



Prévention de l'infection à VRS chez l'adulte : 2023 année charnière ?

Prevention of RSV infection in adults: 2023 a pivotal year?

DAUBY N.

Service des Maladies infectieuses, CHU Saint-Pierre

Ecole de Santé publique, Centre de Recherche en Santé environnementale (CR4), Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Le virus respiratoire syncytial (VRS), cause reconnue de la bronchiolite du nourrisson, est également une cause importante d'infections respiratoires sévères chez l'adulte (>65 ans) avec comorbidités cardio-pulmonaires ou immunodéprimé. Les taux de complication en cas d'infection par le VRS sont similaires à ceux de la grippe saisonnière en termes d'admission aux soins intensifs et de mortalité. Deux vaccins (Arexvy® et Abrysvo®) sont maintenant approuvés en Belgique pour la prévention de l'infection à VRS chez l'adulte à partir de 60 ans. Les deux vaccins sont basés sur l'expression de la protéine pré-F, cible majeure des anticorps neutralisants. Les 2 vaccins ont démontré leur efficacité dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS dans deux grands essais cliniques contrôlés par placebo. La majorité des sujets inclus dans les essais cliniques avait des comorbidités dites stables, ne souffrait pas de fragilité ni d'immunosuppression, ce qui limite la généralisation des résultats à ces populations les plus à risque d'infection à VRS sévère. Des données sur la protection contre les hospitalisations sont attendues prochainement, y compris des données en vie réelle en provenance des Etats-Unis. Malgré ces limitations, le conseil supérieur de la santé considère que la vaccination peut être proposée aux sujets à risque vu les complications potentiellement graves et l'absence de traitement antiviral.

Rev Med Brux 2024; 45 : 145-148

Doi : 10.30637/2024.24-004

Mots-clés : prévention, infection, virus respiratoire syncytial (VRS), virus à AR, bronchiolite

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV), the recognized cause of bronchiolitis in infants, is also a major cause of severe respiratory infections in adults (>65 years) with cardiopulmonary or immunocompromised comorbidities. Complication rates in cases of RSV infection are similar to those of seasonal influenza, in terms of intensive care admissions and mortality. Two vaccines (Arexvy® and Abrysvo®) are now approved in Belgium for the prevention of RSV infection in adults aged 60 and over. Both vaccines are based on the expression of the pre-F protein, a major target of neutralizing antibodies. The 2 vaccines have demonstrated their efficacy in preventing lower respiratory tract infections caused by RSV in two large, placebo-controlled clinical trials. The majority of subjects included in the clinical trials had so-called stable comorbidities, and were not frail or immunosuppressed, which limits the generalizability of the results to these populations most at risk of severe RSV infection. Data on protection against hospitalization are expected soon, including real-life data from the USA. Despite these limitations, the Conseil Supérieur de la Santé considers that vaccination can be offered to subjects at risk, given the potentially serious complications and the absence of antiviral treatment.

Rev Med Brux 2024; 45: 145-148

doi: 10.30637/2024.24-004

Key words: prevention, infection, respiratory syncytial virus (RSV), AR virus, bronchiolitis

INTRODUCTION

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN enveloppé, à réservoir strictement humain et distribué de manière ubiquitaire au niveau mondial. Il se transmet par voie respiratoire (gouttelette) mais également par voie manuportée ou surface

contaminée. On distingue 2 génotypes (A et B) qui circulent de manière alternée dans la population et pour lesquels il existe un certain degré de protection croisée. On estime qu'à l'âge d'un an, 70% des enfants ont été infectés. Classiquement reconnu

comme responsable d'épidémies de bronchiolite chez les nourrissons, associé à une saturation des services de pédiatries entre octobre et février, le VRS est également reconnu depuis une vingtaine d'années comme une infection avec un fardeau important pour les personnes âgées ou immunodéprimées¹.

