



Tour d'horizon des nouvelles approches immunothérapeutiques pour l'infection à VRS

Anne Conrad

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital de la Croix-Rousse

Lyon



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

☐

- **Intervenant** : CONRAD Anne
- **Titre** : Tour d'horizon des nouvelles approches immunothérapeutiques pour l'infection à VRS

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique ☐ OUI ☒ NON
- Conférencier (pas de rémunération personnelle) : Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, Alexion, Astellas ☒ OUI ☐ NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement
ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations ☐ OUI ☒ NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique : Sanofi,
GSK, Janssen ☒ OUI ☐ NON

Le fardeau



1^{ère} cause d'infection
respiratoire basse

1^{ère} cause d'hospitalisation
2^{ème} cause de mortalité (monde)
Conséquences respiratoires à long
terme ?



6/1000 PA ?
Fardeau similaire à la grippe ?

Conséquences respiratoires
et extra-respiratoires :
cardiovasculaires, perte
d'autonomie, décès...



TP : 46,2/1000 PA
alloHSCT : 14,8/1000 PA

Pneumonie grave
Chronic Lung Allograft Dysfunction
Décès



Traitements ?

❖ Ribavirine :

- ✓ pour solution d'inhalation
- ✓ AMM (FDA) pour le « traitement des nourrissons hospitalisés atteints d'infections sévères des VAI »



AMM



Bénéfices cliniques modérés...à absents – faible niveau de preuve



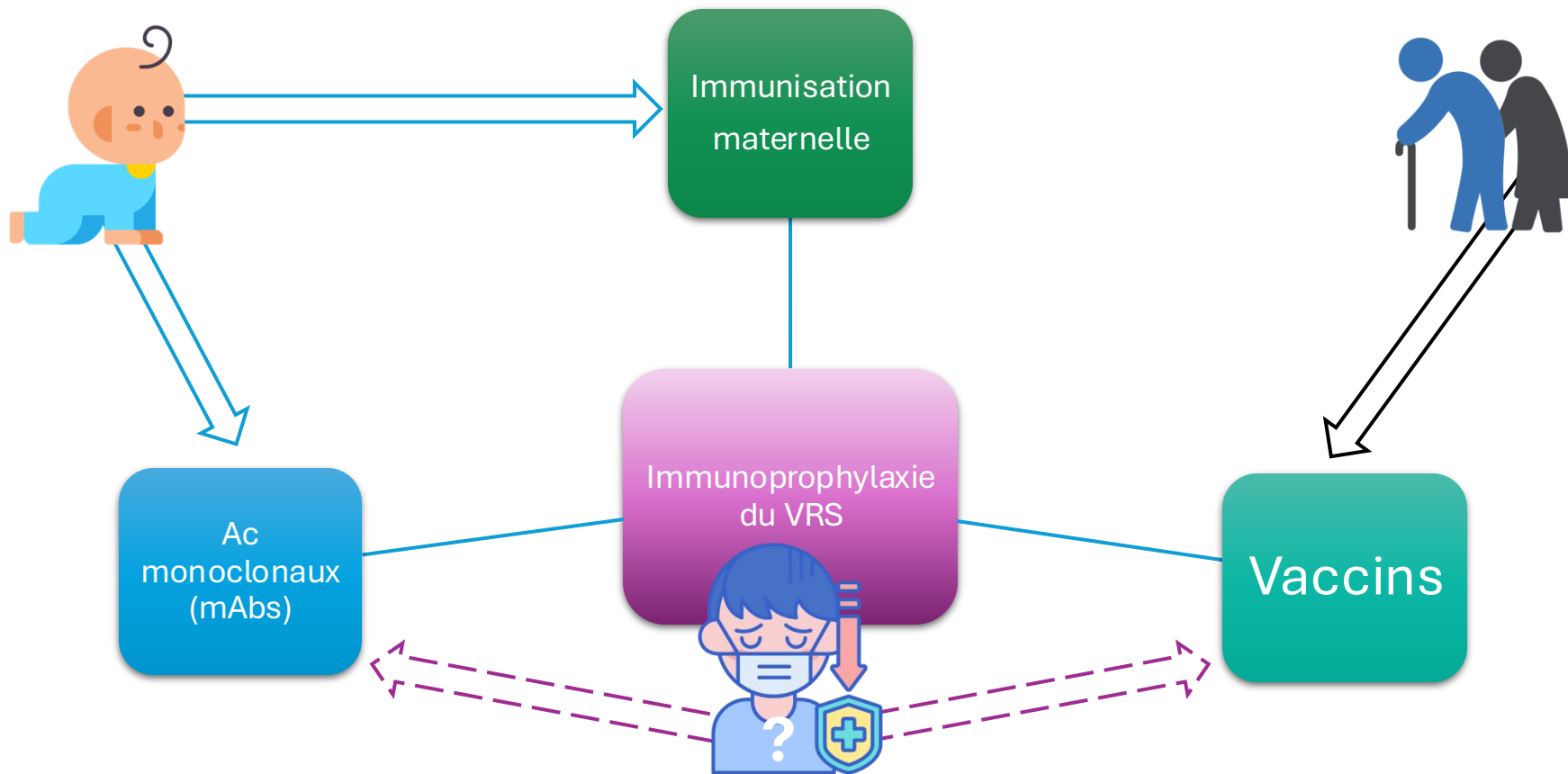
Coût



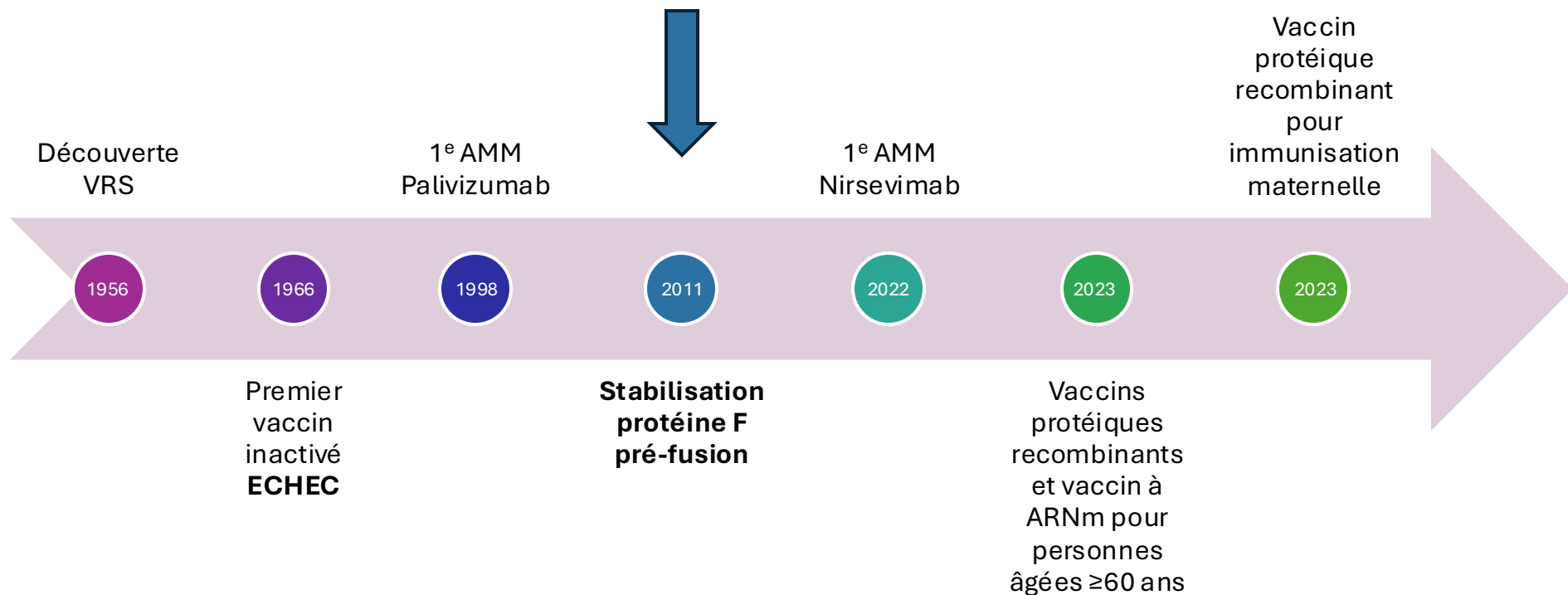
Administration complexe

❖ D'où importance de la **prévention**...

