

VACCINATION VRS : VERS UNE ÉVOLUTION DU SCHÉMA VACCINAL ?

Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults, Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al.. N Engl J Med. 20 avr 2023;388(16):1465-77.

Un article récent paru dans le New England Journal of Medicine fait le point sur la vaccination VRS de la personne âgée et ouvre de nouvelles perspectives en termes de prévention vaccinale (1).

L'infection à VRS est une cause fréquente d'infections respiratoires qui touche principalement les enfants et les personnes âgées. Chez les sujets âgés fragiles, l'infection peut être sévère (hospitalisations en soins intensifs, déclin fonctionnel et/ou décès). La morbi-mortalité des infections à VRS approcherait celle des infections grippales saisonnières.

Des vaccins ont déjà été développés mais sont inefficaces.

Un peu de physiopathologie...

Le VRS est un virus à ARN. L'enveloppe virale du VRS est composée d'une membrane issue des cellules infectées dans laquelle sont enchâssées les trois protéines virales transmembranaires (F pour fusion, G pour glycoprotéine, SH pour small hydrophobic). La protéine F peut présenter 2 conformations : formes pré-fusion et post-fusion.

Des vaccins à sous-unités protéiques se concentrant sur la protéine de fusion du VRS ont été développés. Le vaccin expérimental **bivalent** contient des protéines de pré-fusion F (RSRpréf) provenant des deux principaux sous-groupes antigéniques en circulation (VRS A et VRS B).

Revenons à notre étude...

L'étude est une analyse intermédiaire de l'essai RENOIR concernant l'efficacité et l'innocuité du vaccin RSVpréf au cours de la première saison après l'injection.

Étude RENOIR = RSV Vaccine Efficacy Study in Older Adults Immunized against RSV Disease, portant sur des adultes âgés d'au moins 60 ans.

Méthodes

C'est un essai clinique de phase 3, multicentrique (240 sites), en double aveugle, randomisé 1 :1, vaccination contre placebo.

- Injections réalisées entre le 31/08/2021 et le 14/07/2022.
- Critères d'**inclusion** : > 60 ans, sains ou maladies chroniques stables.
- Critères d'**exclusion** : immunodéprimés (sauf VIH, VHB, VHC stabilisés).
- Vaccination Covid et grippe possible 14j ou plus avant l'injection du vaccin VRS.
- **Suivi** prévu sur 36 mois.

L'infection à VRS est définie comme l'apparition de symptômes tels qu'une toux, odynophagie, rhinorrhée, congestion nasale, dyspnée, expectorations ; confirmée par un test PCR.

Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité dans la prévention d'apparition d'une infection respiratoire basse à VRS avec au moins 2 symptômes durant > 1 jour et confirmée par PCR ▪ Efficacité dans la prévention d'apparition d'une infection respiratoire basse à VRS avec au moins 3 symptômes durant > 1 jour et confirmée par PCR
Critère de jugement secondaire	Efficacité dans la prévention d'apparition d'un 1 ^{er} épisode d'infection aiguë à VRS avec au moins 1 symptôme type rhinopharyngite (douleurs gorge, toux, congestion nasale...)
Diagnostic	Par RT-PCR dans les 7 jours suivant l'apparition du premier symptôme
Suivi	Dès J15 de l'injection, tous les participants ont rempli un questionnaire électronique hebdomadaire ou si apparition de symptômes. Si signe, PCR dans les 7 jours (dans l'idéal à J2-J3).
Analyse de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réactogénicité (réaction locale, fièvre) évaluée dans les 7 jours suivant l'injection ▪ Autres EI répertoriés dans le mois suivant injection ▪ EI graves et apparition de nouvelles pathologies chroniques : suivi toujours en cours

Résultats

34 284 patients randomisés dans 2 groupes :

- 17 215 dans le groupe vaccination,
- 17 069 dans le groupe placebo.