L'étude prospective *princeps* de Falsey *et al.* publiée en 2005 dans le *New England Journal of Medicine* avait identifié le VRS comme cause importante de consultation ambulatoire, visite aux urgences et hospitalisations durant 4 hivers consécutifs à New York. Les hospitalisations secondaires à l'infection par VRS étaient limitées aux adultes à risque élevé souffrant de maladies pulmonaires ou cardiaques chroniques². Il est maintenant bien documenté qu'un patient adulte hospitalisé avec une infection à VRS présentera un taux de complications au moins similaire à celui d'une infection à Influenza en termes de pneumonie, admission au soins intensifs et mortalité³. La surveillance des syndromes respiratoires aiguë sévères (SARI) effectuée par Sciensano et une étude européenne, permettent d'estimer que chaque année entre 1.100 et 3.340 patients de plus de 65 ans sont hospitalisés en Belgique pour une infection à VRS^{4,5}.

La prévention de l'infection sévère à VRS a donc une importance en santé publique au regard des complications potentielles pour les patients à risque et également dans le contexte de saturation des unités hospitalières lors des périodes automnales et hivernales, à hautes incidences d'infections respiratoires (grippe, COVID-19 entre autres). Le coût annuel de la prise en charge des infections à VRS chez les adultes en Belgique, en ambulatoire (visite chez le médecin) et hospitalisation, est estimé à 35,2 millions par an⁶. Il est important de souligner qu'il n'y a pas de traitement antiviral et le traitement de l'infection sévère à VRS reste à ce jour un traitement de support (oxygène, antibiotiques en cas de surinfection, corticostéroïdes au cas par cas, etc.).

Initié dans les années 1960, le développement de vaccins destinés à prévenir le VRS initialement dédié à la prévention de la bronchiolite du nourrisson a été semé d'embûches. La compréhension des mécanismes de protection de l'infection à VRS a été révolutionnée par l'identification des sites de neutralisation au niveau d'épitopes de la protéine de fusion (protéine F) du VRS, uniquement accessibles dans sa forme « pré-fusion ». En conséquence, les programmes de développement des vaccins anti-VRS (chez l'adulte âgé ou la femme enceinte) se sont depuis basés sur l'utilisation de la protéine dite « pré-F » comme antigène cible⁵.

L'année 2023 a marqué un tournant dans le champ de la vaccination contre le VRS chez l'adulte avec la publication de 4 études démontrant une efficacité de vaccins basés sur la protéine « pré-F ». Deux vaccins (Arexvy[®] de GSK et Abrysvo[®] Pfizer) ont été approuvés par l'Agence européenne du médicament (EMA) et seront (bientôt) disponibles en Belgique alors que le programme de Janssen, basé sur un vecteur à adénovirus de sérotype 26 également utilisé pour son vaccin COVID-19, a été interrompu.

Le vaccin de Moderna basé sur un ARNm codant pour la protéine pré-F a également démontré son efficacité dans une étude de phase 3 dont les résultats intérimaires ont été publiés en décembre 2023⁷. Le vaccin n'est pas encore approuvé par l'agence européenne du médicament et ne sera pas discuté ici.

MÉTHODES

Revue des essais cliniques publiés concernant les vaccins Arexvy[®] et Abrysvo[®], du rapport du Conseil supérieur de la Santé⁵ et des rapports de l'EMA.

Vaccin Arexvy[®] (GSK)

Le vaccin contient 120 µg d'antigène recombinant RSV-PreF₃, dérivé de la protéine de fusion d'une souche de RSV-A en présence de l'adjuvant ASO1. Cet adjuvant est connu pour augmenter la fréquence de cellules présentatrices d'antigènes au site d'injection et induire des réponses anticorps neutralisants et de lymphocytes T polyfonctionnels fortes. Il est déjà présent dans le vaccin recombinant contre le zona (Shingrix[®]) avec lequel nous avons un recul important en termes de pharmacovigilance.

L'efficacité du vaccin a été évaluée dans un vaste essai de phase III (AReSVi-006) qui a inclus 24 966 participants randomisés entre Arexvy[®] (une dose) et un placebo⁸. Après une première saison, l'efficacité du vaccin a été de 82,6% (IC à 96,9% : 57,9 ; 94,1) pour les infections respiratoires à VRS (définie par la présence de 2 signes ou symptômes d'infection respiratoire ou un symptôme respiratoire associé à un symptôme systémique pendant >24 heures) et de 94,1% (IC à 96,9% : 62,4 ; 99,9) pour les infections des voies respiratoires inférieures (≥2 signes ou symptômes respiratoires avec au moins un symptôme respiratoire bas ou ≥3 symptômes respiratoires pendant ≥24 heures). L'essai est toujours en cours et doit couvrir 3 saisons de VRS.