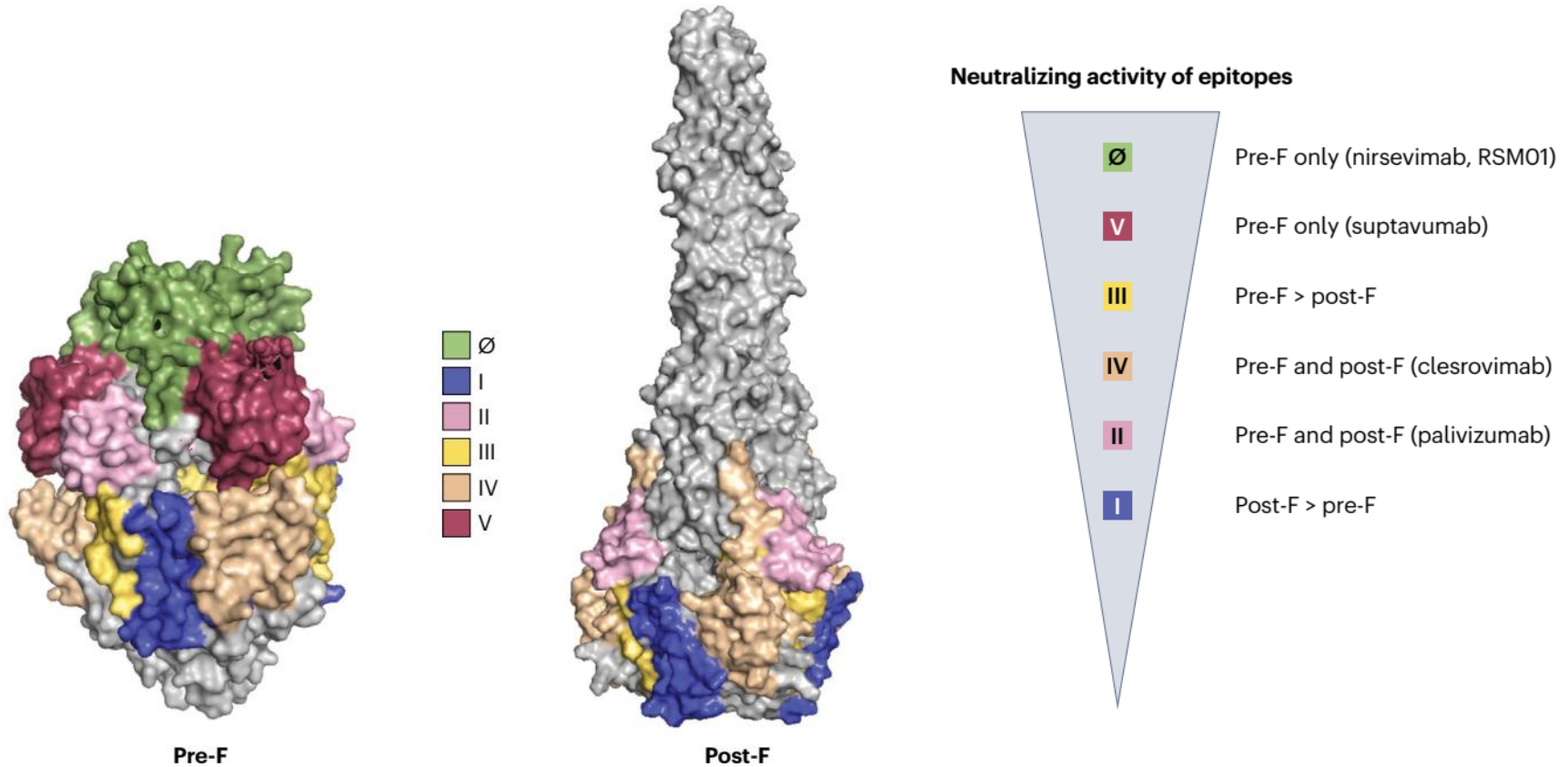
Immunoprophylaxie du VRS



Immunoprophylaxie du VRS – timeline



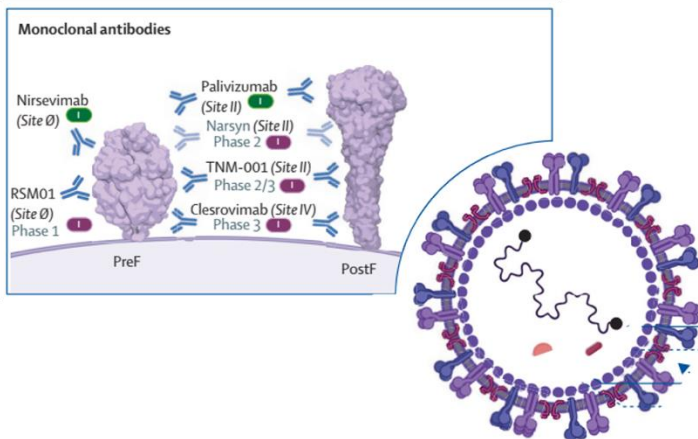
Cible des approches immunoprophylactiques : la preF



adapté de Langedijk Nature Rev Microbiol 2023

mAb : celui par lequel tout a commencé

Ac
monoclonaux
(mAbs)

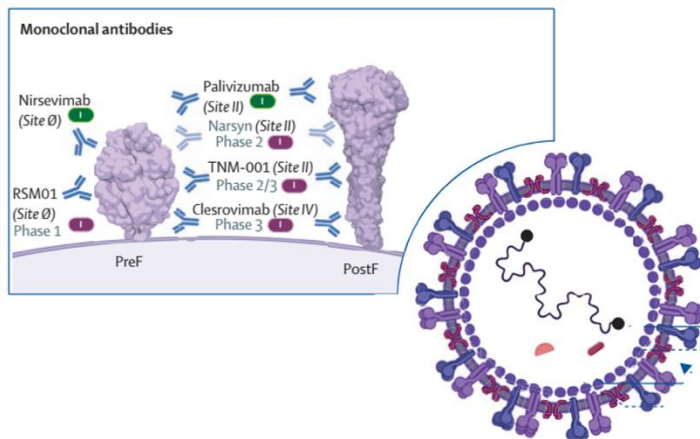


Palivizumab :

- ❖ 1 injection IM/28j x 5
- ❖ 1350 €/enfant
- ❖ nourrissons à haut risque : prématurés, cardiopathies, bronchodysplasies
- ✓ **Diminution du risque d'hospitalisation due au VRS**

mAb : celui par lequel tout a commencé

Ac
monoclonaux
(mAbs)



Palivizumab :

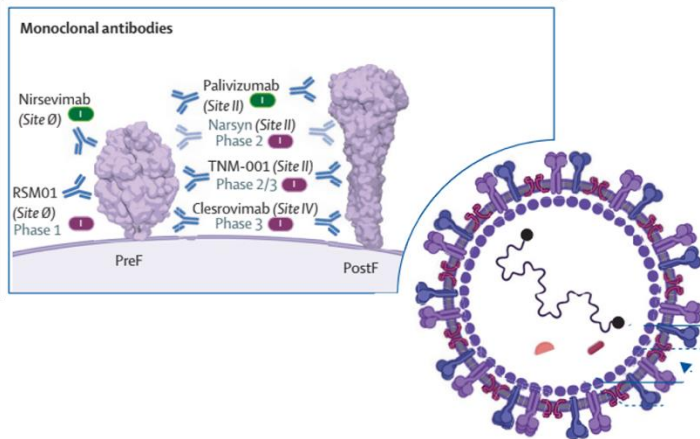
- ❖ 1 injection IM/28j x 5
- ❖ 1350 €/enfant
- ❖ nourrissons à haut risque : prématurés, cardiopathies, bronchodysplasies
- ✓ **Diminution du risque d'hospitalisation due au VRS**

Dérivés du palivizumab :

- ❖ Motavizumab : ❌ pas de supériorité ; hypersensibilité
- ❖ Palivizumab intranasal : ❌ manque d'efficacité

mAb : la success story du nirsevimab

Ac
monoclonaux
(mAbs)

