

Vaccination VRS

Données de vie réelle

Vincent THIBAULT

Laboratoire de Virologie
CHU de Rennes
2 rue Henri le Guilloux
35033 Rennes cedex 9



IRSET - INSERM U1085
Université Rennes

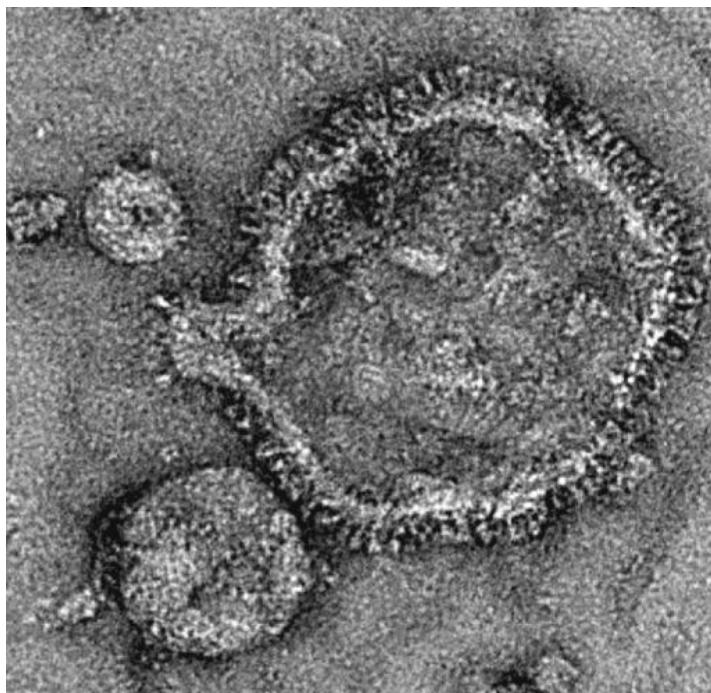
CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
DE RENNES

QUELQUES MESSAGES VIROLOGIQUES

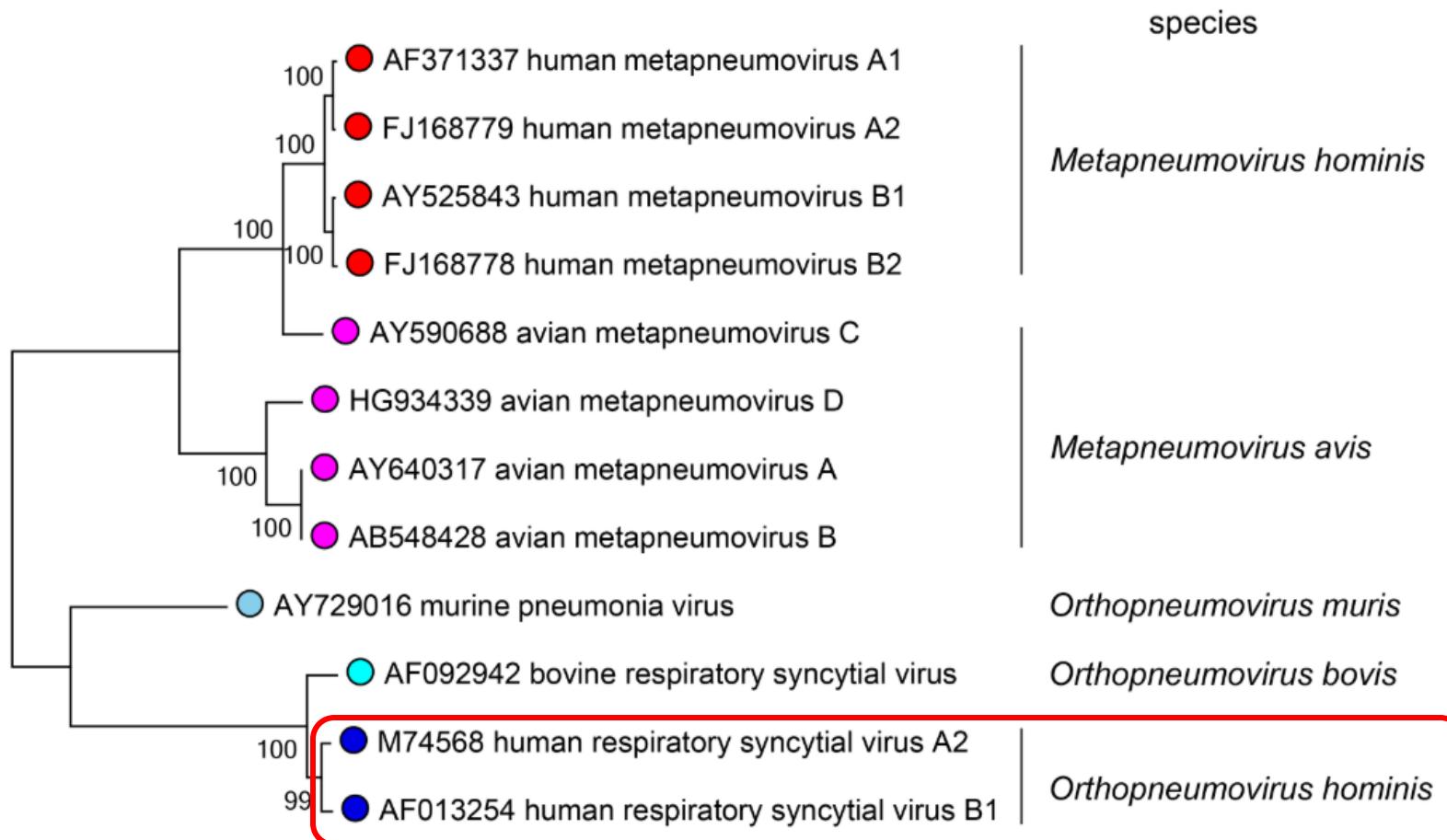
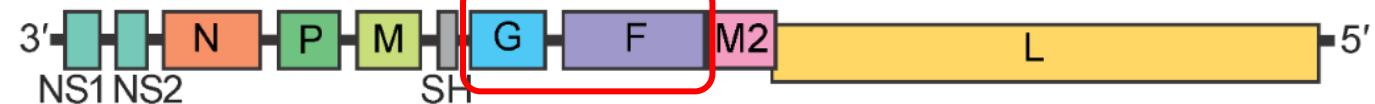


Le virus

Pneumoviridae



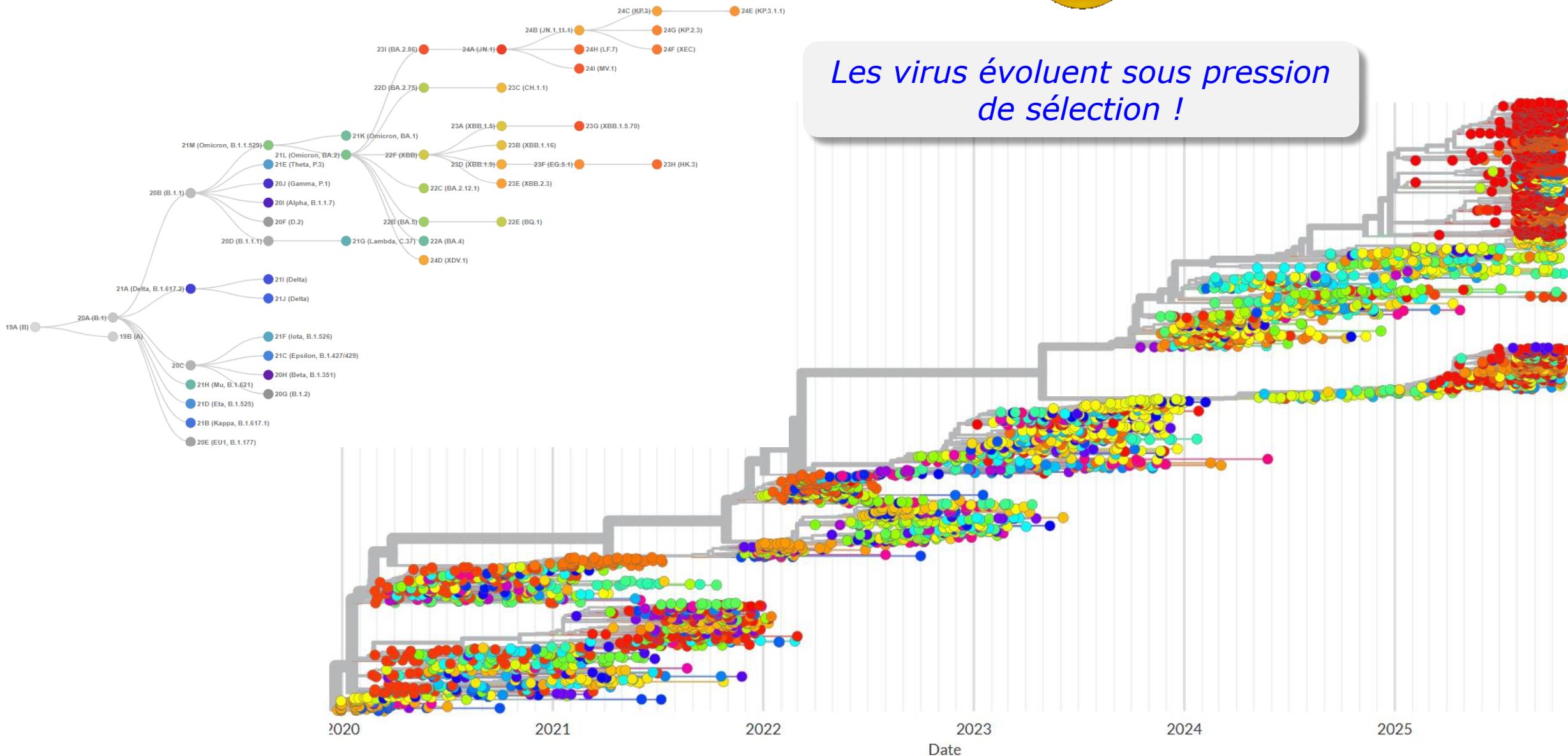
Orthopneumovirus - human respiratory syncytial virus A2 (15,222 nt)



Quelques souvenirs

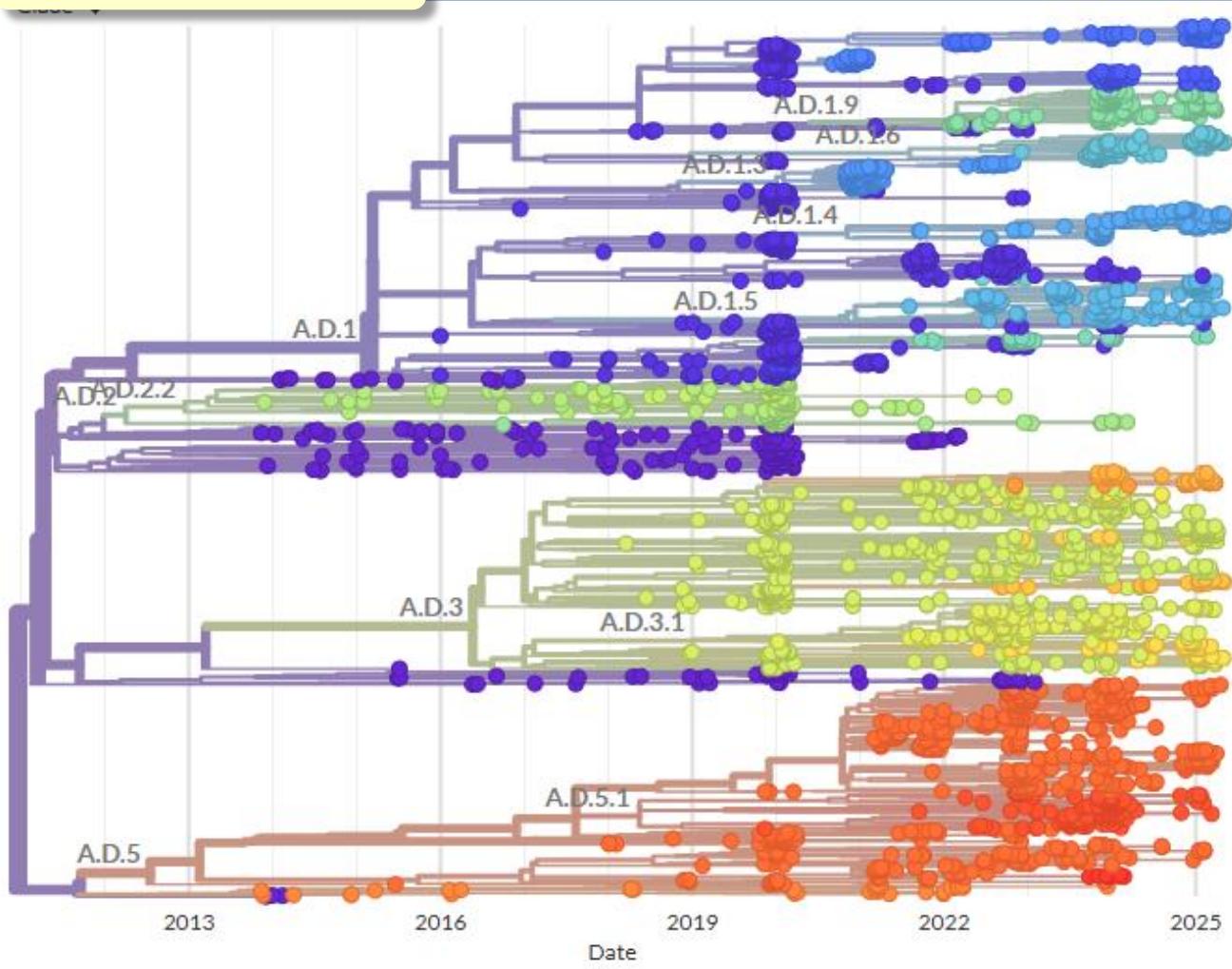


Les virus évoluent sous pression de sélection !

