIZMAN, RUTH MYERS, RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS OF A VIRUS RELATED TO CHIMPANZEE CORYZA AGENT (CCA): ISOLATION, PROPERTIES AND CHARACTERIZATION, American Journal of Epidemiology, Volume 66, Issue 3, November 1957, Pages 281-290, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119901>

Un peu de virologie, mais pas trop!

Virus à ARN enveloppé, simple brin du genre orthopneumoviridae de la famille des pneumoviridae (2022)

Son génome code pour **11 protéines**.

- Non structurales: NS1, NS2, et SH;
 - Structurales : nucléocapside : phosphoprotéine P, nucléoprotéine N et polymérase L et d'enveloppe F (fusion), G, M, et M2
 - **La protéine G** : *Attachement* du virus aux cellules hôtes respiratoires.
- Deux sous-groupes antigéniques **A et B**. Selon les années, on observe une prédominance de circulation de l'un des sous-groupes A et B.
- **La protéine F**: *Fusion* du virus avec la cellule et la formation de syncytia entre cellules voisines.
 - F et G: induisent des anticorps neutralisants



Attachement et Fusion

Pathogénie/ Clinique

- L'effet cytopathogène commun comporte une desquamation des cellules épithéliales de la couche ciliée, une hypersécrétion de mucus et la formation de syncytia
- De la simple rhinite au tableau de détresse respiratoire,
- Bronchiolite chez le nouveau né et le NRS

Liste des 5 symptômes de l'IRA :

- Toux nouvelle ou accrue
- Respiration sifflante nouvelle ou accrue
- Production nouvelle ou accrue d'expectorations
- Essoufflement nouveau ou accru
- Tachypnée (au moins 25 respirations par minute ou augmentation d'au moins 15 % par rapport à la valeur de base au repos)

IVRI-VRS: avec au moins **3 symptômes**, parmi les 5 symptômes présentés ci-dessus, et confirmées par écouvillonnage nasal (test RT-PCR dans les 7 jours suivant la déclaration des symptômes de l'IRA) pendant la première saison de VRS

IVRI-VRS sévères : 03 critères

- Hospitalisation due à l'IVRI-VRS
- Supplémentation en oxygène nouvelle ou accrue
- Ventilation mécanique nouvelle ou accrue (y compris la ventilation en pression positive continue)

Traitement

La ribavirine :

Seul antiviral ayant une activité reconnue sur le VRS, (en aérosol ou intraveineux)

Utilisation quasi *compassionnelle* chez les sujets les plus fragiles atteints d'infection respiratoire grave à VRS en réanimation comme notamment les immunodéprimés

Ziresovir (AK0529; RO-0529) : Phase 2. testé à 2 mg*2/j chez les enfants de 1 à 24 mois

Sisunatovir (Synonyms: RV521)

Number of RSV direct-acting antivirals currently in active development/ approved or discontinued. Only assets by pharmaceutical companies are shown.		
Target	Active development/approved, #	Discontinued, #
RSV-F	2	13
RSV-L, nucleos(t)ide analog	3	4
RSV-L, Cap domain	1	2
RSV-L, Connector domain	0	6
RSV-P	0	1
RSV-N	1	3
RSV-M2-1	0	?
IMPDH	1	1
TOTAL	8	30

1, Avery L, Hoffmann C, Whalen KM. The Use of Aerosolized Ribavirin in Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections in Adult Immunocompromised Patients: A Systematic Review. Hosp Pharm. 2020 Aug;55(4):224-235. doi: 10.1177/0018578719836646. Epub 2019 Mar 27. PMID: 32742010; PMCID: PMC7370350

2, Churiso G, Husen G, Bulbula D, Abebe L. Immunity Cell Responses to RSV and the Role of Antiviral Inhibitors: A Systematic Review. Infect Drug Resist. 2022 Dec 14;15:7413-7430. doi: 10.2147/IDR.S387479. PMID: 36540102; PMCID: PMC9759992

3, https://www.medchemexpress.com/ziresovir.html?utm_source=google&utm_medium=CPC&utm_campaign=France&utm_term=HY-109142&utm_content=Ziresovir&gad_source=1&gclid=EAlaIqobChMlouy85ZaciAMVS7VoCR0pLhYHEAAYASAAEgIUAD_BwE

4, Huang L, et al. Safety and efficacy of AK0529 in respiratory syncytial virus-infected infant patients: A phase 2 proof-of-concept trial. Influenza Other Respir Viruses. 2023 Jul 25;17(7):e13176. doi: 10.1111/irv.13176. PMID: 37502622; PMCID: PMC10368966.