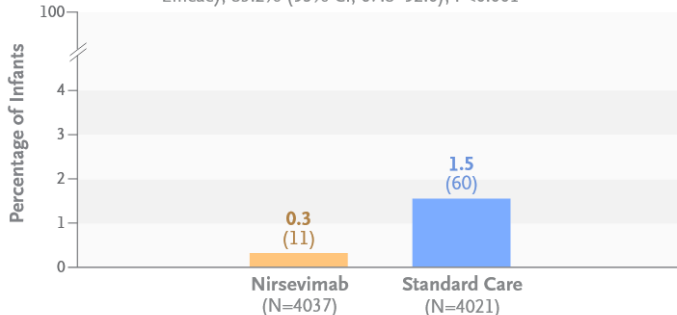


Nirsevimab :

- ❖ mAb longue durée d'action (mutation Fc)
- ❖ 1 injection IM/saison, 400 €/enfant
- ❖ tous les nourrissons
- ✓ **Diminution du risque d'hospitalisation due au VRS et formes sévères de VRS**

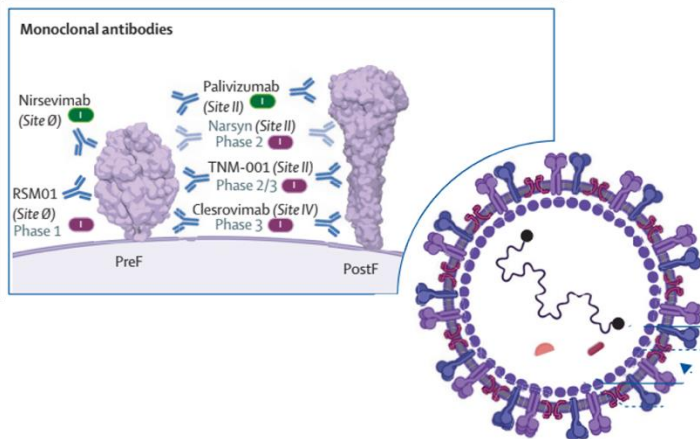
Hospitalization for RSV-Associated Lower Respiratory Tract Infection

Efficacy, 83.2% (95% CI, 67.8–92.0); $P < 0.001$



mAb : la success story du nirsevimab

Ac
monoclonaux
(mAbs)



Nirsevimab :

- ❖ mAb longue durée d'action (mutation Fc)
- ❖ 1 injection IM/saison, 400 €/enfant
- ❖ tous les nourrissons
- ✓ **Diminution du risque d'hospitalisation due au VRS et formes sévères de VRS**

En vie réelle : prévention hospitalisation pour VRS

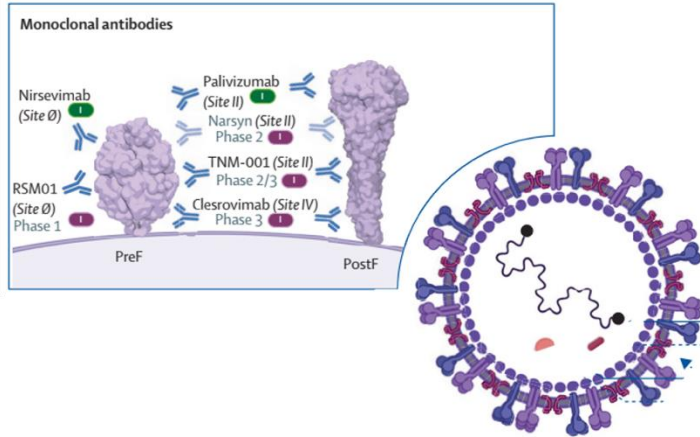
- ✓ Espagne (Galice) : 82%
- ✓ Espagne (multicentrique) : 70,2%
- ✓ France (SNDS) : 65% / 74% Slped
- ✓ France : 76-81% Slped



Saison 2023-2024 :
– 5800 hospitalisations pour VRS

mAb : clesrovimab

Ac
monoclonaux
(mAbs)

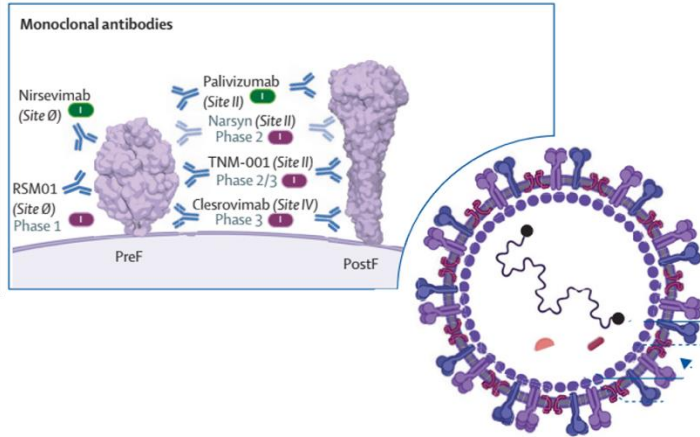


Clesrovimab :

- ❖ mAb longue durée d'action (mutation Fc)
- ❖ demi-vie 45 jours
- ❖ cible = site IV (pre et post)

mAb : clesrovimab

Ac
monoclonaux
(mAbs)



Clesrovimab :

- ❖ mAb longue durée d'action (mutation Fc)
- ❖ demi-vie 45 jours
- ❖ cible = site IV (pre et post)

Intérêts potentiels :

- ✓ cible antigénique différente
- ✓ cible antigénique hautement conservée
- ✓ meilleure diffusion muqueuse nasale ?

Résultats études cliniques :

- ✓ essai phase Ib/IIa : bien toléré, 37% d'anticorps anti-clesrovimab
- ✓ essai phase IIb/III (contrôlé contre placebo) en cours, analyse intermédiaire : efficacité 60,4% (« medically-attended LRI »), 84% (hospit-RSV) NCT04767373
- ✓ essai phase III (contrôlé contre palivizumab) NCT04938830

Position de l'OMS

Compte tenu de la charge mondiale des formes graves d'infection à VRS chez les nourrissons, l'OMS recommande que des produits destinés à prévenir ces formes d'infection dans cette population soient introduits dans tous les pays. Le choix entre le vaccin maternel anti-VRS et/ou un AcM à longue durée d'action doit tenir compte de facteurs tels que les coûts, le rapport coût-efficacité, les financements, l'approvisionnement, la couverture escomptée et la faisabilité de la mise en œuvre dans le cadre du système de santé existant.

RELEVÉ ÉPIDÉMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, N° 22, 30 MAI 2025

Note de synthèse : position de l'OMS sur la vaccination pour protéger les nourrissons contre l'infection à virus respiratoire syncytial, mai 2025

mAb : attention aux mutants résistants...

Mutations (RSV-B +++) des sites antigéniques décrites :

- ✓ palivizumab, nirsevimab
- ✓ suptavumab... :  stop développement car inefficace (phase III) suite mutation du site antigénique

mAb : attention aux mutants résistants...

Ac
monoclonaux
(mAbs)

Mutations (RSV-B +++) des sites antigéniques décrites :

- ✓ palivizumab, nirsevimab
- ✓ suptavumab... :  stop développement car inefficace (phase III) suite mutation du site antigénique

Genotypic and phenotypic characterisation of respiratory syncytial virus after nirsevimab breakthrough infections: a large, multicentre, observational, real-world study

Etude POLYRES : Analyse génomes isolats cliniques n=545 (260 « breakthrough », 285 sans exposition au nirsevimab), ¾ RSV-A

- ✓ RSV-A : pas de mutation
- ✓ RSV-B : 2/24 (8%) des « breakthrough » infections associées à des mutations du site Ø avec perte d'efficacité du nirsevimab

mAb : attention aux mutants résistants...