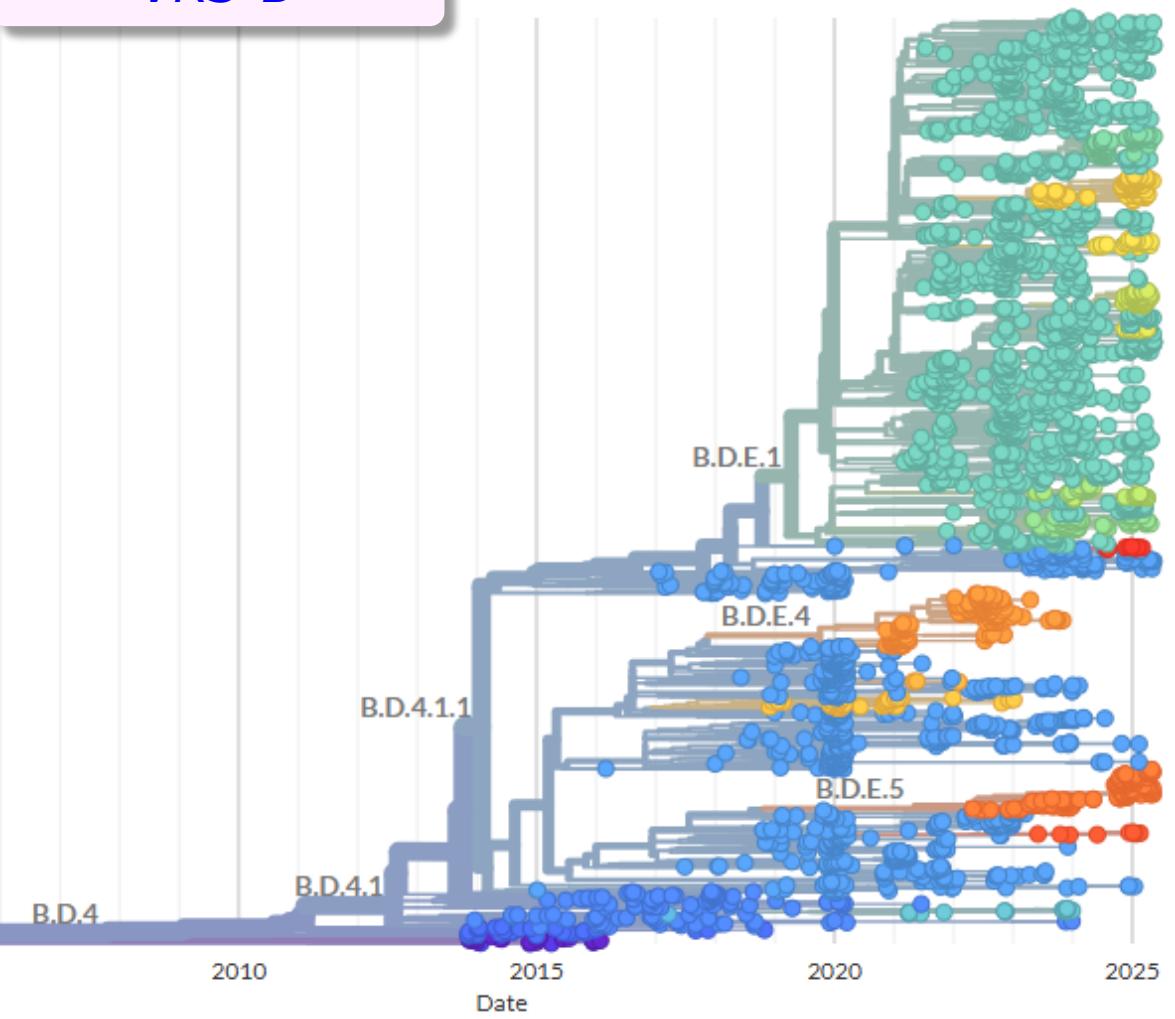


Le VRS n'échappe pas à cette évolution

VRS-A

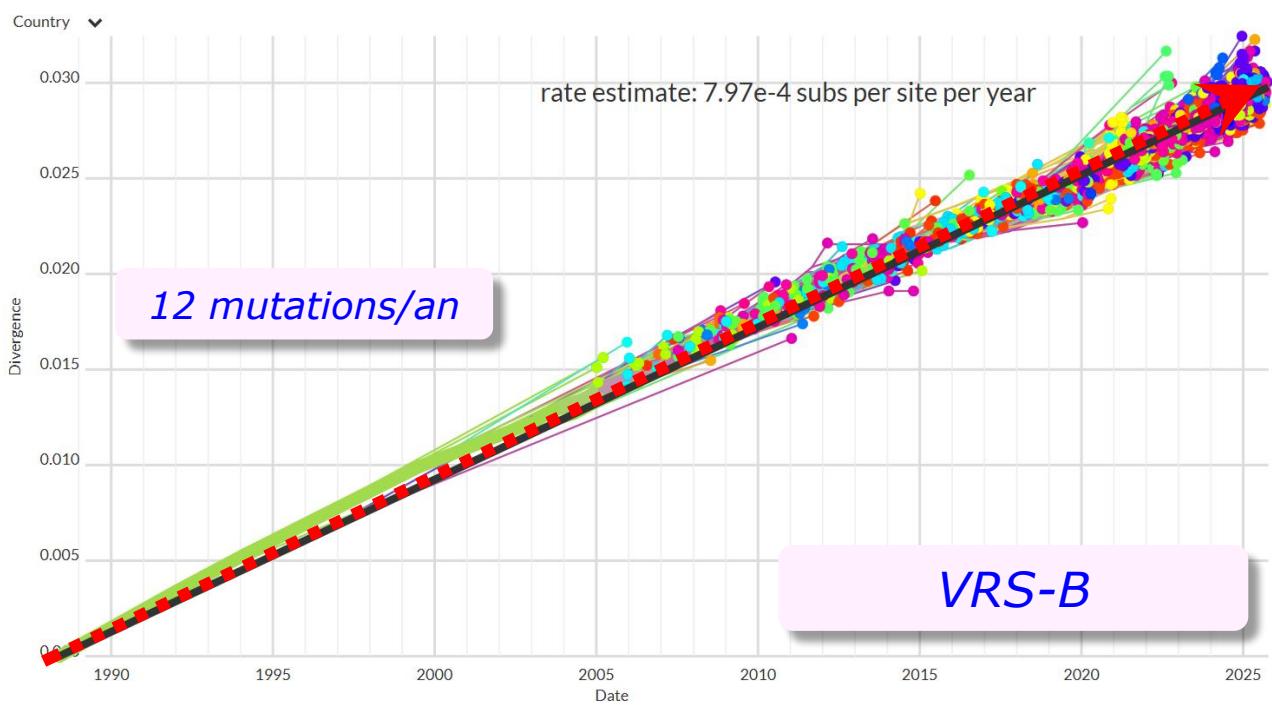
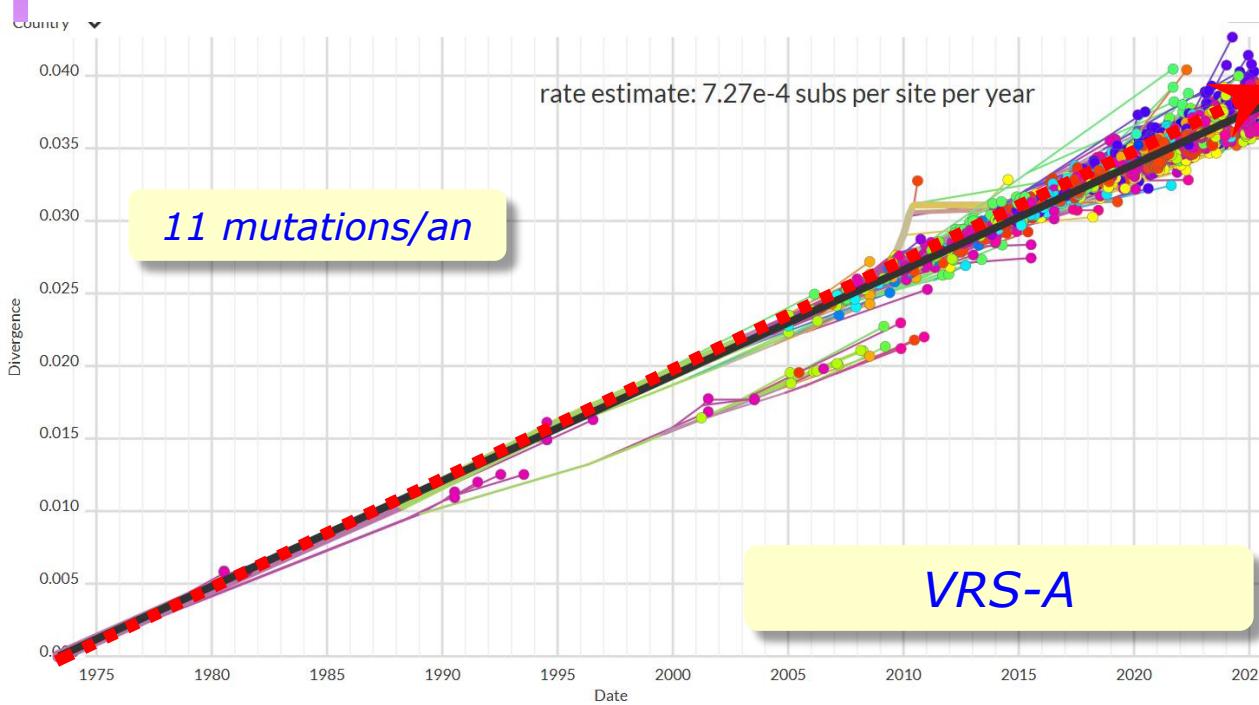
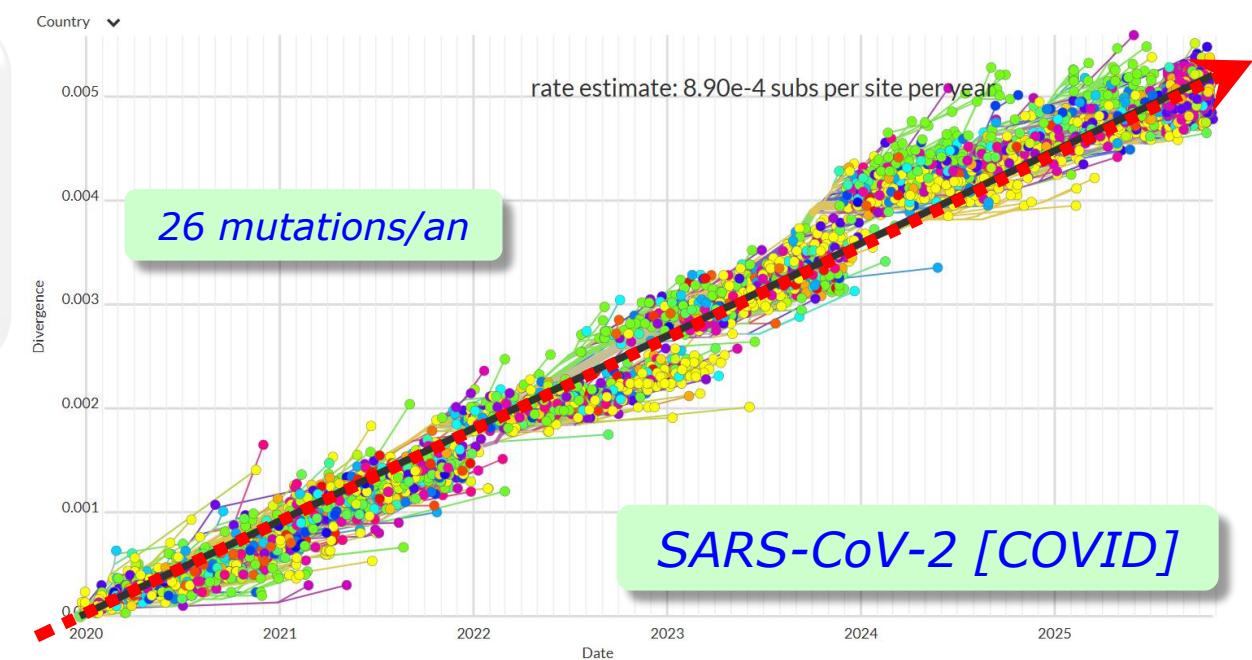