5, AN INTERVENTIONAL PHASE 2/3, ADAPTIVE, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY TO INVESTIGATE EFFICACY AND SAFETY OF ORAL SISUNATOVIR COMPARED WITH PLACEBO IN NON-HOSPITALIZED SYMPTOMATIC ADULTS WITH RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION WHO ARE AT RISK OF PROGRESSION TO SEVERE ILLNESS <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06079320?cond=sisunatovir&page=1&rank=6>

6, Bonneux B, et al. Direct-acting antivirals for RSV treatment, a review. Antiviral Res. 2024 Sep;229:105948. doi: 10.1016/j.antiviral.2024.105948. Epub 2024 Jul 5. PMID: 38972604

Vaccination

TABLE 1 | Summary of Selected RSV Vaccines for Use in Adults With Pulmonary Diseases

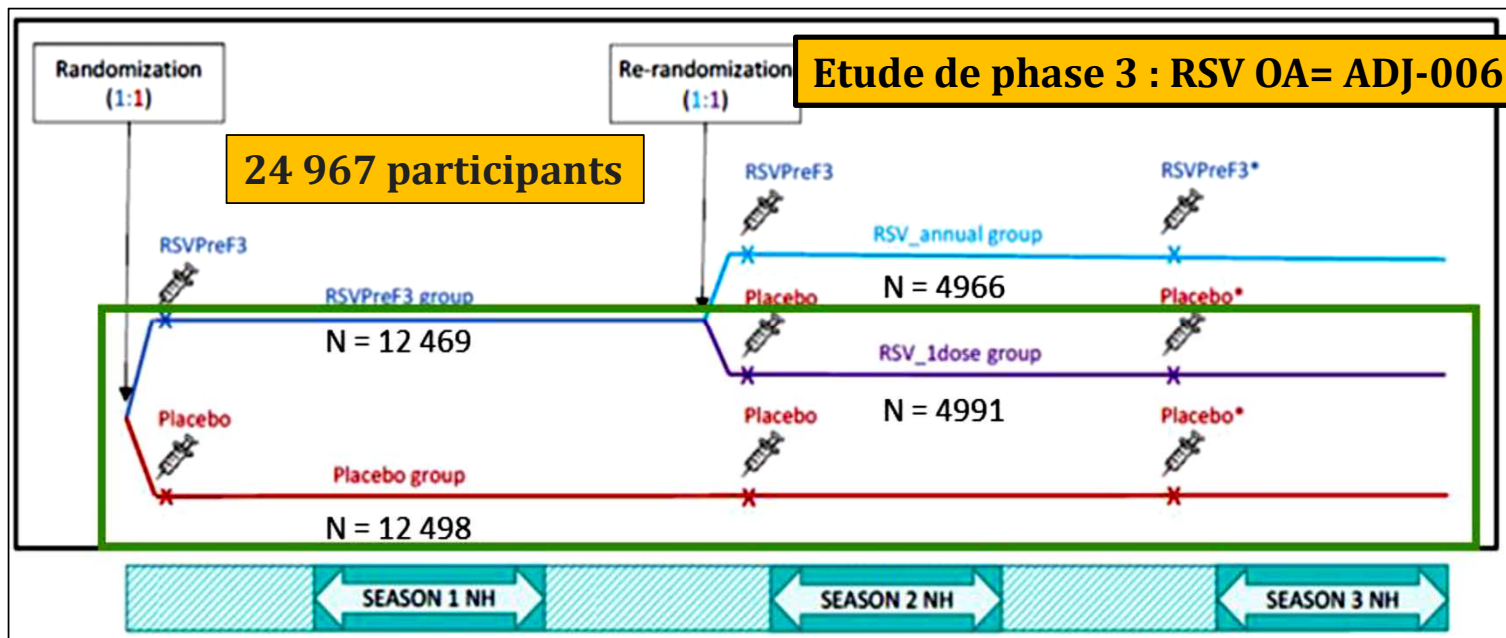
Vaccine	Key Trials	Population	Vaccine Efficacy	Considerations for Pulmonary Disease	FDA Approval Date
RSVPreFOA3 (Arexvy, GlaxoSmithKline)	ARESVi-006 (NCT04886596) ⁶¹	Adults ≥ 60 years of age	83%	Data lacking for patients with pulmonary disease	May 3, 2023
Bivalent RSVPreF (Pfizer)			94% for severe disease ^a		
	RENOIR (NCT05035212) ⁶²	Adults ≥ 60 years of age	67% for 2 signs or symptoms ^b	33% vaccine efficacy in patients with cardiopulmonary disease ^c	May 31, 2023
	NCT04032093 ⁶³	Healthy pregnant women	86% for 3 signs or symptoms ^b		August 21, 2023
mRNA-1345 (Moderna) ^b	ConquerRSV (NCT05127434) ⁶⁴	Adults ≥ 60 years of age	Not reported in adults	Vaccine efficacy similar in patients with COPD	Pending approval
			68% for 1 sign or symptom ^d		
			84% for 2 signs or symptoms ^d		
			82% for 3 signs or symptoms ^d		

03 vaccins approuvés aux USA et en EUROPE: AREXVY (GSK), ABRYVO(Pfizer) et mResva (Moderna)

Vaccination



AREXVY (RSVPreF3 OA) : vaccin monovalent recombinant utilisant une formulation preFusion de la protéine F d'un RSV-A + adjuvanté par *AS01E*



Les objectifs :

- Démontrer l'efficacité vaccinale d'une dose unique du vaccin Arexvy par rapport à un placebo chez les adultes âgés de 60 ans et plus, sur la survenue d'une (MVRI) associée au VRS (sous types A ou B) confirmée par RT-PCR.
- Évaluer l'efficacité d'un rappel annuel du vaccin Arexvy.