Ac
monoclonaux
(mAbs)

Mutations (RSV-B +++) des sites antigéniques décrites :

- ✓ palivizumab, nirsevimab
- ✓ suptavumab... : **✗** stop développement car inefficace (phase III) suite mutation du site antigénique

Genotypic and phenotypic characterisation of respiratory syncytial virus after nirsevimab breakthrough infections: a large, multicentre, observational, real-world study

Etude POLYRES : Analyse génomes isolats cliniques n=545 (260 « breakthrough », 285 sans exposition au nirsevimab), $\frac{3}{4}$ RSV-A

- ✓ RSV-A : pas de mutation
- ✓ RSV-B : 2/24 (8%) des « breakthrough » infections associées à des mutations du site Ø avec perte d'efficacité du nirsevimab

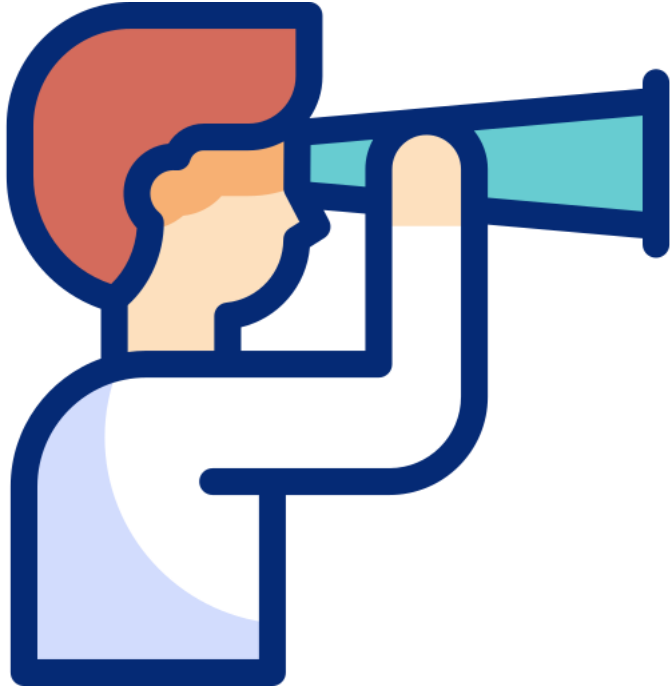
mAbs :

- ✓ Risque d'échappement virologique : nécessité d'une surveillance virologique
- ✓ *Risque accru chez l'immunodéprimé ?*



Un mAb chez l'adulte immunodéprimé ?

Ac
monoclonaux
(mAbs)



Nirsevimab :

- ✓ données de safety et PK chez l'adulte sain (phase I, dose = 300 mg IM)
- ✓ données de safety et PK chez le nourrisson immunodéprimé

✗ Etudes en cours = 0 (?)

Vaccins : des débuts désastreux (1966)...

RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS DISEASE IN INFANTS
DESPITE PRIOR ADMINISTRATION OF ANTIGENIC
INACTIVATED VACCINE^{1, 2}

AN EPIDEMIOLOGIC STUDY OF ALTERED CLINICAL REACTIVITY
TO RESPIRATORY SYNCYTIAL (RS) VIRUS INFECTION IN
CHILDREN PREVIOUSLY VACCINATED WITH AN
INACTIVATED RS VIRUS VACCINE

- ❖ Vaccin entier, inactivé au formol
- ❖ Vaccin immunogène
- ❖ 80% d'hospitalisations pour pneumonie sévère à VRS, 2 décès parmi les nourrissons vaccinés...

Vaccine-enhanced disease – comment l'expliquer ?

- ✓ altération épitopes neutralisants
➔ Ac de faible affinité et avidité
- ✓ mauvaise activation réponse innée
- ✓ réponse T CD4 (Th2) excessive
- ✓ peu de réponse T CD8 cytotoxique

Vaccins contre le VRS en 2025 (hors grossesse)

Vaccins

Nom, Fabricant	RSVpreF3-AS01, Arexvy®, GSK			RSVpreF, Abrysvo®, Pfizer Inc			mRNA-1345, mRESVIA®, Moderna	
Type de vaccin	protéique recombinant, avec adjuvant AS01E			protéique recombinant, bivalent (A et B), sans adjuvant			ARNm	
AMM FDA	≥60 ans		50-59 ans « à risque »	≥60 ans		18-59 ans « à risque »	≥60 ans	
AMM EMA	≥60 ans		50-59 ans « à risque »	≥18 ans			≥60 ans	
Disponible en France								
Remboursement								
Prix	libre, ≈200€			196,10€				

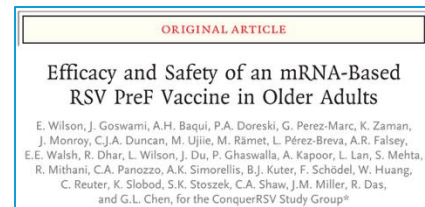
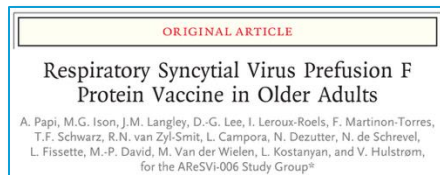
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arexvy-epar-product-information_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_en.pdf

Vaccins contre le VRS chez l'adulte : études pivot

Vaccins

Essais phase III, internationaux, randomisés, contrôlés contre placebo, personnes âgées ≥ 60 ans

Critère d'exclusion : immunodépression



Type de vaccin	RSVpreF3-AS01 Arexvy®	RSVpreF Abrysvo®	mRNA-1345 mRESVIA®
Nombre de sujets	24,966	34,284	35,541
n LRTD VRS+	47 (2S+ ou 3 S+)	44 (2S+) / 16 (3S+)	64 (2S+) / 20 (3S+)
Efficacité vaccinale	82,6%	66,7% - 85,7%	83,7% - 82,4%

Recommandations françaises

Vaccins

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

SMR modéré
ASMR V

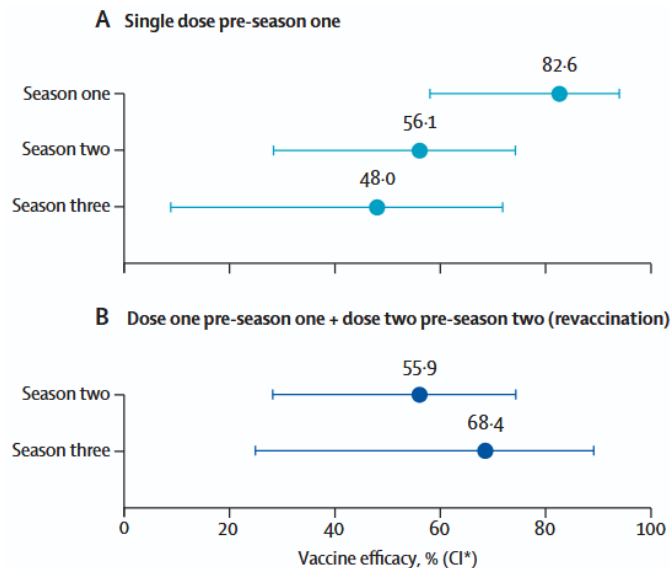
Vaccination saisonnière des personnes âgées

- ≥ 75 ans ou
- ≥ 65 ans avec pathologie respiratoire ou cardiaque chronique

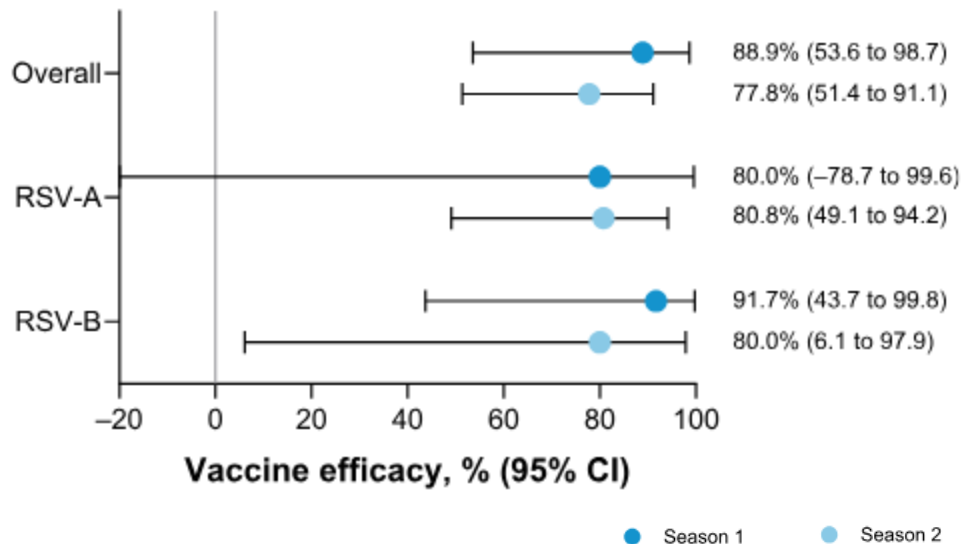
 **Recommandé**
Disponible
 **PAS REMBOURSE**

Durée de protection ? Rappel ?