VRS-B



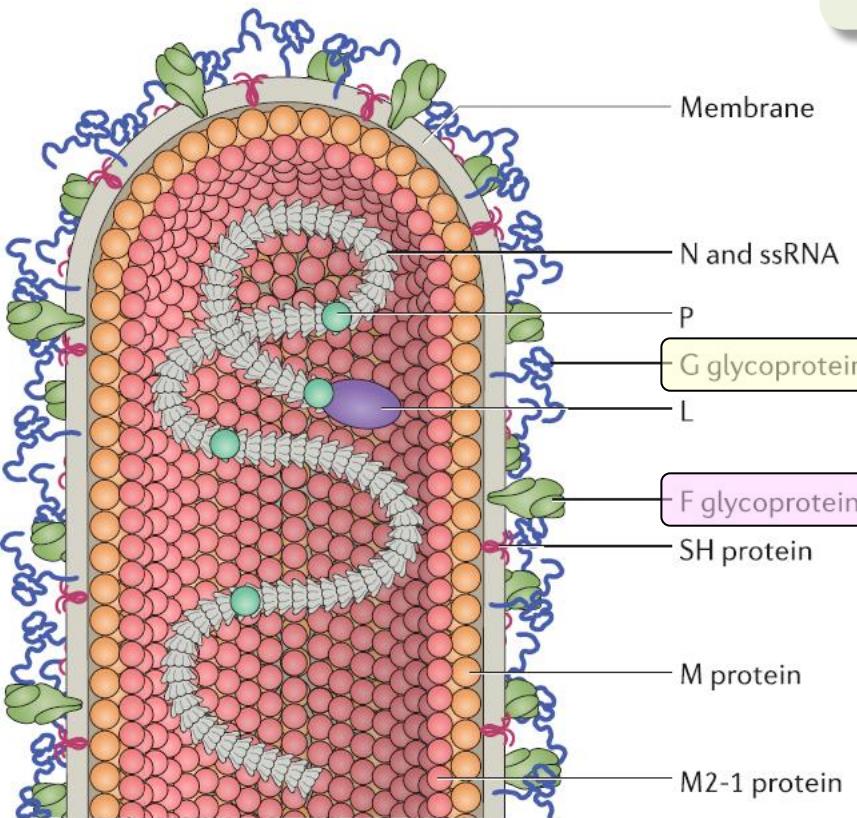
Le VRS n'échappe pas à cette évolution (2)

Accumulation progressive de mutations génomique

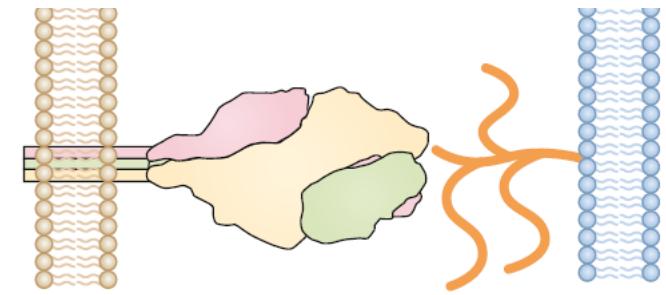
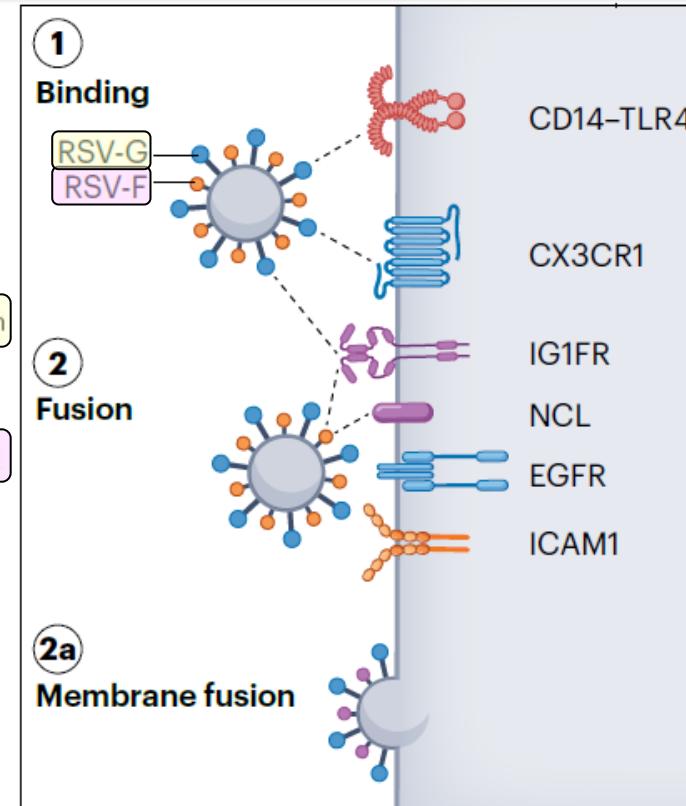


Le vaccin : agir en amont, la *SEULE* solution !

Le virus



L'étape indispensable est la liaison du virus à la cellule cible

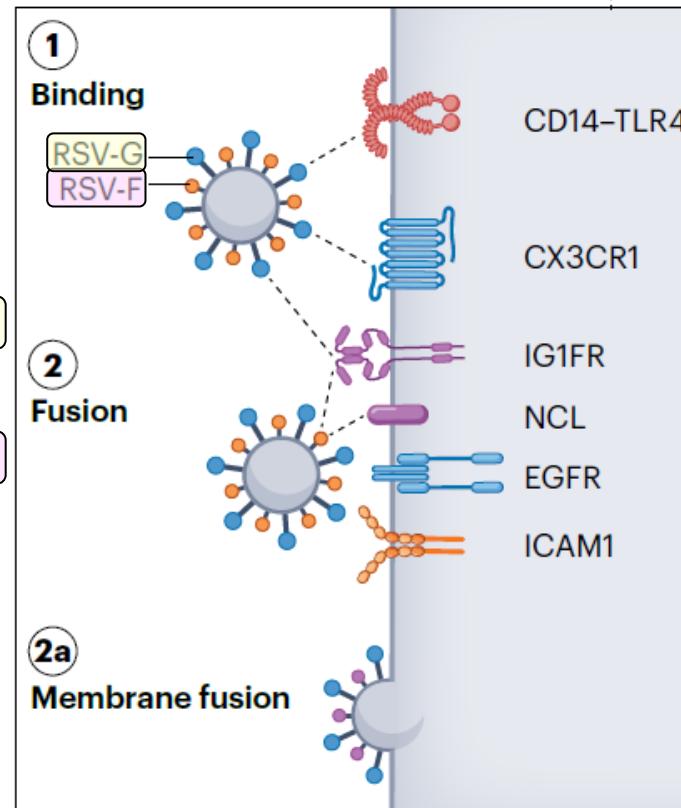
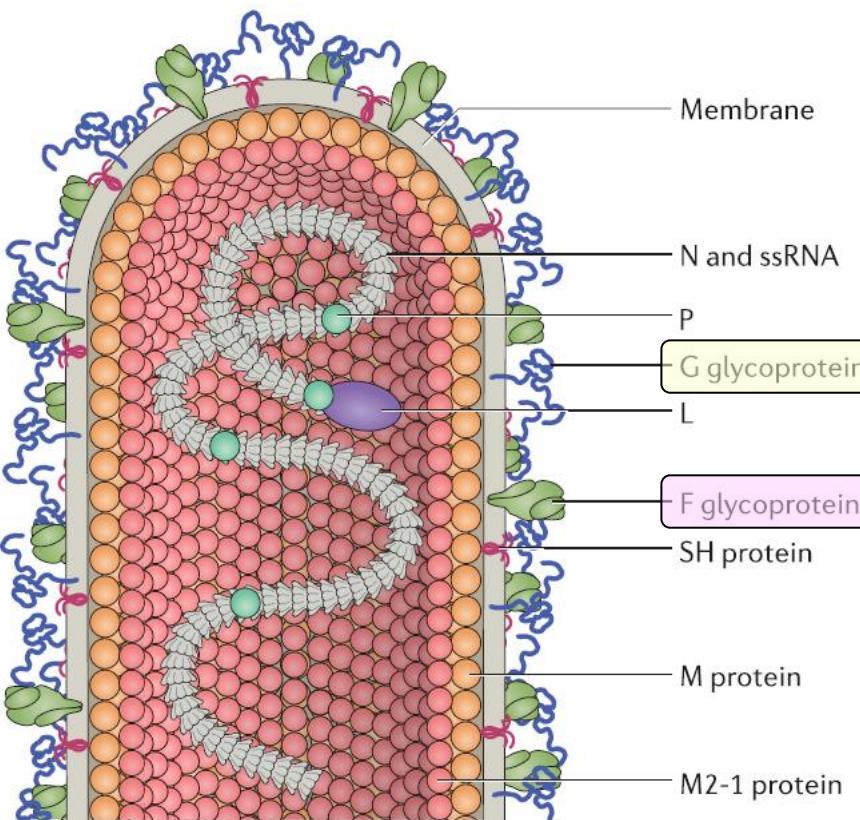


1- Pré-fusion

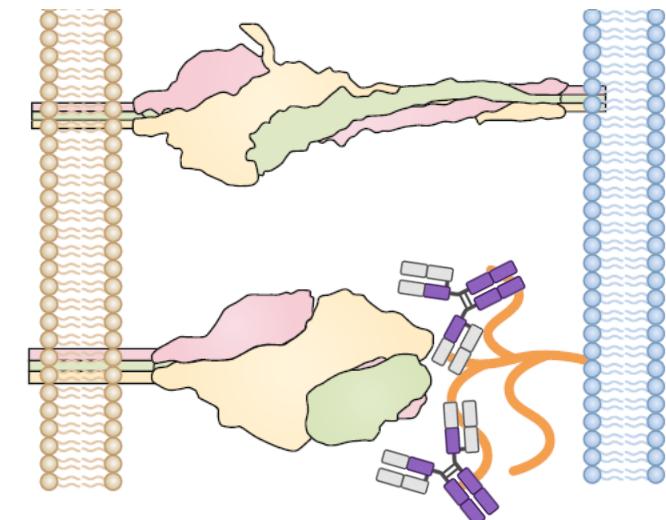
D'après Battles & McLellan Nature Reviews Microbiology 2019
Langedijk & Bont Nature Reviews Microbiology 2023

Le vaccin : agir en amont, la *SEULE* solution !