Vaccination

	Arexvy n=12 467	Placebo n=12 499	Total n=24 966
Age moyen (ET) (années)	69,5 (6,5)	69,6 (6,4)	69,5 (6,5)
Tranche d'âge, n (%)			
≥65 ans	9 259 (74,3)	9 329 (74,6)	18 588 (74,5)
≥70 ans	5 504 (44,1)	5 519 (44,2)	11 023 (44,2)
≥80 ans	1 017 (8,2)	1 028 (8,2)	2 045 (8,2)
60–69 ans ^a	6 963 (55,9)	6 980 (55,8)	13 943 (55,8)
70–79 ans	4 487 (36,0)	4 491 (35,9)	8 978 (36,0)
Sexe			
Femmes, n (%)	6 488 (52,0)	6 427 (51,4)	12 915 (51,7)
Hommes, n (%)	5 979 (48,0)	6 072 (48,6)	12 051 (48,3)
Fragilité, n (%) ^c			
Fragile	189 (1,5)	177 (1,4)	366 (1,5)
Pré fragile	4 793 (38,4)	4 781 (38,3)	9 574 (38,3)
Non fragile	7 464 (59,9)	7 521 (60,2)	14 985 (60,0)
Non connu	21 (0,2)	20 (0,2)	41 (0,2)

L'efficacité vaccinale était de **79 % à 83%** (IC95% [58 ;94]) après l'administration d'une dose unique de vaccin

L'efficacité vaccinale était de **67,2%** (IC95% [48,2 ;80]) à la saison 2 sans rappel

L'efficacité vaccinale était de **67%** (IC95% [48 ;80]) à la saison 2 après une dose de rappel

Vaccination

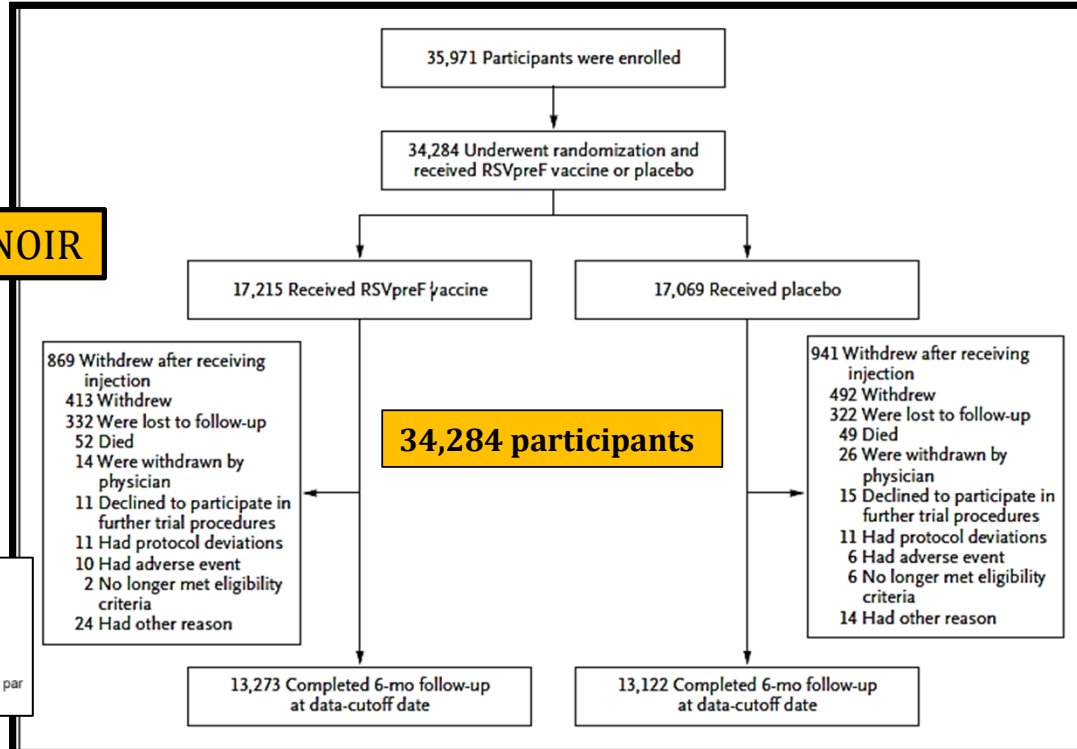


ABRYSVO (RSVPrefF3 OA) : vaccin bivalent utilisant une formulation preFusion de la protéine F d'un RSV-A + RSV-B sans adjuvant

Etude de phase 3 : RENOIR

Liste des 5 symptômes de l'IRA :

- Toux nouvelle ou accrue
- Respiration sifflante nouvelle ou accrue
- Production nouvelle ou accrue d'expectorations
- Essoufflement nouveau ou accru
- Tachypnée (au moins 25 respirations par minute ou augmentation d'au moins 15 % par rapport à la valeur de base au repos)