RSVpreF03-AS01



RSVpreF



Données d'efficacité des vaccins en vie réelle

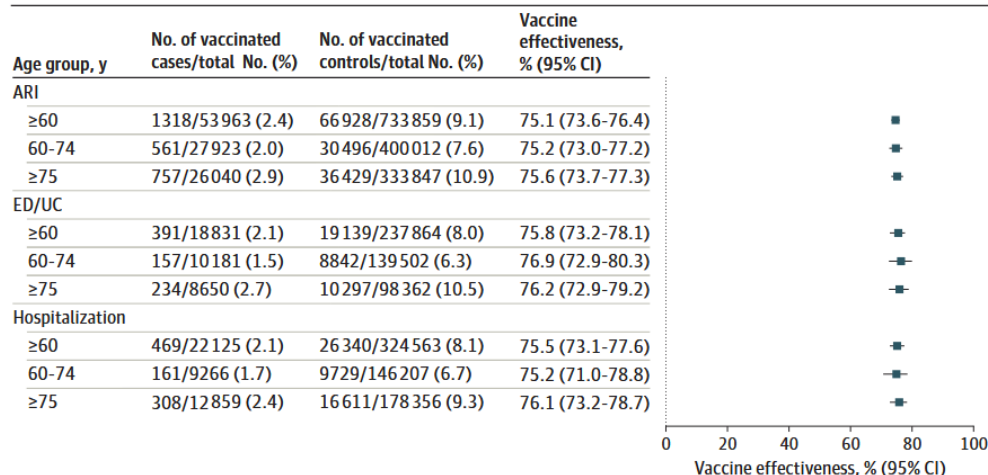
Vaccins

Original Investigation | Infectious Diseases

Effectiveness and Safety of Respiratory Syncytial Virus Vaccine for US Adults Aged 60 Years or Older

Sarah E. Fry, BS; Pauline Terebuh, MD, MPH; David C. Kaelber, MD, PhD, MPH; Rong Xu, PhD; Pamela B. Davis, MD, PhD

Figure 1. Estimated Vaccine Effectiveness Against Respiratory Syncytial Virus–Associated Medically Attended Respiratory Illness, Emergency Department or Urgent Care Visits, or Hospitalizations, October 1, 2023, to April 30, 2024



Etude test-negative design
n=787 722 patients

Très bonne efficacité en vie réelle (~75%) pour prévenir les évènements cliniques liés au VRS chez les personnes âgées :

- ✓ hospitalisation
- ✓ passage aux urgences
- ✓ infection VRS grave (USI)
- ✓ y compris chez l'immunodéprimé

Données d'efficacité en vie réelle chez l'immunodéprimé

Original Investigation | Infectious Diseases

Effectiveness and Safety of Respiratory Syncytial Virus Vaccine for US Adults Aged 60 Years or Older

Sarah E. Fry, BS; Pauline Terebuh, MD, MPH; David C. Kaelber, MD, PhD, MPH; Rong Xu, PhD; Pamela B. Davis, MD, PhD

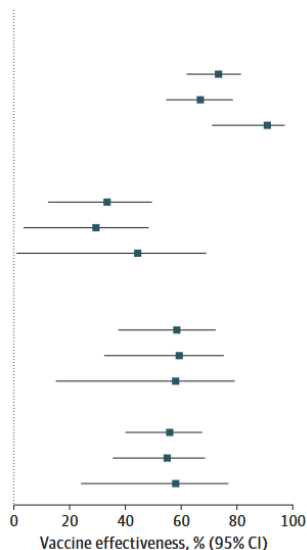
Etude test-negative design

n=787 722 patients

dont 251 543 « immunodéprimés »

B Transplant recipients

Age group, y	No. of vaccinated cases/total No. (%)	No. of vaccinated controls/total No. (%)	Vaccine effectiveness, % (95% CI)
Solid organ transplant recipients			
ARI			
≥60	32/847 (3.8)	1492/11 614 (12.8)	73.4 (61.9-81.4)
60-74	29/634 (4.6)	1068/8449 (12.6)	66.9 (54.6-78.4)
≥75	3/213 (1.4)	424/3165 (13.4)	90.8 (71.0-97.1)
Hematopoietic stem cell transplant recipients			
ARI			
≥60	62/626 (9.9)	650/4587 (14.2)	33.4 (12.3-49.4)
60-74	48/492 (9.8)	476/3584 (13.3)	29.4 (3.5-48.4)
≥75	14/134 (10.4)	174/1003 (17.3)	44.4 (1.0-68.8)
Transplant recipients			
ED/UC			
≥60	26/450 (5.8)	453/3528 (12.8)	58.4 (37.4-72.3)
60-74	17/328 (5.2)	309/2623 (11.8)	59.1 (32.4-75.2)
≥75	9/122 (7.4)	144/905 (15.9)	57.9 (15.1-79.1)
Hospitalization			
≥60	45/798 (5.6)	1186/9943 (11.9)	55.9 (40.0-67.5)
60-74	33/592 (5.6)	835/7213 (11.6)	54.9 (35.4-68.5)
≥75	12/206 (5.8)	351/2730 (12.9)	58.1 (24.1-76.8)



Efficacité en vie réelle pour

- ❖ prévenir l'hospitalisation :
 - ✓ chez l'immunodéprimé : 65-72%
 - ✓ chez les patients receveurs de greffe : 55-58%
- ❖ prévenir l'IRA : efficacité nettement moindre chez les receveurs de greffe de CSH

Tolérance en vie réelle

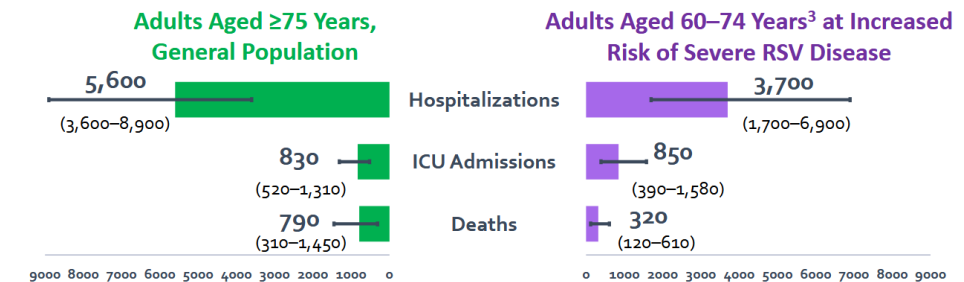
FDA Requires Guillain-Barré Syndrome (GBS) Warning in the Prescribing Information for RSV Vaccines Abrysvo and Arexvy

❖ Faible surrisque de syndrome de Guillain-Barré (GBS) avec les vaccins protéiques recombinants

- RSVpreF : 9 cas supplémentaires/1 Mio de vaccinés
- RSVpreF3-AS01 : 6,5 cas supplémentaires/1 Mio de vaccinés

Estimated RSV-Associated Outcomes¹ Preventable over 3 RSV Seasons vs. attributable risk of GBS estimated from self-controlled case series analysis through FDA-CMS partnership, 42-day risk interval²

Per 1 Million Persons Vaccinated with Protein Subunit RSV Vaccine:



0–18⁴ attributable cases of GBS

✓ balance bénéfique
/ risque reste
favorable

<https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/06-RSV-Adult-Melgar-508.pdf> -
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.12.27.24319702v1> – Fry JAMA Netw Open 2025

Vaccination VRS des receveurs de TOS : immunogénicité ?