Le virus



2- Post-fusion



1- Pré-fusion

Les anticorps vaccinaux en se fixant sur la protéine F bloquent l'entrée du virus dans la cellule

D'après Battles & McLellan Nature Reviews Microbiology 2019

Langedijk & Bont Nature Reviews Microbiology 2023

Le choix des bons épitopes

Des substitutions des acides aminés sur certains épitopes peuvent réduire la capacité des Ac à bloquer l'entrée du virus

Pre-F only (nirsevimab, RSM01)

Pre-F only (suptavumab)

Pre-F > post-F

Pre-F and post-F (clesrovimab)

Pre-F and post-F (palivizumab)

Post-F > pre-F

∅

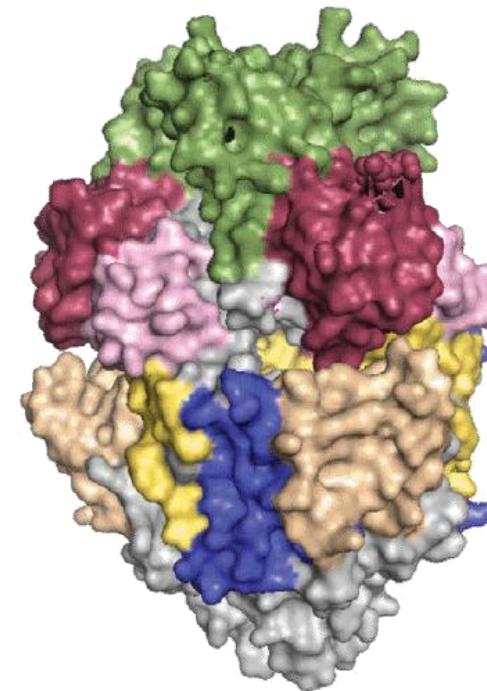
V

III

IV

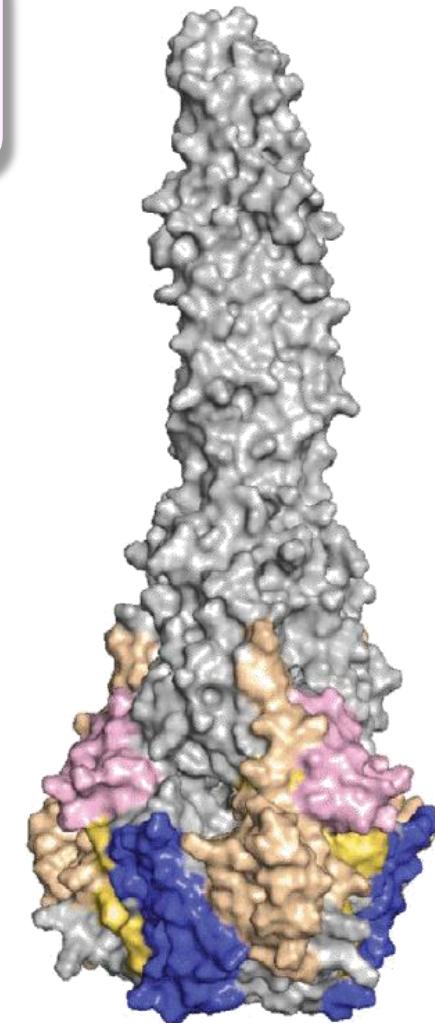
II

I



Pre-F

∅
I
II
III
IV
V



Post-F

ET LA CLINIQUE ?

Incidence du VRS chez l'adulte

Mortalité liée au VRS

- ✓ Parmi tous les adultes hospitalisés pour une infection respiratoire : 0,2 à 0,6 %
- ✓ Parmi tous les adultes hospitalisés pour une infection respiratoire liée au VRS : 1 à 12 % (**personnes âgées : 6 à 9 %**)



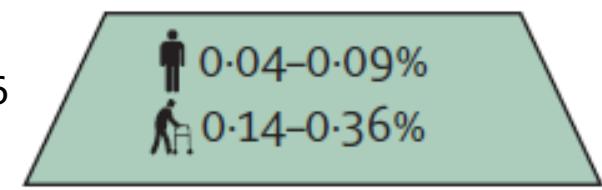
Admission en soins intensifs pour cause de VRS

- ✓ Parmi tous les adultes hospitalisés pour une infection respiratoire liée au VRS : 6 à 15 % (**personnes âgées : 11 à 18 %**)



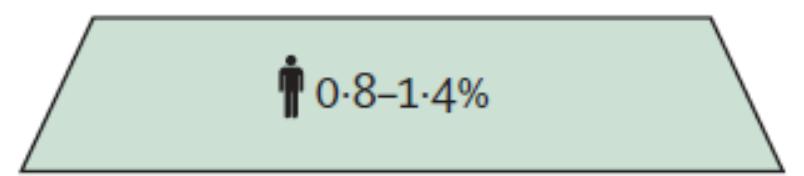
Admission à l'hôpital pour cause de VRS

- ✓ Parmi tous les adultes hospitalisés pour cause d'IR : 4 à 11 % (personnes âgées : 2,6 à 6,7 %)
- ✓ Parmi les **personnes âgées** prises en charge pour infection VRS : 12 %



Infection à VRS prise en charge médicalement

- ✓ Parmi les personnes âgées atteintes d'une infection à VRS : 17 à 28 %



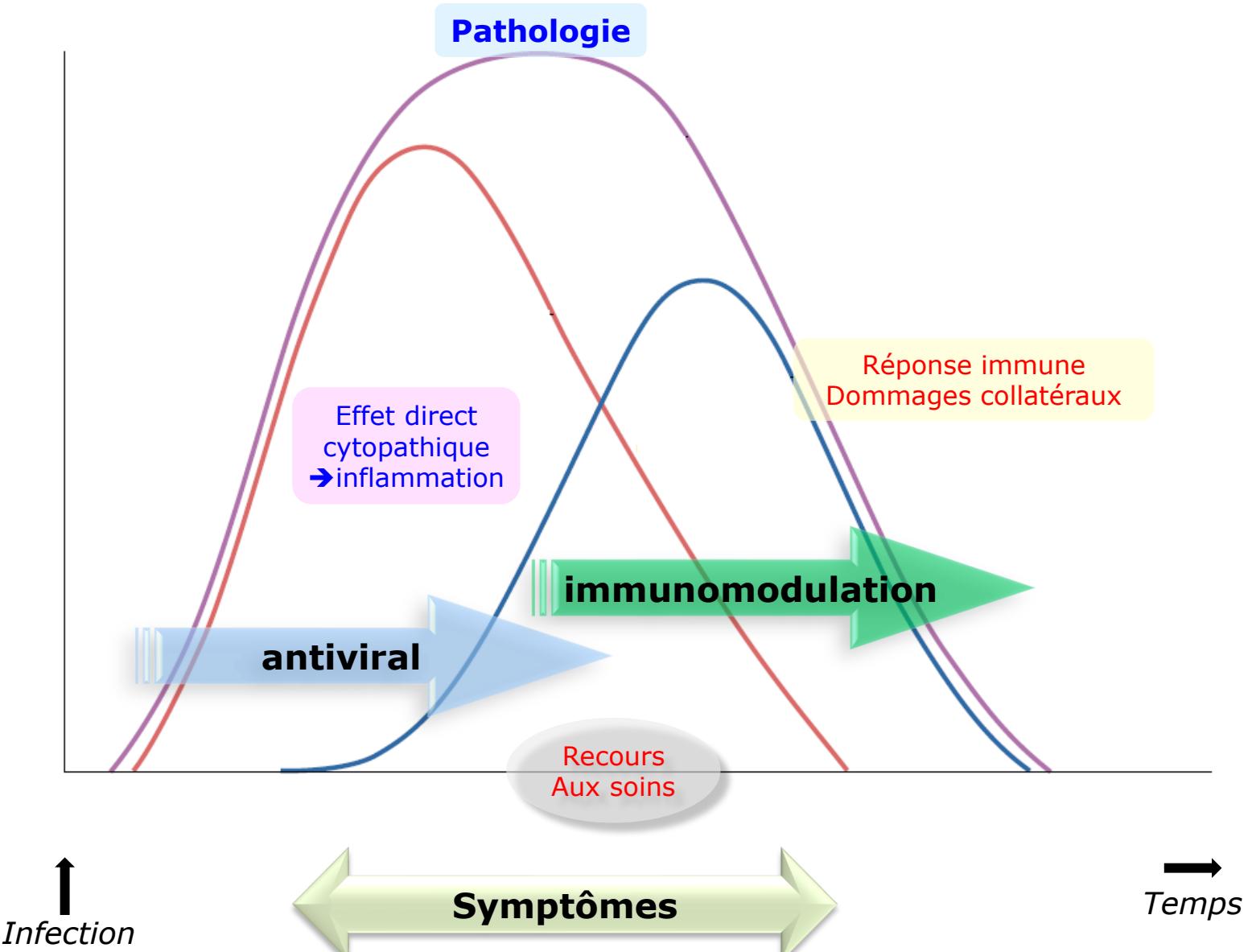
Infection symptomatique à VRS (communauté)

- ✓ Parmi tous les adultes présentant un risque élevé d'infection grave à VRS : 4 à 10 %



Ne pas rater l'opportunité...

... ou la limite de
l'approche antivirale



D'après Langedijk & Bont
Nature Reviews Microbiology 2023

Infections à VRS : des situations à risque

Adulte

- Âge avancé
- BPCO
- Insuffisance cardiaque chronique
- Maladie rénale chronique
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral
- Cardiopathie ischémique
- Diabète
- Obésité
- Immunosuppression



Complications précoces

- Exacerbation de la BPCO
- Exacerbation de l'insuffisance cardiaque
- Hypoxie
- Insuffisance respiratoire
- Co-infection bactérienne
- Délire
- Admission en soins intensifs
- Événement cardiaque ischémique aigu
- Arythmie



Complications tardives

- Perte de fonction et d'autonomie
- Fatigue
- Détérioration de la fonction pulmonaire
- Détérioration de la fonction cardiaque
- Évènements cardiovasculaires tardifs
- Infection bactérienne

Adulte immunodéprimé

- Contexte de greffe (CSH, organes)
- Hypogammaglobulinémie
- Cancer actif, chimiothérapie
- Traitement immunosupresseur à forte dose
- Patients hospitalisés → transmission nosocomiale



Complications précoces

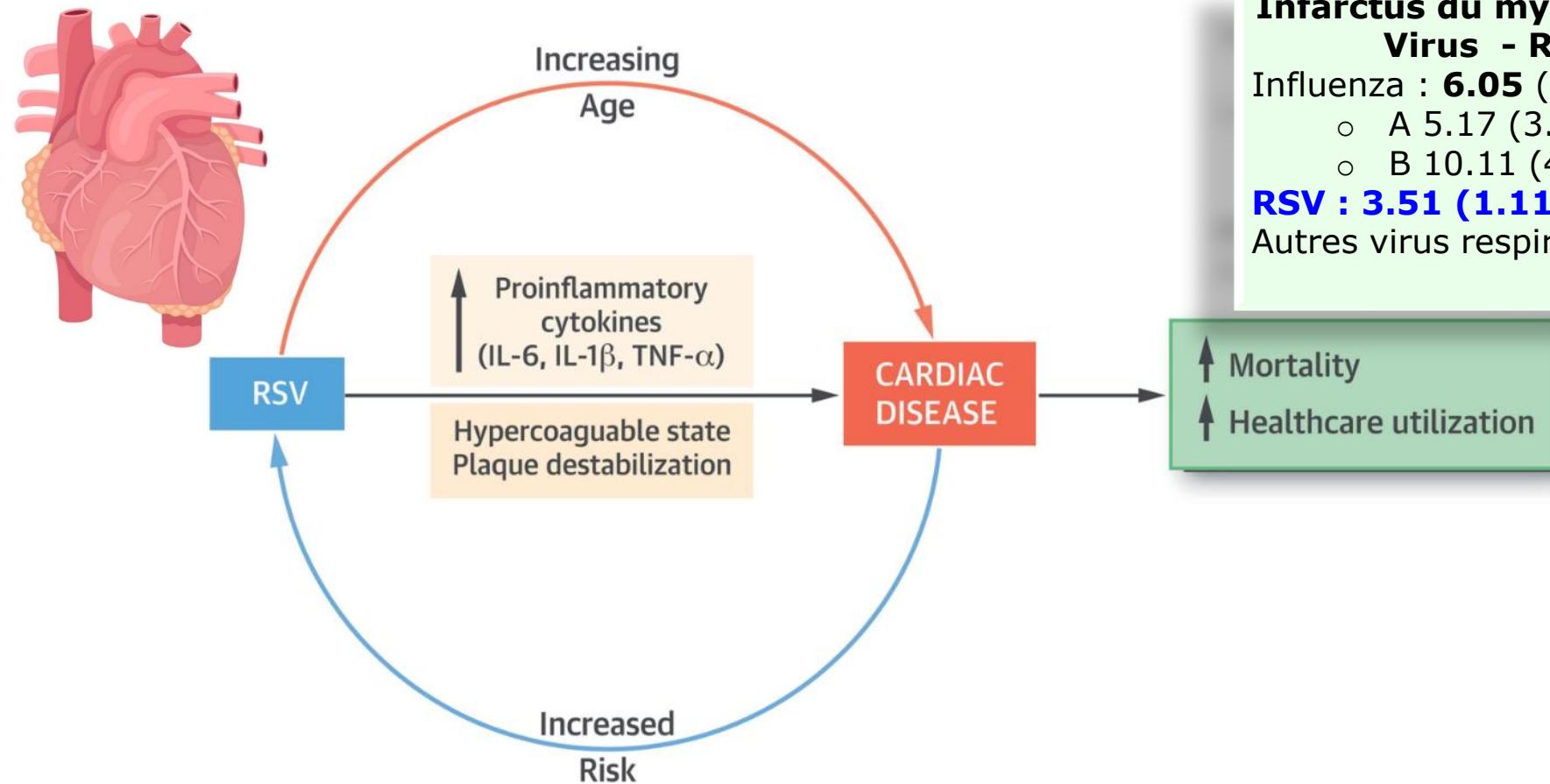
- Co-infection bactérienne
- Bronchiolite oblitérante
- Retards dans le traitement de la maladie sous-jacente
- Hypoxie
- Insuffisance respiratoire
- Admission en soins intensifs