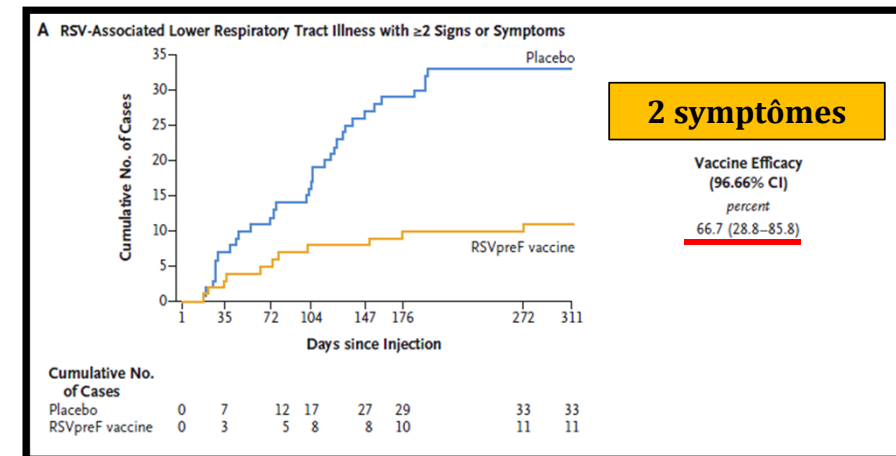
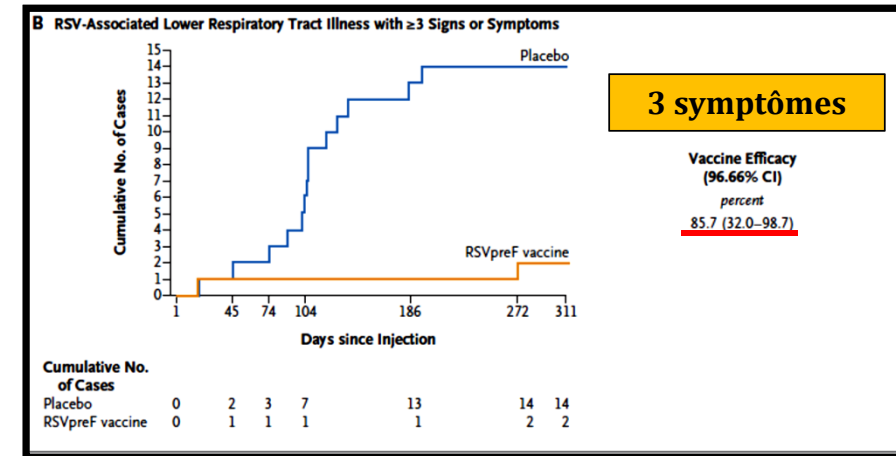


Le critère de jugement principal de cette étude est :

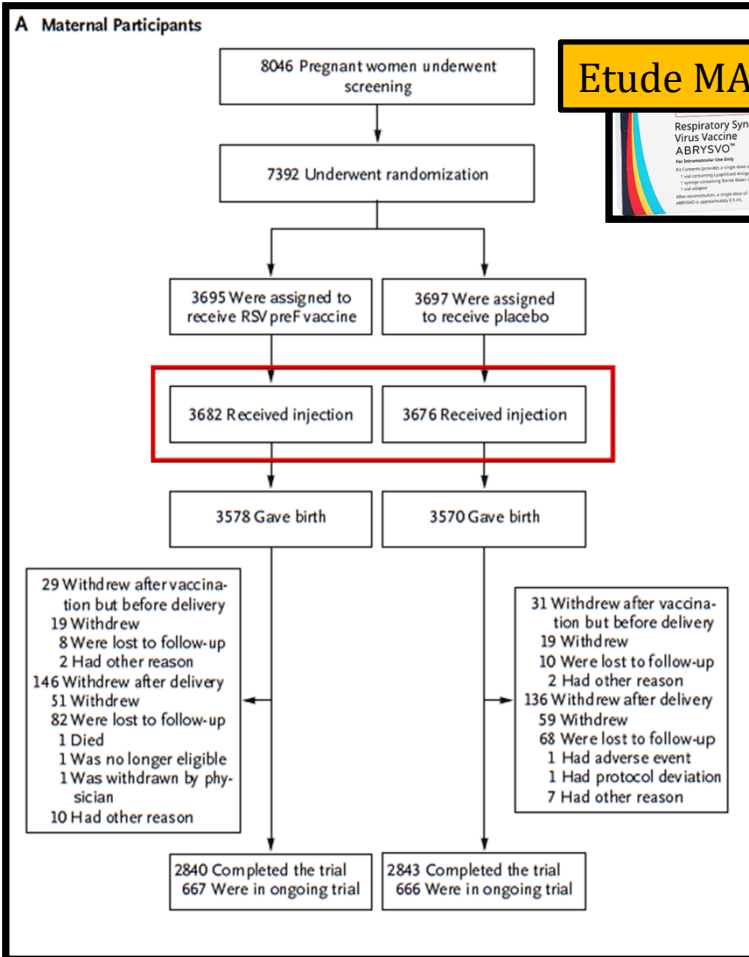
Nombre total de premières **IVRI-VRS**, définies comme des infections respiratoires aiguës (IRA) avec au moins **2 symptômes**, parmi les 5 symptômes, et confirmées par écouvillonnage nasal (test RT-PCR dans les 7 jours suivant la déclaration des symptômes de l'IRA) pendant la première saison de VRS