RESEARCH LETTER

Antibody Response to Respiratory Syncytial Virus
Vaccination in Immunocompromised Persons

étude de cohorte prospective, n=38 patients ID/ **31 TOS**

CJP = séroconversion = $\uparrow$ IgG preF $\geq x4$ à S4

Characteristic	All (n=38)	Seroconversion among 31 SOT, n (%)	High-titer neutralization among 31 SOT, n (%)
Age, median (IQR), y	66 (64-72)		
Female	19 (50)		
SOT	31 (82)	18 (58)	18 (58)
Kidney	19 (50)	9 (47)	8 (42)
Liver	6 (16)	4 (67)	4 (67)
Pancreas	1 (3)	0	0
Heart	4 (11)	3 (75)	4 (100)
Lung	2 (5)	2 (100)	2 (100)
Time since transplant, median (IQR), y	8 (5-13)	8 (6-14)	8 (6-14)

- ✓ **PAS de séroconversion chez 13/31 TOS (42%), vaccin non adjuvanté > adjuvanté**
- ✓ **bonne corrélation réponse IgG preF // Ac séroneutralisants**

Immunogénicité après transplantation pulmonaire

Vaccins

Neutralizing Antibody Response to the AreXvy Respiratory Syncytial Virus Vaccine in Lung Transplant Recipients: Assessment Against Reference and Seasonal Strains

n=28 receveurs de TP

âge médian 62 ans

1 dose de RSVpreF3-AS01

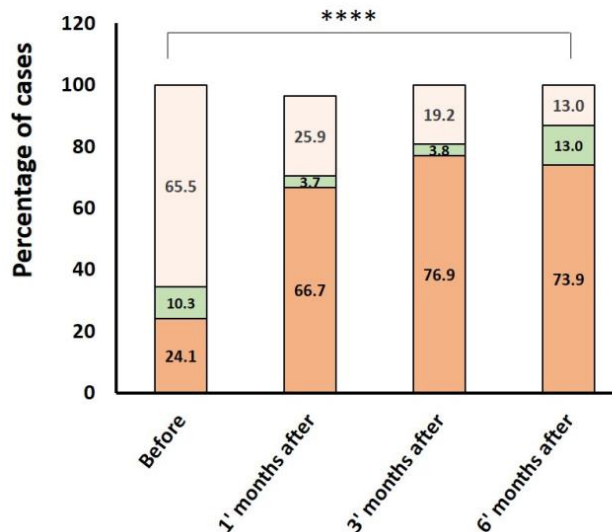
délai médian depuis la greffe 16 mois

- ✓ **environ 70% patients « séropositifs »** après vaccination, maintien de la réponse humorale à 6 mois
- ✓ **bonne tolérance**

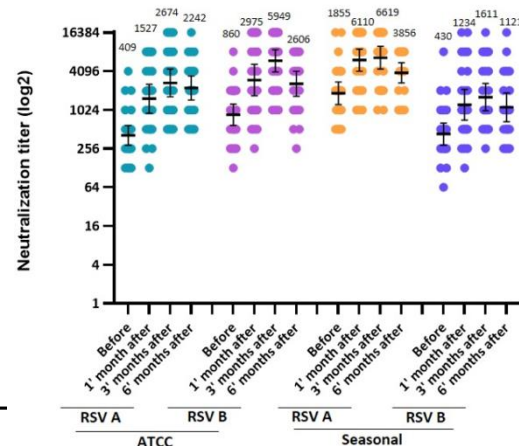


Séropositivité
IgG anti-RSV >15 U/mL

Positive Borderline Negative



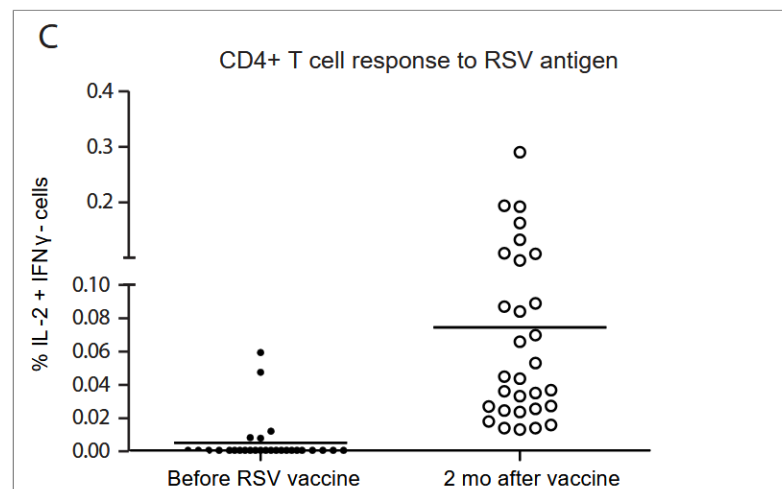
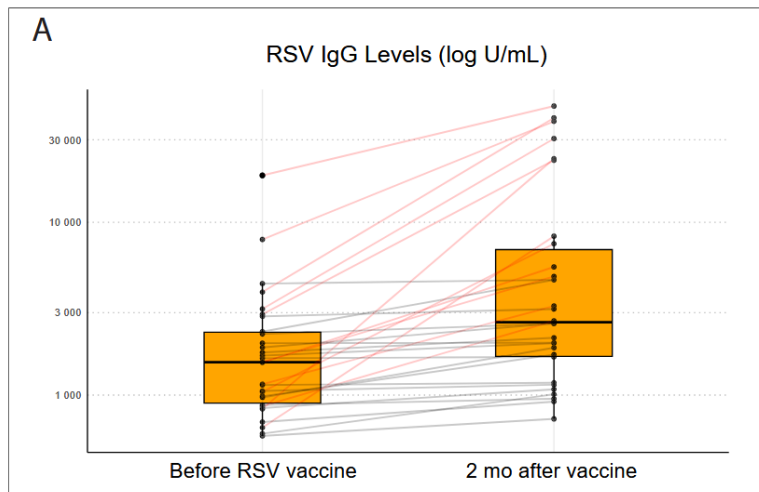
Séroneutralisation



Immunogénicité : il n'y a pas que les anticorps dans la vie !

Respiratory syncytial virus prefusion F3 vaccine in lung transplant recipients elicits CD4+ T cell response in all vaccinees

n=30 receveurs de greffe pulmonaire âgés ≥ 60 ans
1 dose de vaccin RSVpreF3-AS01
délai médian depuis la greffe 5,3 ans



- ✓ **réponse humorale** (IgG anti-VRS ≥ 2) : 12/30 (**40%**) des receveurs de greffe pulmonaire
- ✓ **réponse cellulaire** : 30/30 (**100%**) des receveurs de greffe pulmonaire

Immunogénicité chez l'allogreffé de CSH

Vaccins

étude monocentrique, CHU de Bâle

n=112 adultes alloCSH vaccinés avec 1 dose de RSVpreF3-AS01

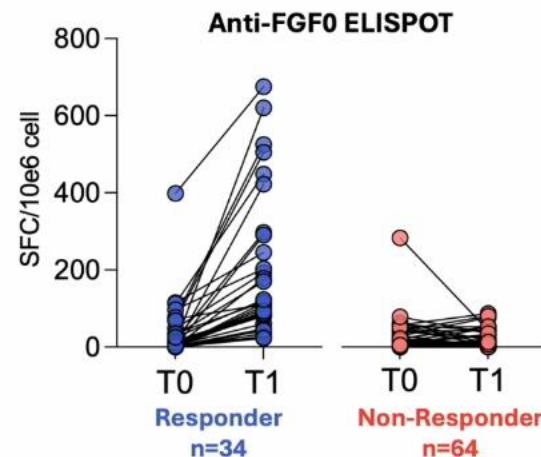
*âge 21-78 ans

***délai médian depuis la greffe 12 mois (3-330)**

*49% sous IS

- ✓ **réponse humorale ($\uparrow$ IgG preF $\geq \times 4$) chez 1/3 des patients**
- ✓ impact des caractéristiques de reconstitution immunitaire
- ✓ **réponse cellulaire chez 1/3 des patients**
- ✓ bonne tolérance, survenue/aggravation GVHD 8%
- ✓ sur 9 infections VRS, seuls 2 étaient « répondeurs »

	Responder (n=22)	Non-Responder (n=44)
Median T0 ($\pm$ IQR)	25'600 $\pm$ 38'800	25'600 $\pm$ 38'700
Median T1 ($\pm$ IQR)	409'600 $\pm$ 1'024'000	25'600 $\pm$ 41'600
Median fold-change ($\pm$ IQR)	8.00 $\pm$ 8.00	1.00 $\pm$ 1.49



→ Response was defined as ≥ 5 -fold change with absolute value at T1 ≥ 20 SFC/10e6 cells or absolute value at T1 > 100

Intérêt de schémas renforcés chez l'immunodéprimé ?