Complications tardives

- Dysfonctionnement chronique de la greffe pulmonaire
- Détérioration de la fonction pulmonaire (poumons natifs) due à une bronchiolite oblitérante
- Excrétion virale prolongée, apparition de nouveaux variants
- Infection bactérienne

Les effets directs et indirects sur l'appareil cardiorespiratoire



Infarctus du myocarde dans les 7j. post infection

Virus - Ratio d'incidence (95% IC)

Influenza : **6.05** (3.86-9.50)

- A 5.17 (3.02-8.84)

- B 10.11 (4.37-23.38)

RSV : 3.51 (1.11-11.12)

Autres virus respiratoires : **2.77** (1.23-6.24)

Kwong. NEJM. 2018;378:345.

Hospitalisation pour une maladie respiratoire due au VRS est compliquée par des événements cardiovasculaires chez **14 % à 22 % des patients adultes**, notamment une aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive, un syndrome coronarien aigu et des arythmies.
Une maladie cardiovasculaire sous-jacente est associée à une hospitalisation chez **45 % à 63 %** des adultes chez lesquels le VRS a été confirmé.

Ivey et al. J Am Coll Cardiol. 2018

Vaccins VRS : panorama issu des phases 3

	PFIZER	GSK	MODERNA
Type de vaccins	bivalent, non adjuvanté glycoprotéine F forme préfusion du VRS A & B (60 µg A et 60 µg B)	monovalent, adjuvanté (AS01E), glycoprotéine F forme prefusion du VRS A (120 µg A)	ARNm, glycoprotéine F forme préfusion du VRS A (50 µg A)
Populations AMM	Femmes enceintes personnes âgées de 18 ans et plus	adultes de 60 ans et plus adultes de 50 à 59 ans à risque accru de maladie à VRS.	adultes de 60 ans et plus adultes de 18 à 59 ans à risque accru de MVRI due au VRS.
Critères d'évaluation principale	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins 2 signes / symptômes des VRI - Au moins 3 signes / symptômes des VRI (co-critère de jugement principal)* + RT-PCR positif au VRS <p><u>Signes/symptômes</u> : toux, expectoration, sifflement, essoufflement, tachypnée</p>	Au moins 2 signes / symptômes des VRI, incluant au moins 1 signe OU 3 symptômes des VRI* + RT-PCR positif au VRS <u>Symptômes</u> : toux, expectoration, dyspnée <u>Signes</u> : sifflement, crépitements/râle, tachypnée, hypoxémie, supplémentation O2	- Au moins 2 signes / symptômes des VRI - Au moins 3 signes / symptômes des VRI (co-critère de jugement principal)* + RT-PCR positif au VRS <u>Signes/symptômes</u> : fièvre et/ou toux, expectoration, sifflement et/ou crépitement et/ou râle, essoufflement, tachypnée, hypoxémie, douleur thoracique pleurale
Efficacité fin de saison 1	88.9% (53.6 ; 98.7)	82.6% (57.9 ; 94.1)	82.4% (34.8 ; 95.3)
Efficacité fin de saison 2	77.8% (51.4 ; 91.1)	56.1% (28.2 ; 74.4)	...
Efficacité fin de saison 3	...	48.0% (8.7 ; 72.0)	...
Tolérance	Bon profil de tolérance	Bon profil de tolérance	Bon profil de tolérance
Coadministration	Grippe et/ou Covid	Grippe	Grippe et/ou Covid
Disponibilité	Abrysvo Disponible (non remboursé)	Arexvy Disponible (non remboursé)	mRESVIA disponible (non remboursé)

Les indications retenues ailleurs

Vaccine type	Vaccine efficacy	Duration of protection	Real-world effectiveness	Recommendations
Bivalent prefusion-F protein-based (Abrysvo)*	RSV-associated LRTI with <ul style="list-style-type: none"> ≥2 signs or symptoms 66.7% (96.66% CI, 28.8–85.8) ≥3 signs or symptoms 85% 	At least two seasons	USA: 73–79% for RSV-associated admission to hospital and emergency department visits in adults ≥60 years	<p>ACIP and CDC (USA) Single dose for: <ul style="list-style-type: none"> All adults aged 75 years or older Adults aged 60–74 years who are at increased risk of severe RSV disease </p> <p>JCVI (UK) Single dose for: <ul style="list-style-type: none"> All adults turning 75 years of age, with a catch-up programme for adults aged 75–79 years </p> <p>NACI (Canada) Single dose for: <ul style="list-style-type: none"> All adults aged 75 years or older Residents of nursing homes and chronic care facilities aged ≥60 years Adults aged 60–74 years: shared decision </p> <p>ATAGI (Australia) Single dose for: <ul style="list-style-type: none"> All adults aged 75 years and older Adults aged 60 years and older with risk factors for severe RSV disease Aboriginal and Torres Strait Islander adults aged 60 years or older Adults aged 60–74 years: shared decision </p>
AS01E adjuvanted RSV prefusion-F protein-based (Arexvy)†				
mRNA RSV pre-F vaccine (mRESVIA)‡	RSV-associated LRTI with <ul style="list-style-type: none"> ≥2 signs or symptoms 83.7% (95.88% CI, 66.0–92.2) ≥3 signs or symptoms 82.4% (96.36% CI, 34.8–95.3) 	Unknown	Unknown	

Principalement :

Adultes > 75 ans

Adultes > 60 ans avec des facteurs de risques d'infection sévère

Les limites des essais de phase 3 : apport des études de "vraie vie"

Catégorie	Essais vaccinaux randomisés contre le VRS	Études observationnelles d'efficacité vaccinale (VE) contre le VRS
Patients Immunodéprimés	Exclus	Inclus
Adultes âgés de ≥80 ans	<8% des participants	≥25% des adultes inclus
Toute maladie chronique	<52% des participants	≥94% des adultes inclus
Critère d'évaluation	Maladie symptomatique des voies respiratoires inférieures associée au VRS	<ul style="list-style-type: none">✓ Consultations aux urgences associées au VRS✓ Hospitalisation✓ maladie grave

D'après Surie March 20, 2025. <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-06-26-28/07-RSV-Adult-Surie-508.pdf>

Garder en tête les objectifs de la vaccination !

Individuels

- ✓ Protection contre l'infection
- ✓ Limitation des symptômes
- ✓ Maintien d'une activité
- ✓ Moindre sollicitation du système de santé
- ✓ Réduire les risques de transmission

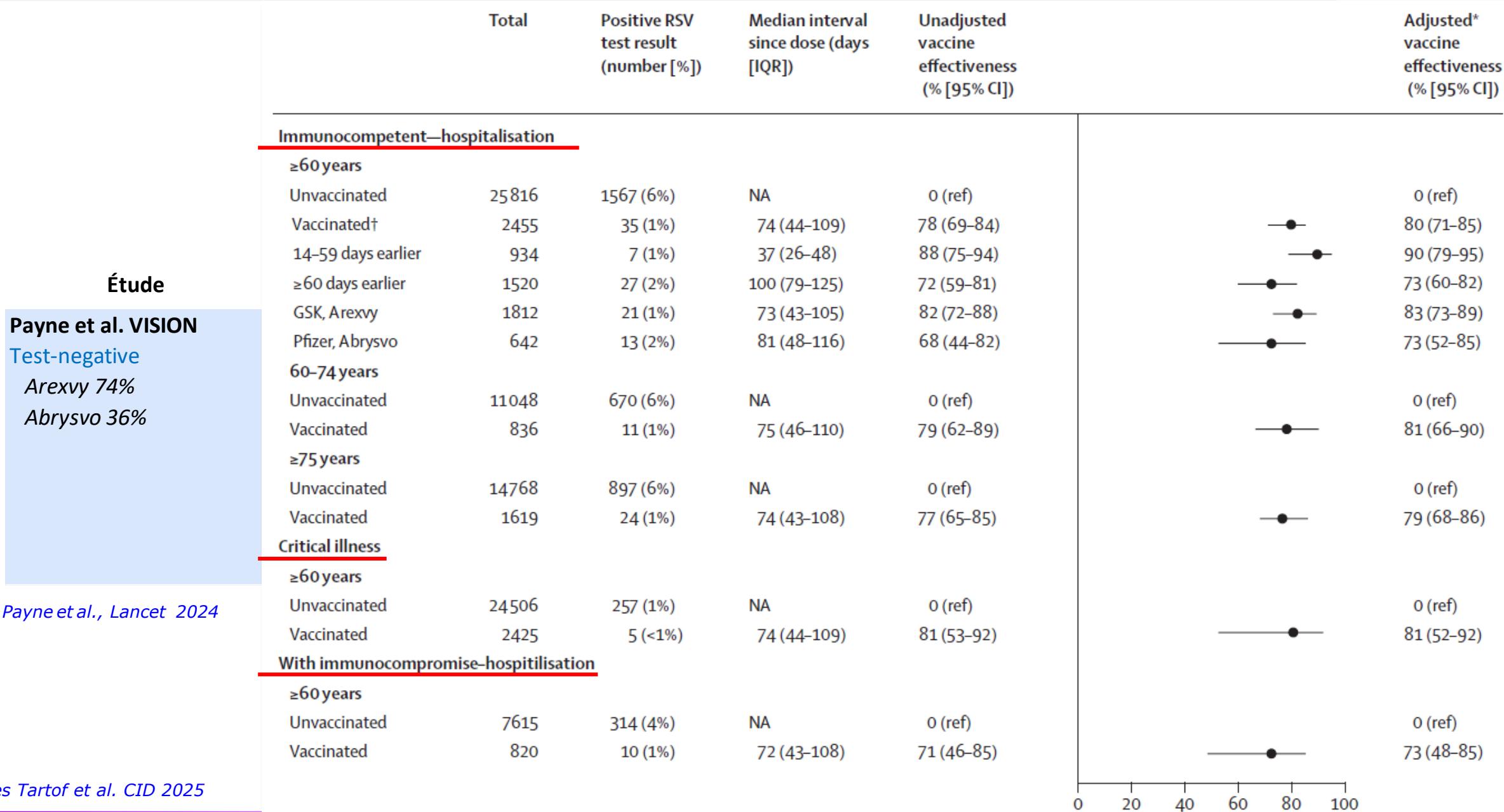
Sociétaux

- ✓ Limiter la transmission
- ✓ Eradiquer un agent pathogène
- ✓ Rester actif
- ✓ Limiter le coût sociétal (soins, travail...)

LES DONNÉES DE VRAIE VIE, UN SUSPENS ?