Vaccination

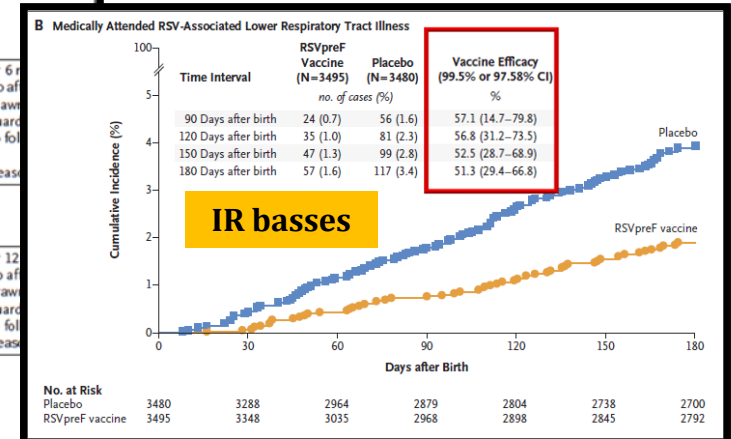
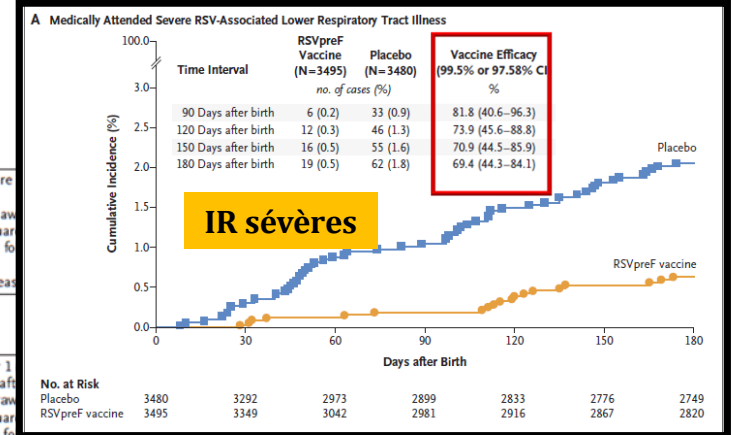
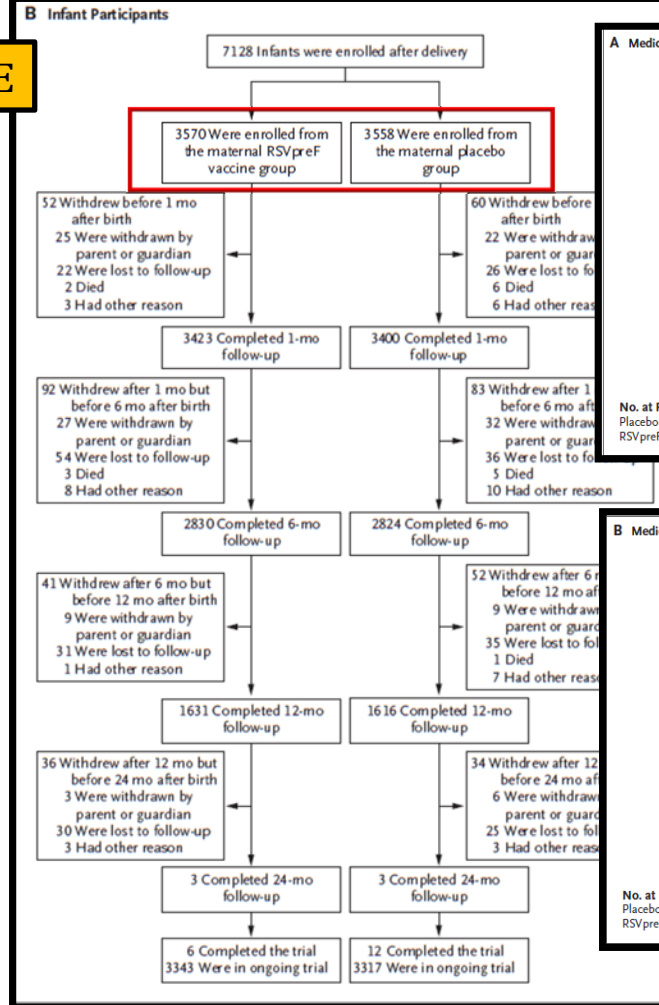
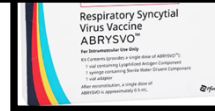
	Groupes vaccinés (tels que randomisés)		Total (N = 32 614) n (%)
	Abrysvo (N = 16 306) n (%)	Placebo (N = 16 308) n (%)	
Sexe			
Hommes	8 800 (51,1)	8 601 (50,4)	17 401 (50,8)
Femmes	8 415 (48,9)	8 468 (49,6)	16 883 (49,2)
Âge à la vaccination			
< 60 ans	1 (< 0,1)	0	1 (< 0,1)
60 à 69 ans	10 756 (62,5)	10 680 (62,6)	21 436 (62,5)
70 à 79 ans	5 488 (31,9)	5 431 (31,8)	10 919 (31,8)
≥ 80 ans	970 (5,6)	958 (5,6)	1 928 (5,6)
Moyenne (SD)	68,3 (6,14)	68,3 (6,18)	68,3 (6,16)