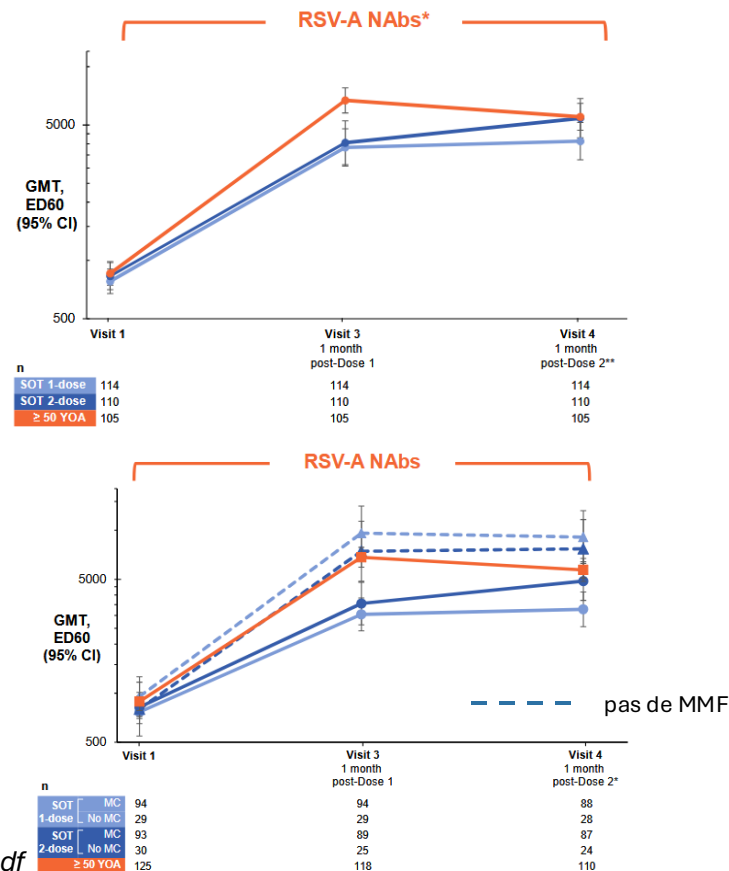
A Study on the Immune Response and Safety of an RSV Vaccine When Given to Adults 18 Years of Age and Above Who Received Lung or Kidney Transplant and Are at an Increased Risk of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease and Compared to Healthy Adults 50 Years of Age and Above (RSV OA=ADJ-023)

ClinicalTrials.gov ID [NCT05921903](#)

Sponsor [GlaxoSmithKline](#)

RSVpreF3-AS01 : 1 ou 2 doses
 n=261 receveurs de greffe rénale (70%)
 ou pulmonaire (30%) ≥12 mois post-
 greffe ; groupe contrôle (≥50 ans)

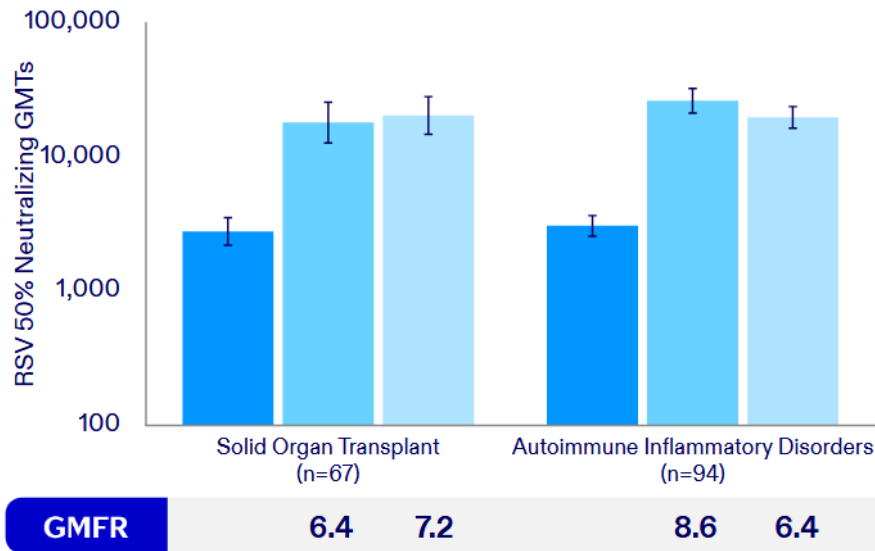
- ✓ réponse humorale greffés << adultes sains
- ✓ **meilleure réponse humorale (~adulte sain) avec 2 doses, surtout si MMF**
- ✓ bonne réponse cellulaire après 1 dose
- ✓ bonne tolérance



Intérêt de schémas renforcés chez l'immunodéprimé ?

RSVpreF sans adjuvant 1 ou 2 doses

n=203 patients à « haut risque » dont 75
TOS ≥3 mois post-greffe, 97 MAI, dialysés,
cancers bronchiques



A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of RSVpreF in Adults at High Risk of Severe RSV Disease (MONET)

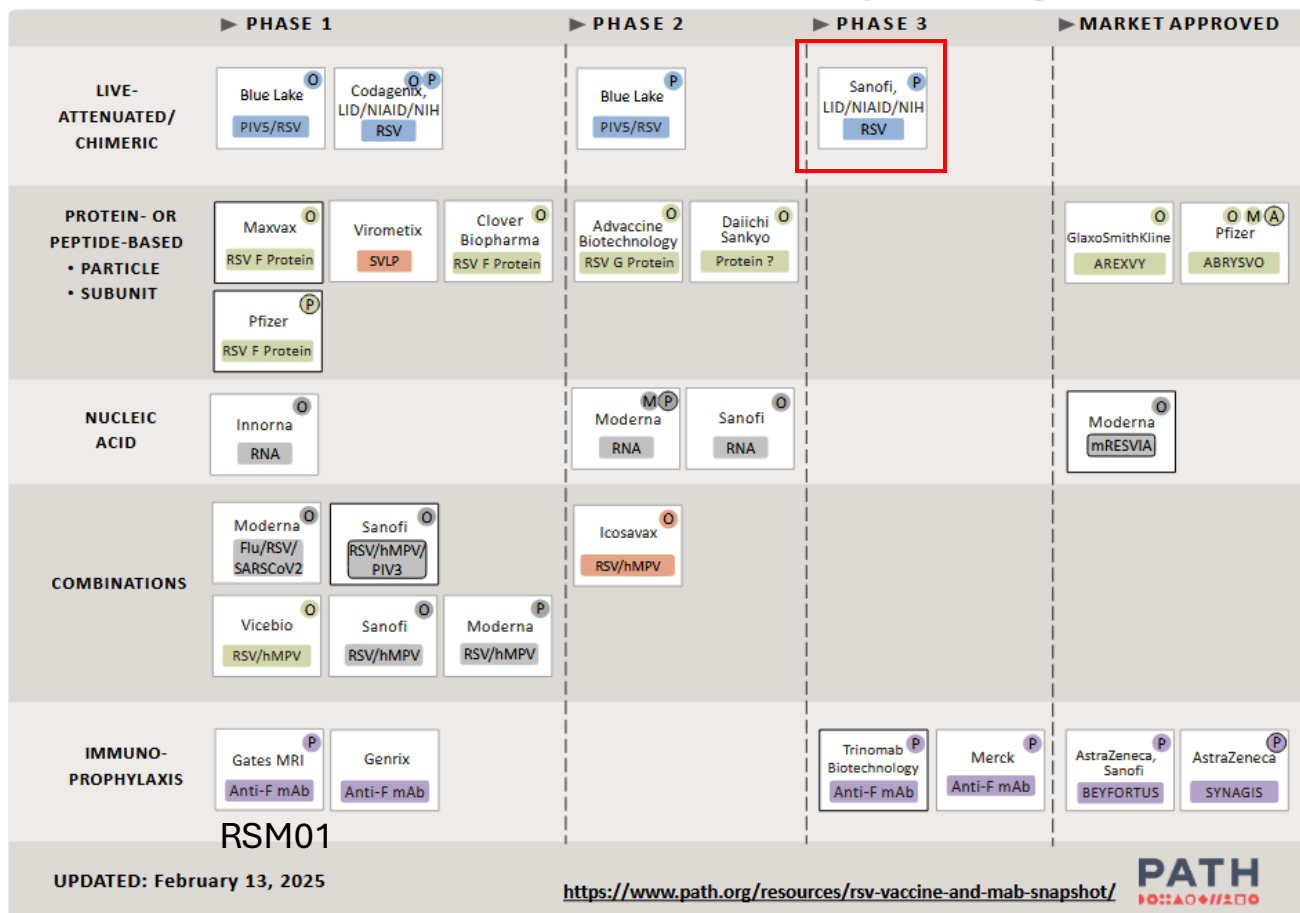
ClinicalTrials.gov ID [NCT05842967](#)