De nombreuses études américaines

Étude	Critères	Taille de la Population	VE Ajustée (IC à 95%)
Payne et al. VISION	Hospitalisation pour IVRI (Inf.VR Inf.)	28 271	80 (71–85)
Test-negative case control	IVRI Hospitalisations par Âge (années)		
<i>Arexvy 74%</i>	60–74	11 884	81 (66–90)
<i>Abrysvo 36%</i>	75+	16 387	79 (68–86)
	Visite aux Urgences (ED) pour IVRI	36 521	77 (70–83)
	IVRI Urgences par Âge (années)		
	60–74	18 124	75 (62–84)
	75+	18 397	78 (69–85)
	Maladie Critique	26 931	81 (52–92)
Surie et al. IVY	Hospitalisations pour Inf. Resp. Aiguë (IRA), pondérées	2 978	79 (56–90)
Test-negative case control	IRA Hospitalisations par Âge (années)		
<i>Arexvy 61%</i>	60–74	1 756	75 (31–91)
<i>Abrysvo 39%</i>	75+	1 222	76 (40–91)
Bajema et al. VHA	Hospitalisation pour VRS	293 494	80 (66–90)
Emulation essai clinique	VRS Urgences/Soins Urgents	293 494	79 (72–85)
<i>Arexvy 30%</i>	VRS Infection par Âge (années)		
<i>Abrysvo 69%</i>	60–69	56 494	79 (68–88)
	70–79	165 468	78 (70–84)
	80+	71 382	72 (58–85)
Fry et al.	Hospitalisation pour VRS	787 822	75 (74–76)
Test-negative case control	VRS Hospitalisation par Âge (années)		
<i>Arexvy 65%</i>	60–74	155 473	75 (71–79)
<i>Abrysvo 35%</i>	75+	191 215	76 (73–79)



Fry et al.

Case control

Arexvy 65%

Abrysvo 35%

Hospitalisation pour VRS

VRS Hospitalisation par Âge (années)

346 688

76 (73–78)

60–74

155 473

75 (71–79)

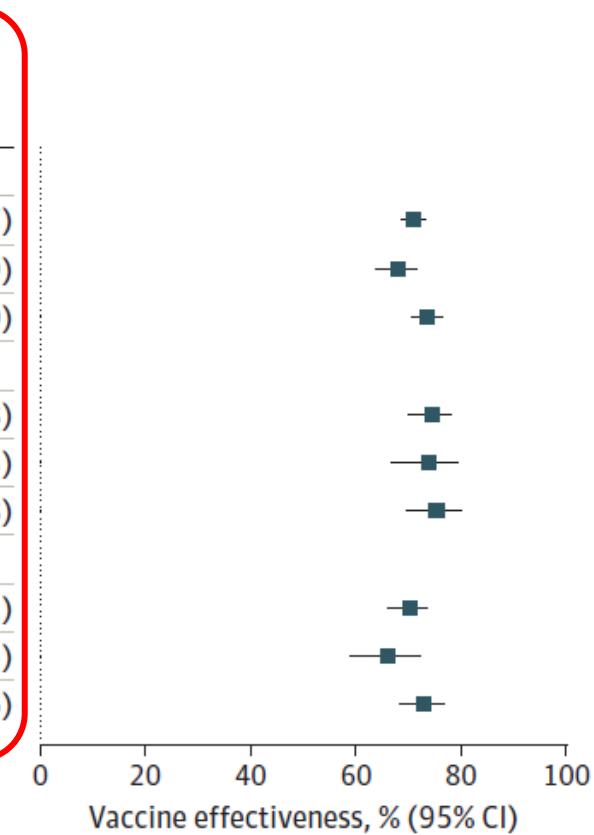
75+

191 215

76 (73–79)

A Immunocompromised individuals

Age group, y	No. of vaccinated cases/total No. (%)	No. of vaccinated controls/total No. (%)	Vaccine effectiveness, % (95% CI)
ARI			
≥60	579/16 744 (3.5)	25 315/234 799 (10.8)	70.4 (67.8-72.7)
60-74	263/8039 (3.3)	10 978/118 038 (9.3)	67.0 (62.6-70.9)
≥75	316/8705 (3.6)	14 337/116 761 (12.3)	73.1 (69.8-76.0)
ED/UC			
≥60	155/5284 (2.9)	6461/62 343 (10.4)	73.9 (69.3-77.8)
60-74	63/2603 (2.4)	2807/32 974 (8.5)	73.3 (65.7-79.3)
≥75	92/2681 (3.4)	3654/29 369 (12.4)	75.0 (69.1-79.8)
Hospitalization			
≥60	248/8313 (3.0)	11 807/129 045 (9.1)	69.5 (65.3-73.1)
60-74	99/3518 (2.8)	4532/59 084 (7.7)	65.2 (57.3-71.5)
≥75	149/4795 (3.1)	7275/69 961 (10.4)	72.4 (67.4-76.6)

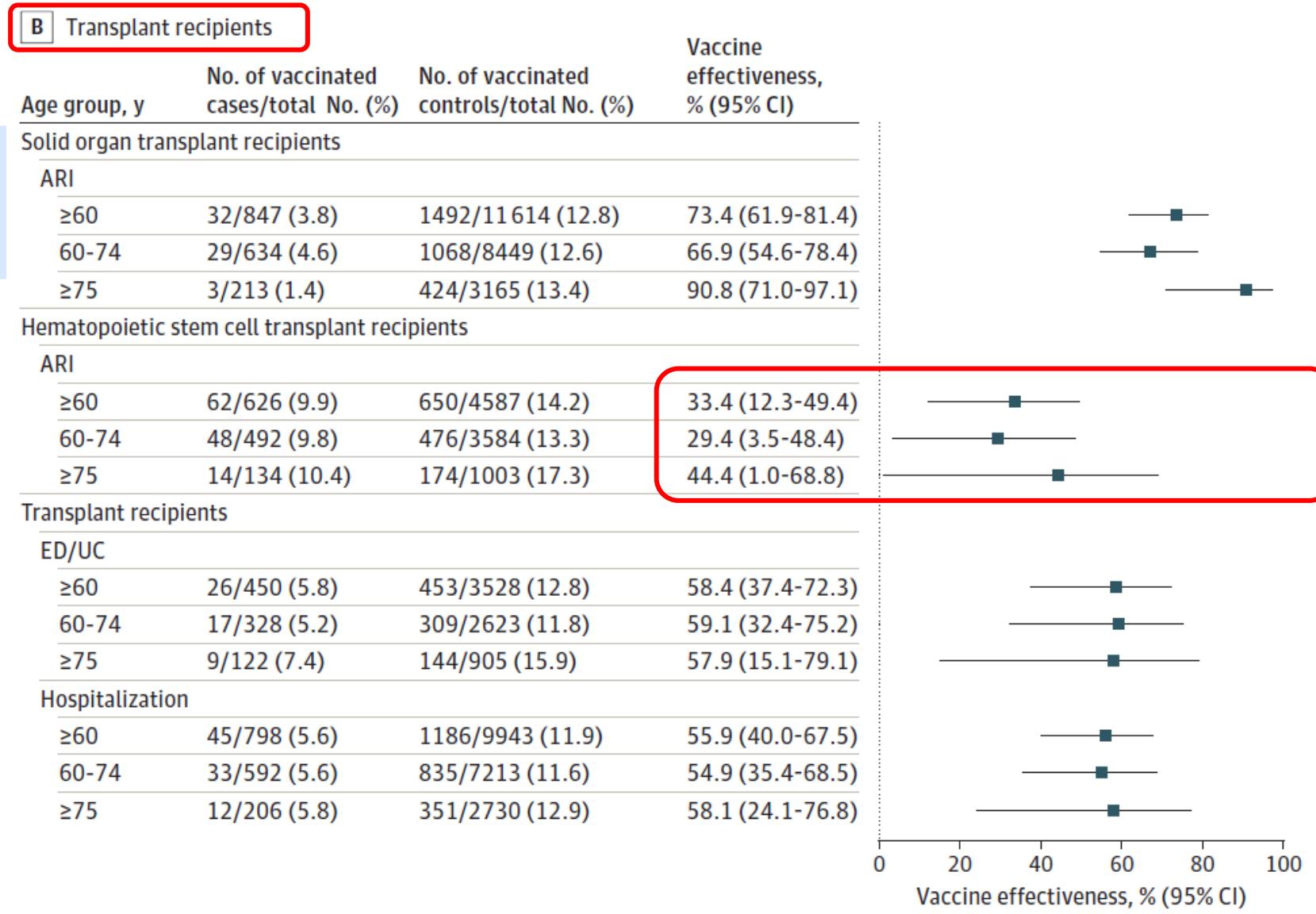


Fry et al.

Case control

Arexvy 65%

Abrysvo 35%



Une vigilance quant aux syndromes de Guillain-Barré

Risk	Cases during risk period, No.	Vaccines Administered, No.	IRR (95% CI)	Excess cases per 1 000 000 doses (95% CI)
Guillain-Barré syndrome				
Overall	102	4 746 518	2.1 (1.5 to 2.9)	11.2 (7.2 to 14.1)
RSVPreF3	51	16,6/M	3 070 888	1.5 (0.9 to 2.2)
RSVPreF	51	31/M	1 643 827	2.4 (1.5 to 4.0)
ITP				
Overall	257	4 740 401	1.0 (0.9 to 1.2)	1.9 (-7.7 to 10.1)
RSVPreF3	171	55,7/M	3 067 030	1.1 (8.7 to 1.3)
RSVPreF	84	51,2/M	1 641 602	0.9 (0.7 to 1.2)

ITP: immune thrombocytopenic purpura.

RSV Vaccine Safety: Guillain-Barré Syndrome

- Clinical trials: 3 cases within 42 days of vaccination
 - 2 cases after **RSVpreF**
 - 1 case after **RSVPreF3 adjuvanted**
 - no cases after **mRNA-1345**
- Postmarketing analyses:
 - GBS background rate: 1-2/100,000 person-yr
 - GBS risk fewer than 10 cases per 1 million vaccinations

For comparison, consider GBS risk with other vaccines:

- ✓ Flu vaccine: >1 excess case per 1 million vaccinations
- ✓ Zoster vaccine: 3-6 excess cases per million vaccinations

Melgar. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72:793. Wilson. NEJM. 2023;389:2233. Birabaharan. Clin Infect Dis. 2024:ciae649. catalogues.ema.europa.eu/node/4191/administrative-details. cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/05-RSV-Adult-Lloyd-508.pdf. Hanson. JAMA Netw Open. 2022;5:e228879. Vellozzi. Clin Infect Dis. 2014;58:1149. Anderson. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:80.