Vaccination



Etude MATISSE



Vaccination



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/405331/2024
EMA/H/C/006278

mResvia (ARNm simple brin, à coiffe en 5', codant pour la glycoprotéine F du virus respiratoire syncytial, stabilisée dans sa conformation de préfusion)

Aperçu de mResvia et pourquoi il est autorisé dans l'Union européenne (UE)

Qu'est-ce que mResvia et dans quel cas est-il utilisé?

mResvia est un vaccin destiné à protéger les adultes âgés de 60 ans et plus contre les maladies des voies respiratoires inférieures (maladies des poumons telles que la bronchite ou la pneumonie) dues au virus respiratoire syncytial (VRS).

mResvia contient une molécule appelée ARN messager (ARNm) comprenant des instructions pour la production d'une protéine VRS appelée glycoprotéine F du VRS-A.

Comment mResvia est-il utilisé?

La dose recommandée est une injection unique dans le muscle de la partie supérieure du bras.

Le vaccin n'est délivré que sur ordonnance et doit être utilisé conformément aux recommandations officielles émises au niveau national par les organismes de santé publique.

Pour plus d'informations sur les conditions d'utilisation de mResvia, voir la notice ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Comment mResvia agit-il?

mResvia agit en préparant l'organisme à se défendre contre le VRS. Il contient une molécule appelée ARNm qui contient des instructions pour la fabrication de la glycoprotéine F du VRS-A. Il s'agit d'une protéine présente à la surface du VRS-A (un sous-type du VRS), dont le virus a besoin pour pénétrer dans les cellules de l'organisme.

Lorsque le vaccin est administré à une personne, certaines de ses cellules lisent les instructions de l'ARNm et produisent temporairement la glycoprotéine F du VRS-A. Le système immunitaire de la personne reconnaît ensuite cette protéine comme étrangère, produit des anticorps et activera les cellules T (globules blancs) pour l'attaquer. Cette réponse immunitaire reconnaît également une protéine similaire, appelée glycoprotéine F du VRS-B, qui se trouve sur le sous-type du VRS-B.

Official address: Consumer Service/1000 1000 • 1000 1000 Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries: Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question: Go to www.ema.europa.eu/contact Telephone: +31 (0)86 781 6000

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2024. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.



Authorised

This medicine is
authorised for use in
the European Union

Moderna mResvia

TABLE 1. Efficacy of 1 dose of Moderna mResvia vaccine against respiratory syncytial virus–associated lower respiratory tract disease among adults aged ≥60 years during phase 2/3 pivotal efficacy trial — multiple countries, 2021–2024

Efficacy evaluation period	Vaccine efficacy against outcome, % (95% CI)*	
	RSV-associated LRTD with ≥2 symptoms [†]	RSV-associated LRTD with ≥3 symptoms [†]
All available follow-up time [§]	47.4 (35.0 to 57.4)	48.4 (27.9 to 63.1)
14 days–4 months postvaccination [¶]	78.7 (62.8 to 87.9)	80.9 (50.1 to 92.7)
14 days–12 months postvaccination	56.1 (42.2 to 66.7)	54.9 (30.5 to 70.7)
12–24 months postvaccination	30.0 (1.1 to 50.7)	36.0 (–12.6 to 64.3)

Abbreviations: LRTD = lower respiratory tract disease; RSV = respiratory syncytial virus; RT-PCR = reverse transcription–polymerase chain reaction; VE = vaccine efficacy.

Vaccination

La sécurité

Vaccins très bien tolérés chez les sujets âgés et femme enceinte; signes locaux au site d'injection
Signal: FA ; SGB

TABLE 2. Estimated respiratory syncytial virus–associated outcomes preventable over two consecutive respiratory syncytial virus seasons and potential vaccine-attributable cases of Guillain-Barré syndrome per 1 million protein subunit respiratory syncytial virus vaccine doses administered among adults aged ≥60 years* — United States, 2024

Vaccine product/Recipient age and risk groups	No. of estimated RSV-associated outcomes preventable per 1 million protein subunit RSV vaccine doses administered (range) ^{†,§}			No. of estimated vaccine-attributable GBS cases (range) [¶]
	Hospitalizations	ICU admissions	Deaths	
GSK Arexvy				
≥75 yrs	4,283 (2,235–6,957)	630 (329–1,023)	605 (202–1,263)	3 (0–10) ^{††}
60–74 yrs; ≥1 chronic medical condition**	2,839 (1,478–4,699)	647 (337–1,071)	246 (83–436)	
60–74 yrs; no chronic medical conditions**	456 (247–731)	72 (39–115)	39 (16–71)	
Pfizer Abrysvo				
≥75 years	3,817 (1,927–6,288)	561 (283–924)	539 (190–1,106)	16 (3–29)
60–74 yrs; ≥1 chronic medical condition**	2,530 (1,363–4,224)	577 (311–963)	219 (74–399)	
60–74 yrs; no chronic medical conditions**	406 (219–679)	64 (34–107)	35 (14–63)	

Abbreviations: ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices; GBS = Guillain-Barré syndrome; ICU = intensive care unit; RSV = respiratory syncytial virus.