Sponsor [Pfizer](#)

- ✓ réponse humorale correcte après 1 dose (**GMFR 6,4-8,6**) mais << adultes sains
- ✓ **pas/peu de bénéfice de la 2^{ème} dose**
- ✓ **bonne tolérance**

RSV Vaccine and mAb Snapshot

P = PEDIATRIC M = MATERNAL O = OLDER ADULT A = ADULT INCREASED RISK
 PLATFORM KEY: ● = LIVE/CHIMERIC ● = PARTICLE ● = SUBUNIT
 ● = NUCLEIC ACID ● = mAb



Conclusion

- ❖ Nombreuses approches immunoprophylactiques du VRS
- ❖ mAb chez les nourrissons (et immunisation maternelle) :
prévention universelle – impact majeur de santé publique
- ❖ Bonne efficacité vaccinale chez les personnes âgées
- ❖ Surveillance risque de GBS
- ❖ Surveillance génomique VRS
- ❖ Chez l'immunodéprimé :
 - ✓ pas de mAb ?
 - ✓ vaccins sous-unitaires : immunogénicité, efficacité, sécurité, intérêt des schémas renforcés = à préciser



Autres études en cours chez l'immunodéprimé

Vaccins

A Study to Investigate the Immunogenicity and Safety of mRNA-1345 Vaccine Targeting Respiratory Syncytial Virus (RSV) in High-risk Adults

ClinicalTrials.gov ID  NCT06067230

Sponsor  ModernaTX, Inc.

mRNA-1345 2 doses

A Phase II randomized trial of RSV vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients (RSV-Allo study)

EUCT number : 2024-513290-53-00

RSVpreF ou RSVpreF3-AS01, 1 ou 2 doses

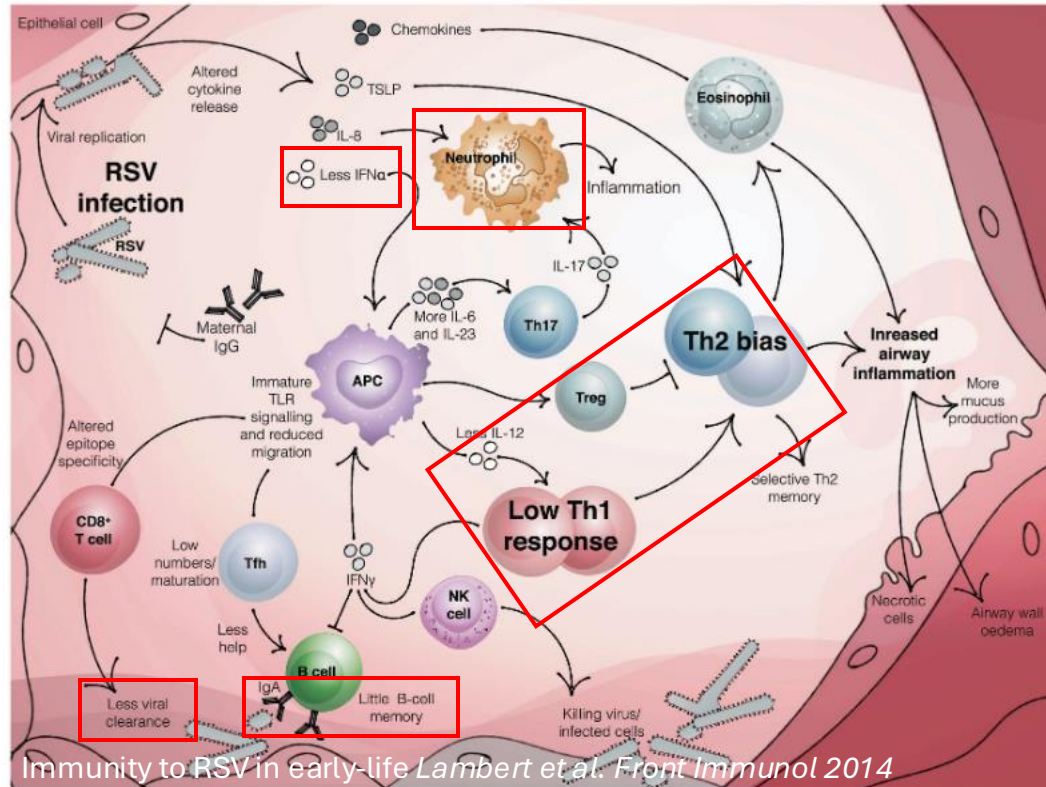


A phase-2b controlled study to evaluate the humoral and cellular immune response and safety following one and two doses of an adjuvanted RSV subunit vaccine in immunocompromised patients aged 18 years and older.

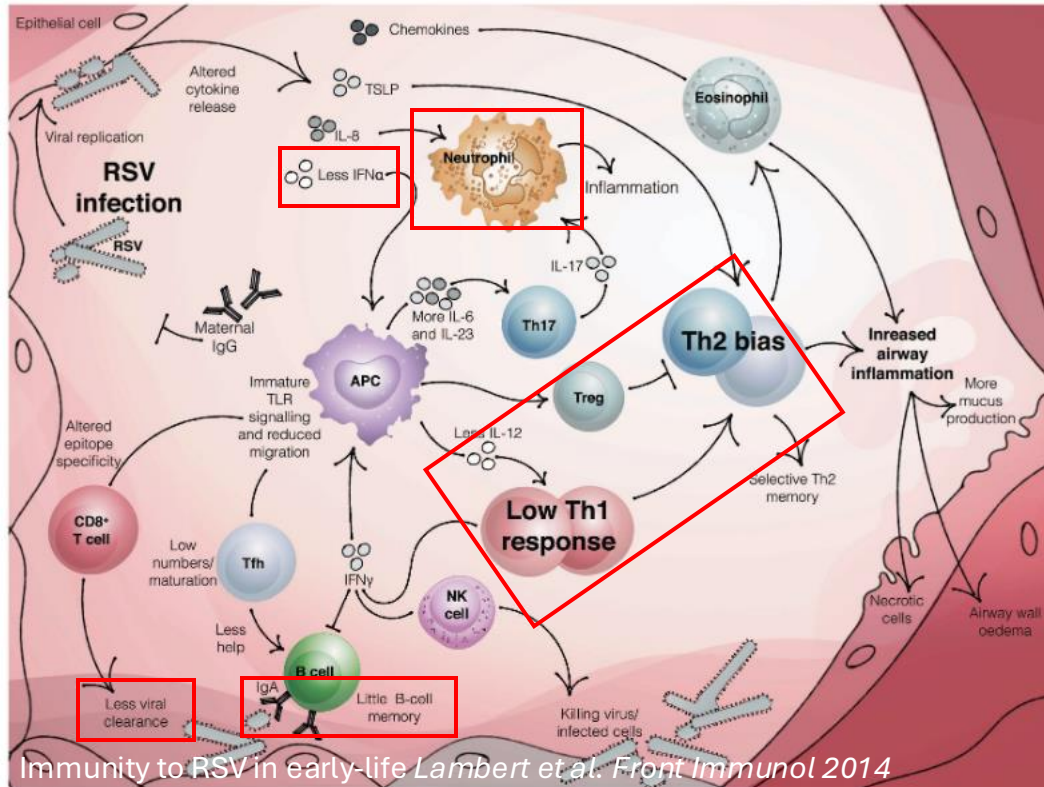
EUCT number : 2024-513187-25-00



Réponse immunitaire anti-VRS



Réponse immunitaire anti-VRS



Protection vis-à-vis de la maladie à VRS :

- ✓ Rôle des anticorps neutralisants
- ✓ Rôle des lymphocytes T cytotoxiques CD8 (clairance virale)
- ✓ Rôle de l'immunité muqueuse IgA
- ✗ **Corrélat de protection ?**

Impaired Antibody-mediated Protection and Defective IgA B-Cell Memory in Experimental Infection of Adults with Respiratory Syncytial Virus

- ❖ Virus à ARN enveloppé
- ❖ 2 sous-types : A et B
- ❖ Pneumoviridae