Il est important de noter que les sujets souffrant d'immunosuppression et de comorbidités non contrôlées ne pouvaient être inclus dans l'essai. La majorité des participants avant entre 60 et 69 ans, étaient considérés « fit » (c'est à dire non considéré « pré-fragile » ou « fragile ») et 70% n'avaient aucune comorbidité. Le nombre d'hospitalisations était trop faible pour pouvoir conclure à une efficacité du vaccin sur le risque d'hospitalisation. Il s'agit d'une dose unique, destinée à être administrée avant la saison du VRS (mi-octobre). La durée de protection reste à déterminer. Au niveau de la sécurité, il n'y avait pas de différence entre les groupes vaccin et placebo en termes d'événement indésirable. Le prix public en Belgique est de 206,30 euros. Il est autorisé par l'EMA pour utilisation chez les adultes de ≥60 ans.

Vaccin Abrysvo[®] (Pfizer)

Il s'agit d'un vaccin non adjuvanté contenant 60 µg d'antigène de la protéine pré-F de RSV-A et RSV-B (120 µg au total). Le vaccin est actuellement évalué dans le cadre d'un large essai de phase 3, l'étude RENOIR, impliquant des adultes âgés d'au moins 60 ans⁹. Après analyse intérimaire, l'efficacité du vaccin chez

les personnes âgées était de 66,7% (IC 96,66% : 28,8; 85,8) chez les patients atteints d'une IVRI associée au VRS et présentant au moins 2 signes et durant ≥24 heures et de 85,7% (IC 96,66% : 32,0; 98,7) chez les patients avec 3 symptômes ou signes.

Comme dans l'essai AReSVi-006, la majorité des participants avait entre 60 et 69 ans (médiane 67 ans) et seuls 15% des participants à l'essai clinique avaient une comorbidité cardio-pulmonaire stable. Les patients avec une comorbidité non contrôlée ou immunodéprimés ne pouvaient être inclus. Il n'y avait pas de différence en termes d'effets indésirables graves entre les groupes vaccin et placebo.

Seule la protection pendant une saison a été rapportée. Le nombre d'hospitalisations était trop faible également pour pouvoir conclure à une efficacité du vaccin. Ces résultats devraient être disponibles dans les mois à venir. Le vaccin devrait être disponible en Belgique début 2024. Le prix n'est pas encore connu au moment de l'écriture de l'article (Janvier 2024). Il est autorisé par l'EMA pour utilisation chez les adultes de ≥60 ans mais également pour la vaccination des femmes enceintes afin de prévenir la bronchiolite du nourrisson.

DISCUSSION

Les résultats des 2 essais cliniques mentionnés ci-dessus, ceux de l'essai de Phase 2/3 de Moderna (vaccin à ARNm)⁷ et également d'un essai de phase 2 avec le vaccin Ad23.RSV.preF-RSV (vaccin à vecteur à adénovirus, dont le programme a été arrêté par Janssen Vaccines)¹⁰ démontrent que l'infection à VRS du sujet âgé est maintenant une maladie à prévention vaccinale. Une méta-analyse incluant 3 essais montre que la vaccination basée sur la protéine F pré-fusion réduit le risque d'infection à VRS des voies respiratoires inférieures de 75% avec une haute probabilité (Saif-Ur-Rahman *et al.*, *Cochrane*, manuscrit en cours de révision).

Néanmoins, de nombreuses incertitudes persistent concernant : 1) la durée de la protection sur plusieurs saisons; 2) la protection contre les hospitalisations, les complications (par exemple : transfert en soins intensifs) et la mortalité; 3) l'efficacité chez les patients immunodéprimés, fragiles et d'âge avancé; 4) les éventuels effets indésirables peu fréquents.