Les anticorps monoclonaux



Palivizumab (Synagis) : Le premier anticorps monoclonal développé était un anticorps murin humanisé

Cet anticorps cible *le site II* qui est commun à la *forme pré- et post-fusion de la F*. Cet épitope n'est toutefois pas la meilleure cible pour les anticorps neutralisants. Son rapport coût/bénéfice est toutefois considéré comme mauvais car il prévient environ *55 % des formes sévères* nécessitant une hospitalisation et nécessite *une injection mensuelle*

France dès 1999 une AMM limitée aux nourrissons à haut risque d'infection sévère à VRS, avec comme principales indications:

- Les prématurés de moins de 35 semaines avant l'âge de 6 mois
- Les nourrissons atteints de dysplasie bronchopulmonaire et/ou de cardiopathie congénitale.

son administration par voie intramusculaire doit être répétée tous les mois pendant la saison hivernale et son coût est élevé.

Tarif rétrocession : 272.319 € à 452.2 €

Les anticorps monoclonaux



Nirsevimab: Beyfortus* Astra-Zeneca/Sanofi

Il cible l'épitope Ø de la F qui est l'épitope le plus neutralisant

Développés sur la base de 2 avancées majeures :

- (1) la connaissance des épitopes de la forme pré-fusion de la F
- (2) l'ajout de mutations sur la partie Fc des anticorps (triple mutation YTE M252Y/S254T/T256E) qui augmente considérablement leur demi-vie

Prix public TTC : 401.8 € (taux de remb=30 %)

AMM EUROPE en novembre 2022.

Pour la saison 2023—2024 : 200 000 doses (environ 30 % de la cohorte de naissance)

Résultats semblent positifs lors de la première saison

Les anticorps monoclonaux

Prématuré né entre 29 et 35 SA

Table 2. Medically Attended Lower Respiratory Tract Infection and Hospitalization Associated with Respiratory Syncytial Virus (RSV) through 150 Days after Dose.*

End Points and Analyses	Nirsevimab (N= 969)	Placebo (N= 484)	Relative Difference (95% CI)	P Value
	number (percent)		%	
Medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection				
Poisson regression with robust variance			70.1 (52.3–81.2)	<0.001
Observed events	25 (2.6)	46 (9.5)		
Participants with imputation of data†	24 (2.5)	11 (2.3)		
Cochran–Mantel–Haenszel test: observed events	25 (2.6)	46 (9.5)	72.9 (56.5–83.1)	<0.001
Hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection				
Poisson regression with robust variance			78.4 (51.9–90.3)	<0.001
Observed events	8 (0.8)	20 (4.1)		
Participants with imputation of data†	24 (2.5)	11 (2.3)		
Cochran–Mantel–Haenszel test: observed events	8 (0.8)	20 (4.1)	80.0 (55.0–91.1)	<0.001

N.né ≥35 SA

Table 2. Medically Attended Lower Respiratory Tract Infections and Hospitalizations Associated with Respiratory Syncytial Virus (RSV) through 150 Days after the Injection.*

End Point and Analysis	Nirsevimab (N = 994)	Placebo (N = 496)	Efficacy (95% CI)†	P Value
	no. (%)			
Medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection			74.5 (49.6 to 87.1)	<0.001
Poisson regression with robust variance				
Observed events	12 (1.2)	25 (5.0)		
Participants with imputation of data‡	15 (1.5)	6 (1.2)		
Hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection			62.1 (–8.6 to 86.8)	0.07
Poisson regression with robust variance				
Observed events	6 (0.6)	8 (1.6)		
Participants with imputation of data‡	15 (1.5)	6 (1.2)		

Griffin MP, et al; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):698. doi: 10.1056/NEJMc200019. PMID: 32726528.

Hammitt LL, et al; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726.

Les anticorps monoclonaux

D'autres anticorps à demi-vie longue (Suptavumab, Clesrovimab. . .) ciblant les épitopes V et IV de la F :

- **Suptavumab**: stoppé à la phase 3 pour inefficacité à cause d'une mutation , 2 mutations d'échappement au Suptavumab sont apparues dans la F du RSV-B circulant au cours du développement de cette molécule. Initialement rapportées en Chine en 2014—2016.

Ces mutations sont retrouvées dans 100 % des souches RSV-B de 2017—2018 issues de 8 pays ce qui coïncide avec l'échec clinique du Suptavumab

- **Clesrovimab** (MK-1654) : phase 2/3: Merck

AC monoclonal similaire à nirsevimab, et il cible le site IV du RSV prefusion F .

Des études chez les enfants sont en cours pour évaluer si le clésrovimab réduit l'incidence des LTRI médicalement associées au VRS du jour 1 au jour 150 après l'administration et pour évaluer son profil d'innocuité.