Organisation de l'étude

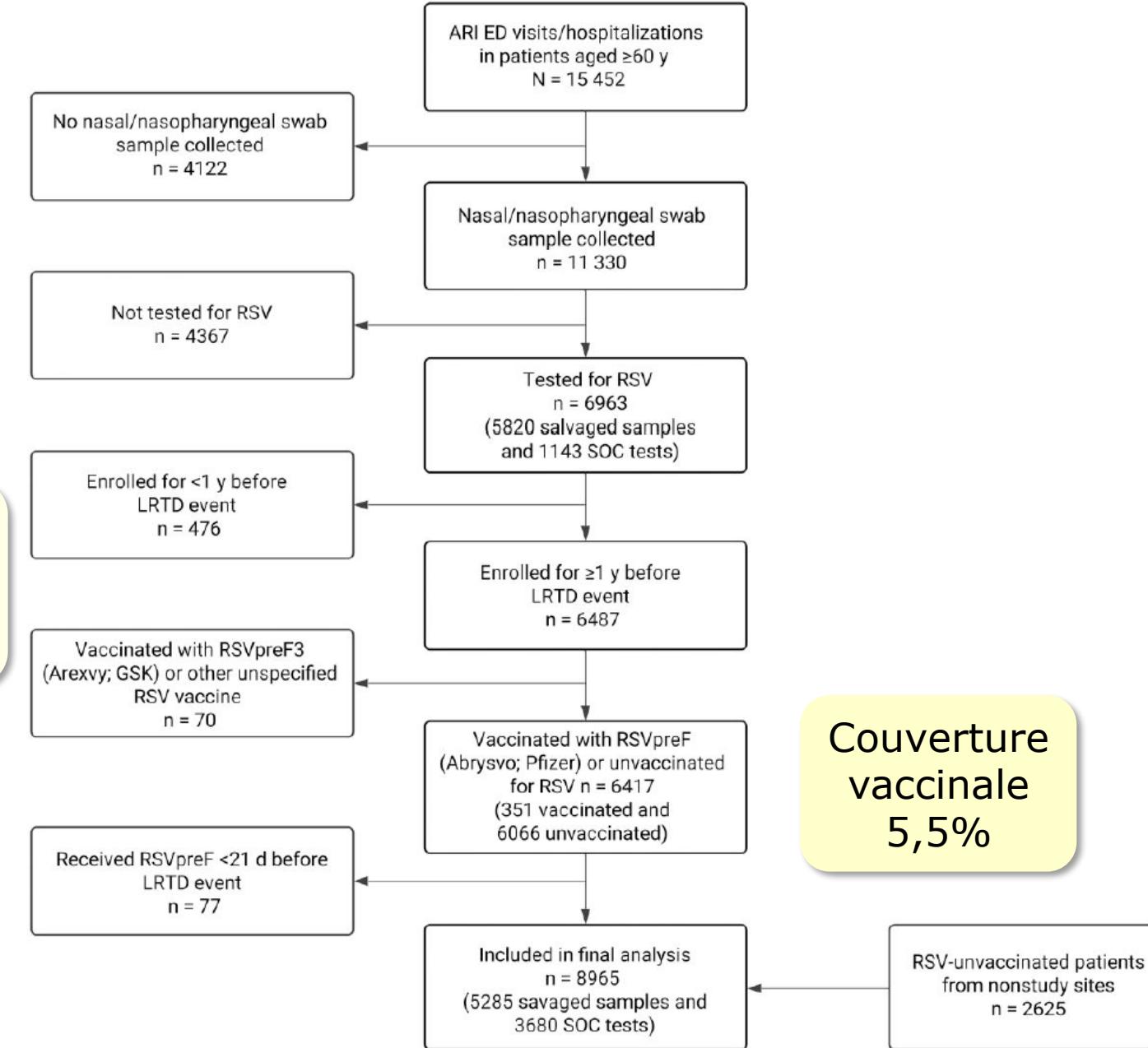
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Estimated Vaccine Effectiveness for Respiratory Syncytial Virus–Related Acute Respiratory Illness in Older Adults: Findings From the First Postlicensure Season

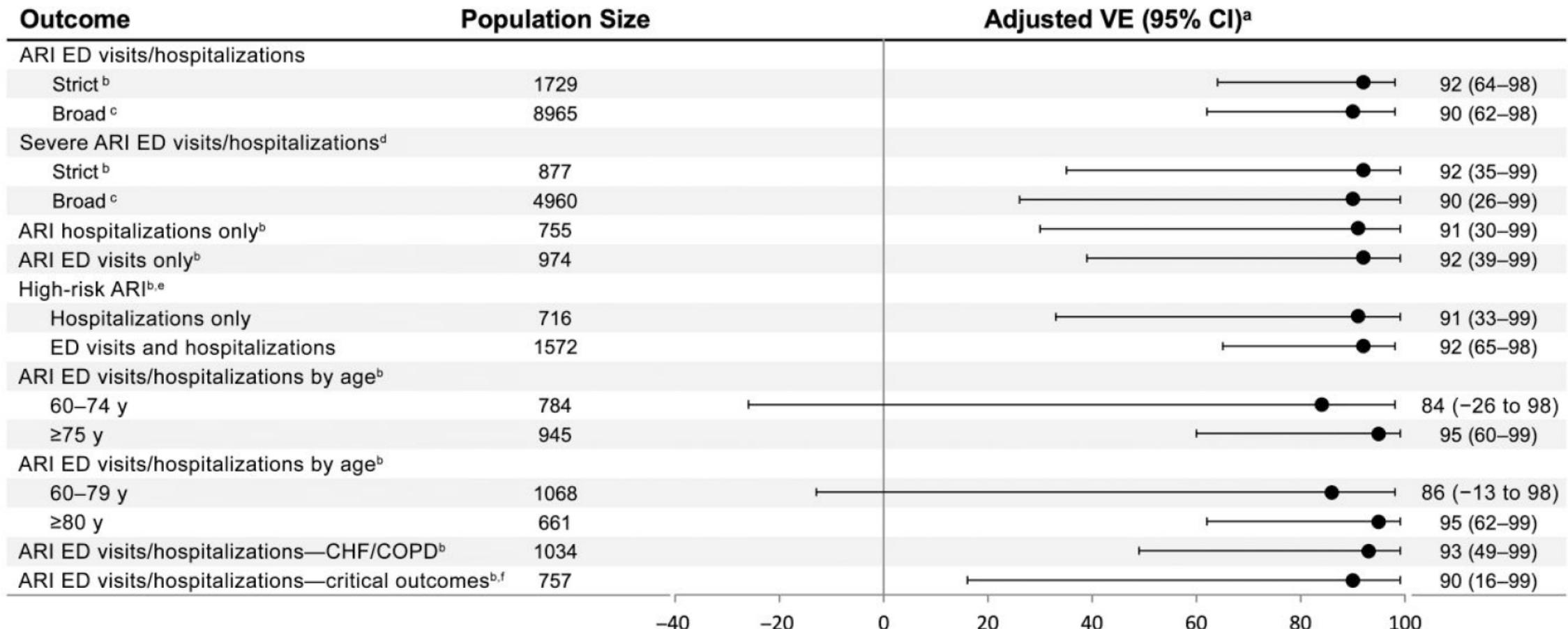
Evaluation de l'efficacité vaccinale du RSVpreF (Abrysvo) chez des adultes âgés de ≥ 60 ans (Californie – KPSC) - 24 nov 2023 – 9 avr 2024 (première saison post-licence)



Principaux résultats

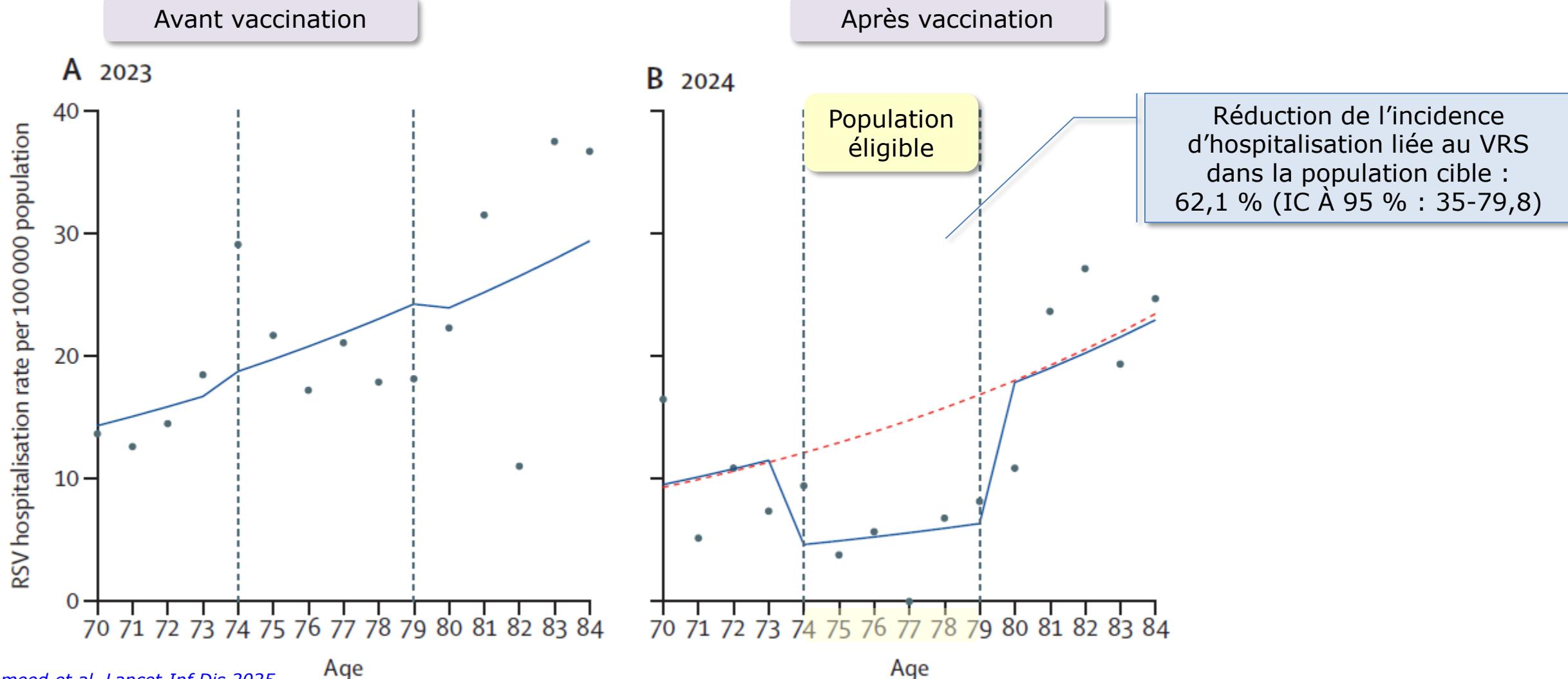
Analysis	Total Population, No.	Test-Negative Controls, No. (%)		Test-Positive Case Patients, No. (%)		VE (95 % CI)	
		Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Crude	Adjusted ^a
RSV-related ARI ED visits or hospitalizations —1st event only	CV 39/1720 2,3%						
Strict definition/primary analysis ^b	1720	991 (96.4)	37 (3.6)	690 (99.7)	2 (0.3)	92 (68–98)	92 (64–98)
Broad definition/sensitivity analysis ^c	8631	7680 (96.6)	267 (3.4)	682 (99.7)	2 (0.3)	92 (66–98)	90 (61–98)
RSV-related ARI ED visits or hospitalizations —coinfected patients removed							
Strict definition/primary analysis ^b	1697	997 (96.4)	37 (3.6)	661 (99.7)	2 (0.3)	92 (66–98)	91 (63–98)
Broad definition/sensitivity analysis ^c	8933	7988 (96.6)	282 (3.4)	661 (99.7)	2 (0.3)	91 (65–98)	90 (60–98)

Résultats par sous-groupes de sujets



Etude écossaise : analyse de discontinuité de régression

Vaccin Abrysvo , population éligible (74-79a) : 294 506, couverture vaccinale 52,4 à 68,6%