Les essais AReSVi-006 et RENOIR sont toujours en cours et apporteront des réponses concernant l'efficacité des 2 vaccins sur les hospitalisations et la durée de la protection sur différentes saisons dans les mois à venir. Par ailleurs, des données en vie réelle devraient venir compléter rapidement les résultats des essais cliniques, notamment chez les populations sous-représentées dans les 2 essais (immunodéprimés, co-morbidités multiples, patients avec un haut index de fragilité). Au 8 décembre 2023, le CDC américain estime que 15,9% des personnes de 60 ans et plus ont reçu une dose de vaccin RSV aux Etats-Unis (pour comparaison, 66,6% des 65 ans et plus ont reçu une dose de vaccin grippe)¹¹.

Le conseil supérieur de la santé (CSS) a publié un premier avis en septembre 2023, alors que seul le vaccin Arexvy® était disponible⁵. En considérant que l'infection au VRS peut entraîner des conséquences graves chez des patients avec comorbidités ou immunodéprimés avec des taux de mortalité comparables à ceux de l'infection à Influenza et qu'il n'existe pas de traitement antiviral, le CSS estime que la vaccination contre le VRS peut être proposée sur base individuelle aux patients ≥60 ans avec une ou plusieurs comorbidités augmentant le risque d'infection à VRS sévère. Cette recommandation est en ligne avec celle du CDC américain qui considère que la vaccination contre le VRS doit résulter d'une discussion entre le soignant et le patient, basée notamment sur les antécédents du patients et son risque d'infection sévère au VRS.

CONCLUSION

L'année 2023 représente un tournant majeur dans la prévention de l'infection à VRS chez le sujet ≥60 ans avec la publication de 3 larges essais cliniques démontrant l'efficacité d'une vaccination basée sur la protéine pré-fusion F. Au cours de l'année 2024, on devrait avoir les données concernant l'impact de la vaccination sur le risque d'hospitalisation et également des données en vie réelle en provenance des Etats-Unis. Ces données, couplées à des analyses de coût-efficacité, permettront de positionner ces vaccins dans le calendrier vaccinal de l'adulte en Belgique.

Conflits d'intérêt : Dr Dauby - Invitation à des conférences scientifiques : ViiV (2022), MSD (2021), Eumédica (2022), Pfizer (2019), Gilead (2023); Subvention de recherche : MSD (2023); Frais de conférencier : Boehringer Ingelheim (2021)



SCANNEZ CE QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 0,5 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

1. Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):5-16.
2. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1749-59.
3. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H, RESCEU Investigators. Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2022;226(Supplement_1):S17-21.
4. Osei-Yeboah R, Spreuwenberg P, Del Riccio M, Fischer TK, Egeskov-Cavling AM, Bøås H, *et al.* Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *J Infect Dis.* 2023;228(11):1539-48.
5. Conseil supérieur de la santé. Avis 9725 - Vaccination contre le VRS (adultes). *SPF Santé Publique*;2023.
6. Postma M, Cheng CY, Buyukkaramikli N, Hernandez Pastor L, Vandersmissen I, Van Effelterre T *et al.* Predicted Public Health and Economic Impact of Respiratory Syncytial Virus Vaccination with Variable Duration of Protection for Adults ≥ 60 Years in Belgium. *Vaccines.* 2023;11(5):990.
7. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, *et al.* Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2233-44.
8. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F *et al.* Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;388(7):595-608.
9. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M *et al.* Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1465-77.
10. Falsey AR, Williams K, Gymnopoulou E, Bart S, Ervin J, Bastian AR *et al.* Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF-RSV preF Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023;388(7):609-20.
11. CDC. Vaccination Trends—Adults [Internet]. 2023 [cité 14 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/data-research/dashboard/vaccination-trends-adults.html#:~:text=The%20percent%20of%20the%20population%20reporting%20receipt%20of%20a%20flu,%25%20\(13.6%2D15.9\).](https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/data-research/dashboard/vaccination-trends-adults.html#:~:text=The%20percent%20of%20the%20population%20reporting%20receipt%20of%20a%20flu,%25%20(13.6%2D15.9).)

Travail reçu le 4 janvier 2024 ; accepté dans sa version définitive le 11 janvier 2024

AUTEUR CORRESPONDANT :

N. DAUBY
CHU Saint-Pierre
Service des Maladies infectieuses
Rue aux Laines, 105 - 1000 Bruxelles
E-mail : nicolas.dauby@stpierre-bru.be