En pratique

N.né

Naissances entre octobre 2024 et février 2025	
Pour la femme enceinte : un vaccin (Abrysvo)	Pour le nourrisson : un médicament préventif (Beyfortus)
Une injection au 8 ^e mois de grossesse (entre 32 et 36 semaines d'absence de règles). Exception : pour les femmes enceintes immunodéprimées, préférer l'injection du Beyfortus au bébé. <i>À noter : les vaccinations contre la grippe saisonnière, contre la Covid-19 et contre la coqueluche sont recommandées aux femmes enceintes. Un délai de 14 jours entre la vaccination contre la bronchiolite et celle contre la coqueluche est recommandé. Les autres vaccins peuvent être faits simultanément.</i>	Une injection, le plus souvent avant de sortir de la maternité. <i>À noter : Beyfortus peut également être proposé pour tous les nourrissons nés depuis le 1er janvier 2024, dont les nourrissons prématurés.</i> <i>Il existe un autre anticorps monoclonal, Synagis, disponible dans des situations particulières (prématurité, dysplasie broncho-pulmonaire, cardiopathies congénitales).</i>



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Bronchiolite

Comment protéger votre bébé d'une forme grave ?

Août 2024

Vous allez devenir parents et la naissance de votre enfant est prévue entre octobre et février, en période d'épidémie de bronchiolite. Pour le protéger d'une forme grave, en complément des gestes barrières, il est possible que l'on vous propose deux options : vacciner la mère pendant la grossesse ou donner au bébé un traitement préventif à sa naissance. Ce document est destiné à vous aider à réfléchir à ce choix et à prendre une décision avec votre médecin ou votre sage-femme. Il ne remplace pas une consultation médicale.

La bronchiolite, une maladie parfois grave

La bronchiolite est une infection des petites bronches, les bronchioles. Elle entraîne des difficultés à respirer. Elle est due à un virus respiratoire très répandu et très contagieux, appelé virus respiratoire syncytial (VRS). L'épidémie débute à l'automne et se termine vers la fin du hiver. Chaque année, un nourrisson sur trois fait une bronchiolite. La plupart des nourrissons guérissent spontanément en quelques jours. Mais, pour 2 à 3 nourrissons de moins d'un an sur 100, la bronchiolite peut entraîner une hospitalisation et parfois un séjour en réanimation. Parmi les nourrissons hospitalisés pour une bronchiolite, il y en a 10 sur 100 moins de 6 mois.

Les enfants de plus de 2 ans et leurs parents ne sont pas à risque de faire une forme grave de la bronchiolite. En revanche, ils peuvent transmettre le virus, après avoir été contaminés à la toux, à l'éternuement et dans leur nez.

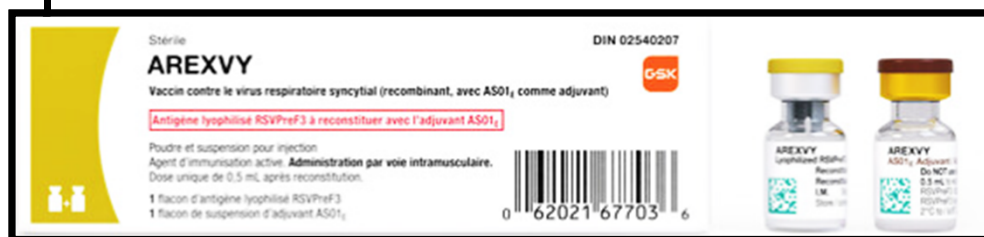
Modalités d'accès et coût	
Délivré sans avance de frais à la maternité. En pharmacie de ville : 196,10 €, pris en charge à 100 % au titre de l'Assurance maternité.	Délivré sans avance de frais à la maternité. En pharmacie de ville : 401,80 €, remboursables à 30 % par l'Assurance maladie, soit un reste à charge de 281,26 €. Contactez votre mutuelle ou complémentaire santé pour savoir si elle le rembourse en tout ou partie.

En pratique

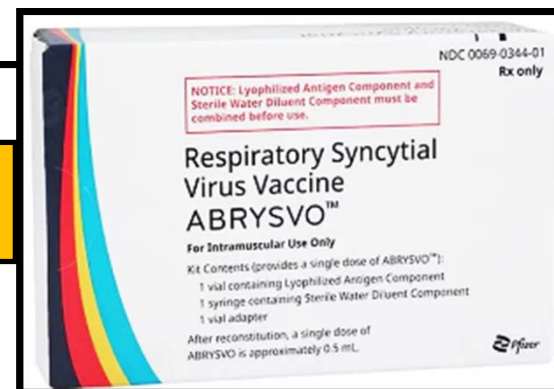
Personnes âgées > 60 ans

A partir de quel âge, la prévention vaccinale contre les infections à VRS est-elle recommandée ?

- Personnes âgées de 75 ans et plus : vaccination **saisonnière** recommandée à l'ensemble de cette population.
- sujets âgés de 65 ans et plus : vaccination **saisonnière** recommandée chez les personnes présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement la bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO) ou cardiaques (particulièrement l'insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.



Dose unique sans
rappel



On June 26, 2024, ACIP voted to update these recommendations as follows: all adults aged ≥75 years and adults aged 60–74 years who are at increased risk for severe RSV disease should receive a single dose of RSV vaccine.

USA

Take home messages

VRS = Fardeau

Vaccins , Ac Monoclonaux

Questions ?

Vaccination des travailleurs de santé

Intérêt des doses de rappel

Place des antiviraux directs

Les mutations Ac monoclonaux

Essentiel : Gestes barrières