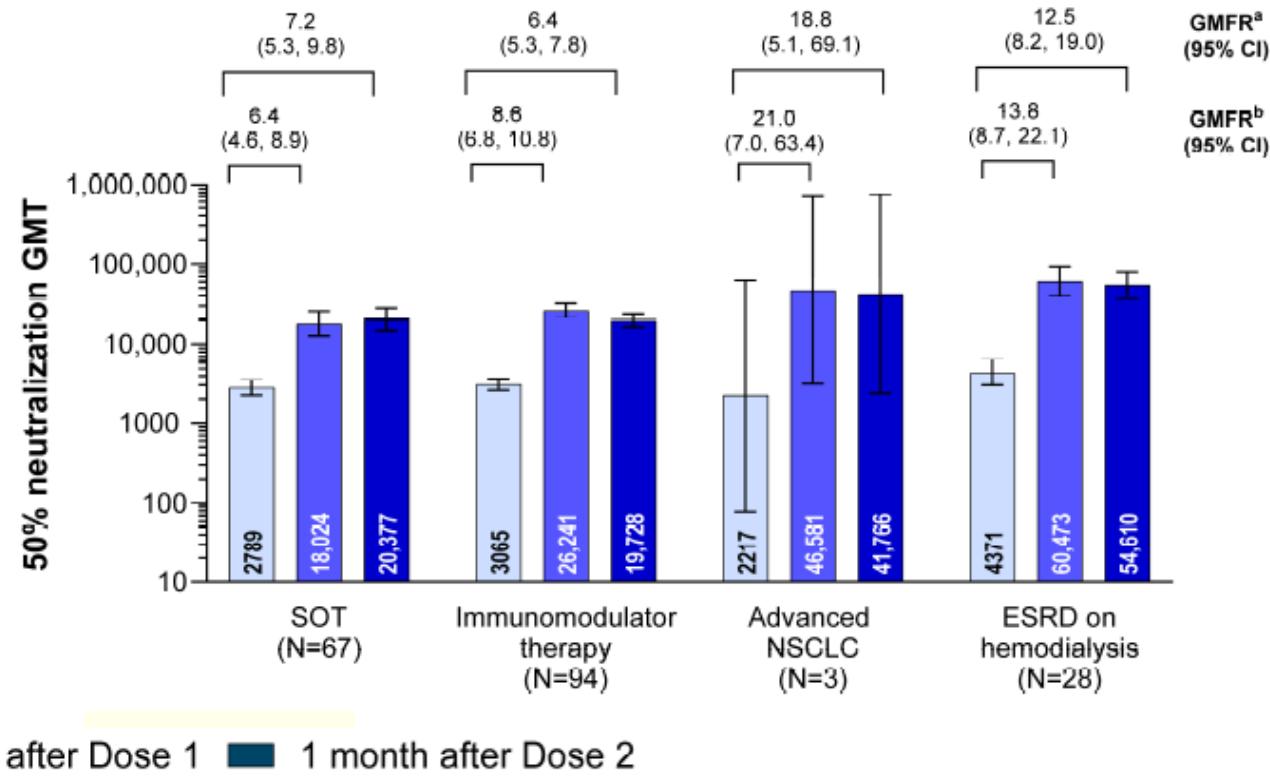
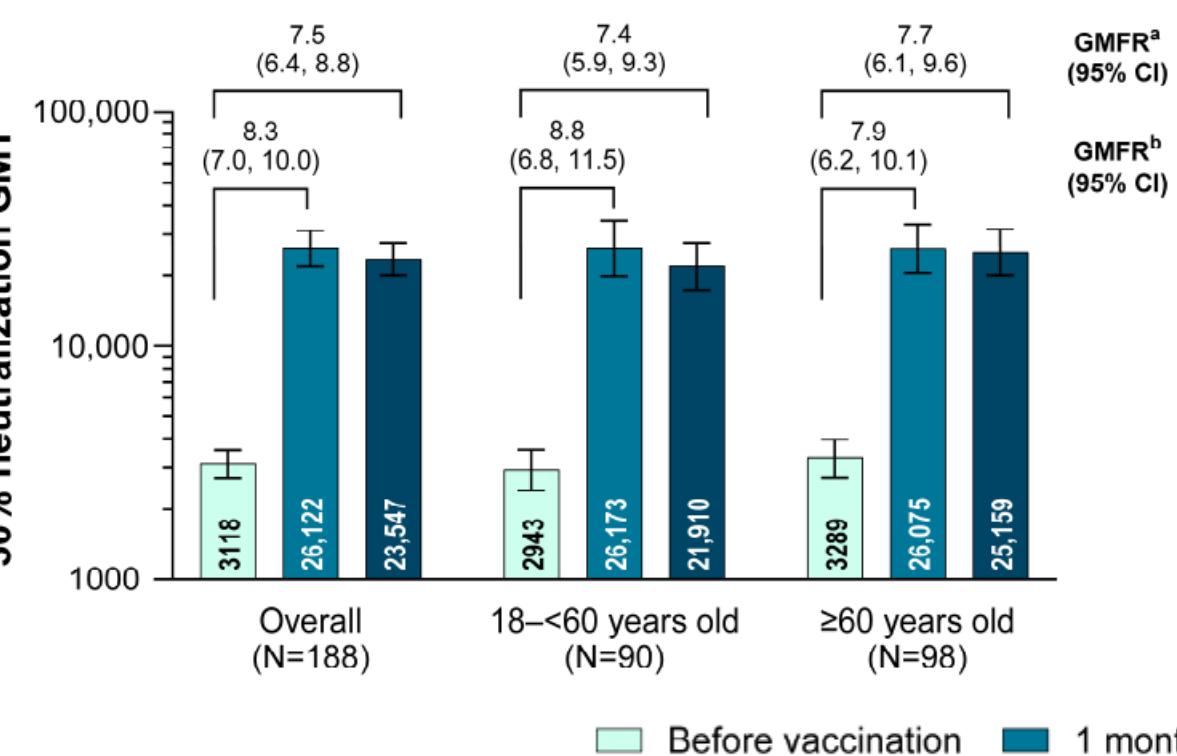


Utilité de 2 doses ?

Etude chez des patients immunodéprimés et insuffisants rénaux

2 doses de Vaccin Abrysvo , Etats-Unis multisites

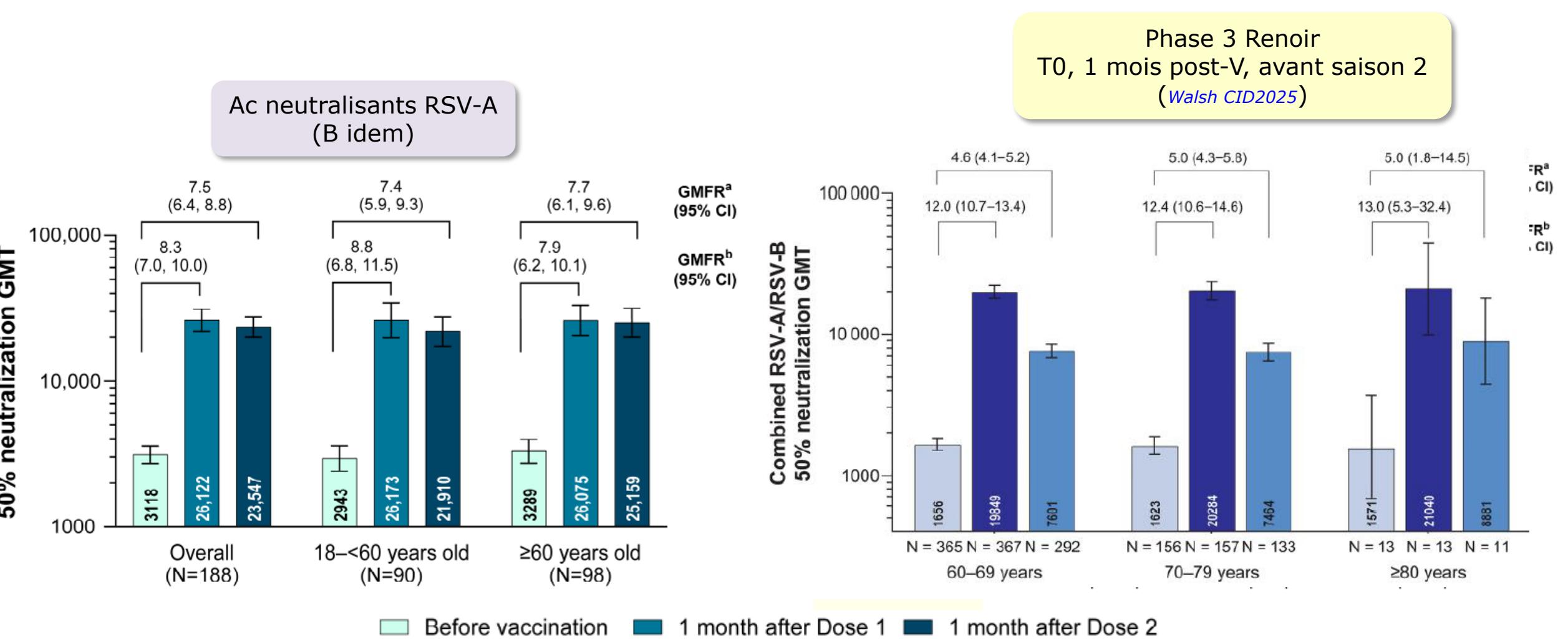
Ac neutralisants RSV-A
(B idem)



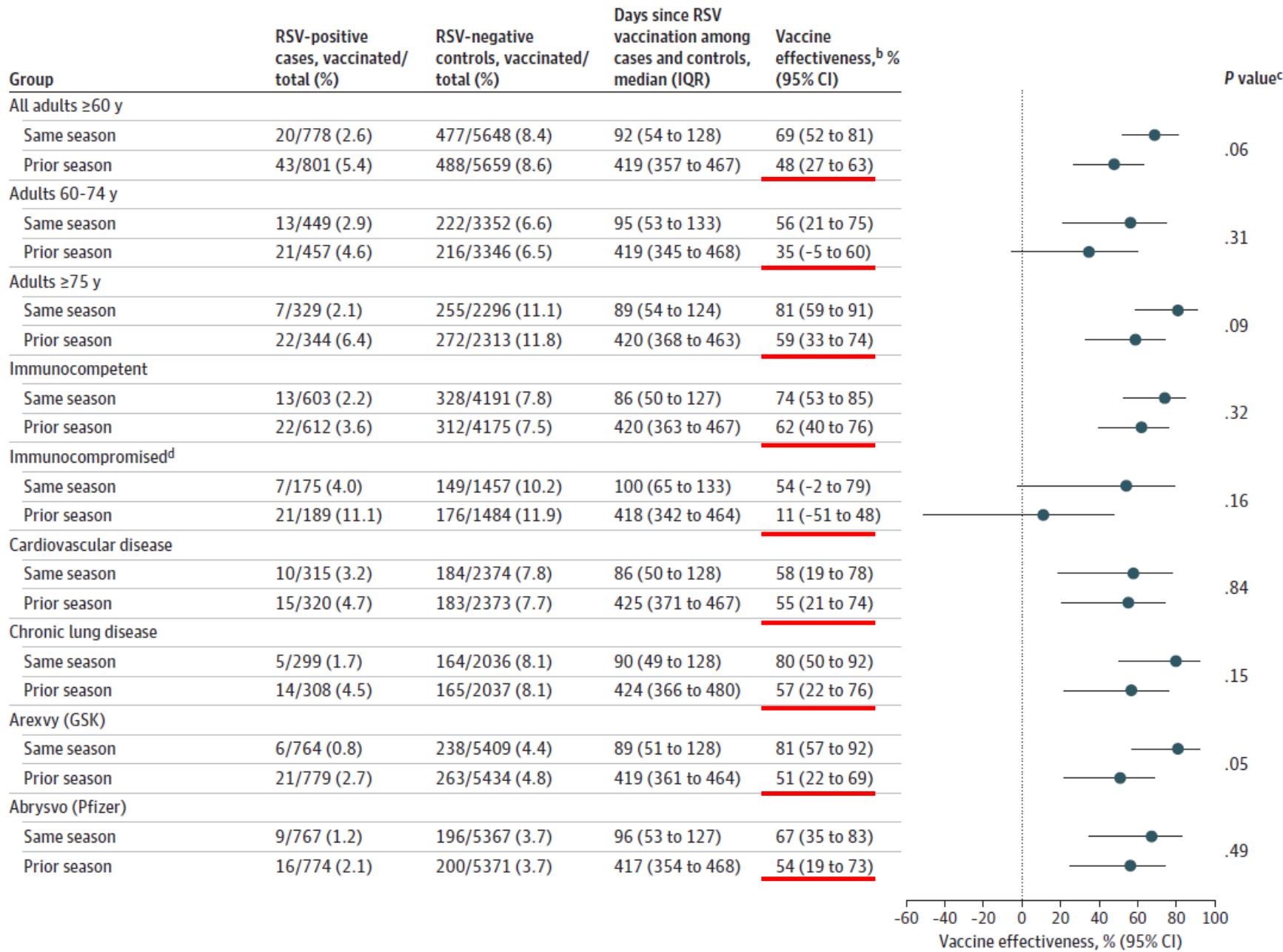
Utilité de 2 doses ?

Etude chez des patients immunodéprimés et insuffisants rénaux

2 doses de Vaccin Abrysvo , Etats-Unis multisites



Faudra-t'il vacciner tous les ans ?



Surie et al. JAMA 2025

En quelques mots

- Le VRS est un virus à ARN qui évolue au fil du temps en accumulant des mutations
- La stratégie optimale pour bloquer une infection virale est de bloquer l'entrée du virus dans la cellule
- La sévérité de la pathologie liée au VRS chez l'adulte augmente avec l'âge et l'existence de comorbidités
- Les populations de patients inclus dans les essais de phase 3 sont peu représentatifs des sujets qui recevront réellement les vaccins
- L'ensemble des études de vie réelle indiquent une bonne efficacité vaccinale quelle que soit la population étudiée
- Comme attendu, les patients très fortement immunodéprimés ont une moins bonne protection et il n'y a pas d'argument pour augmenter le nombre de doses
- La surveillance des syndromes de Guillain-Barré doit être poursuivie
- Ne pas négliger l'impact de la vaccination sur l'ensemble de la population

MERCI