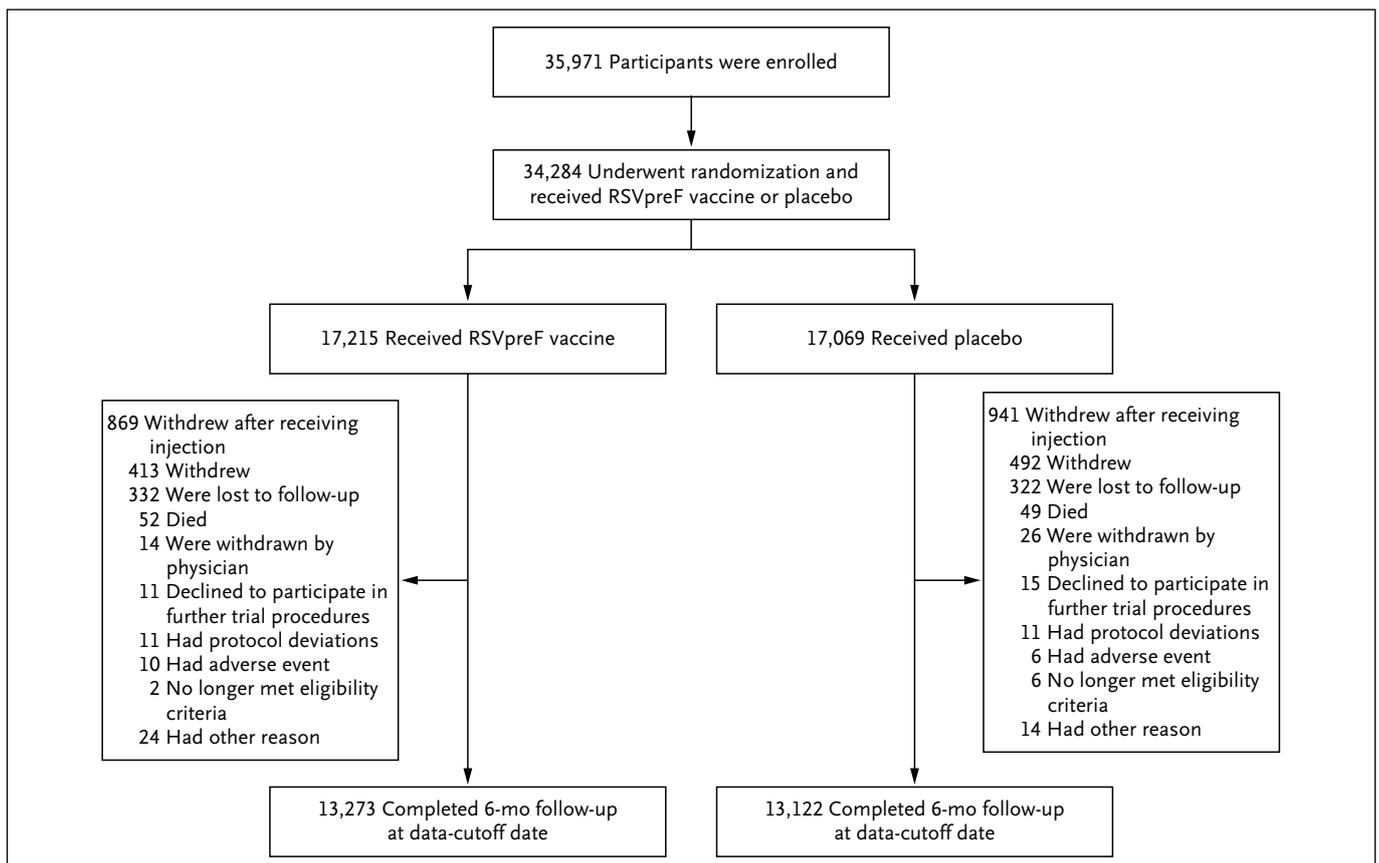


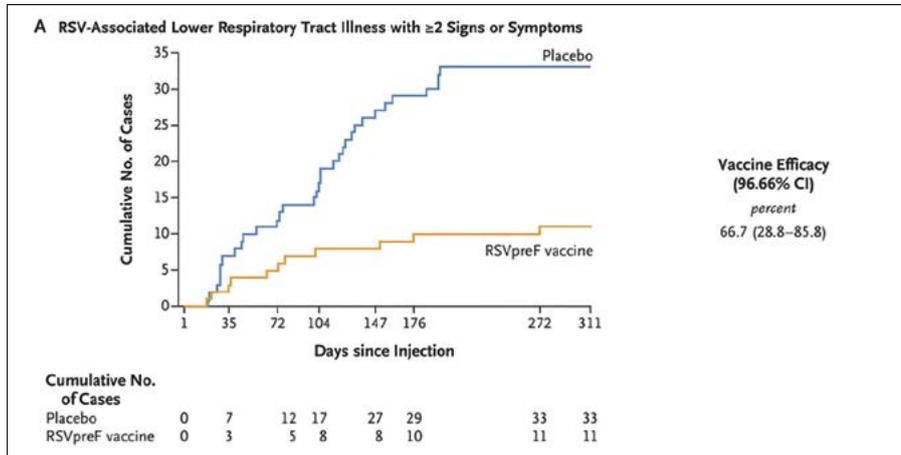
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline (Safety Population).*

Characteristic	RSVpreF Vaccine (N = 17,215)	Placebo (N = 17,069)	Total (N = 34,284)
Age			
Mean — yr	68.3±6.14	68.3±6.18	68.3±6.16
Median (range) — yr	67 (59–95)	67 (60–97)	67 (59–97)
Age group — no. (%)			
60–69 yr†	10,757 (62.5)	10,680 (62.6)	21,437 (62.5)
70–79 yr	5,488 (31.9)	5,431 (31.8)	10,919 (31.8)
≥80 yr	970 (5.6)	958 (5.6)	1,928 (5.6)
Male sex — no. (%)	8,800 (51.1)	8,601 (50.4)	17,401 (50.8)
Race or ethnic group — no. (%)‡			
White	13,475 (78.3)	13,360 (78.3)	26,835 (78.3)
Black	2,206 (12.8)	2,207 (12.9)	4,413 (12.9)
Asian	1,352 (7.9)	1,333 (7.8)	2,685 (7.8)
Multiracial	44 (0.3)	36 (0.2)	80 (0.2)
Race not reported	56 (0.3)	50 (0.3)	106 (0.3)
Unknown	28 (0.2)	32 (0.2)	60 (0.2)
Not Hispanic or Latinx	10,740 (62.4)	10,715 (62.8)	21,455 (62.6)
Hispanic or Latinx	6,384 (37.1)	6,260 (36.7)	12,644 (36.9)
American Indian or Alaska Native	44 (0.3)	36 (0.2)	80 (0.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	10 (<0.1)	15 (<0.1)	25 (0.1)
Ethnic group not reported	91 (0.5)	94 (0.6)	185 (0.5)
Country — no. (%)			
United States	10,319 (59.9)	10,182 (59.7)	20,501 (59.8)
Argentina	3,660 (21.3)	3,657 (21.4)	7,317 (21.3)
Japan	1,159 (6.7)	1,156 (6.8)	2,315 (6.8)
The Netherlands	687 (4.0)	681 (4.0)	1,368 (4.0)
Canada	509 (3.0)	506 (3.0)	1,015 (3.0)
South Africa	495 (2.9)	497 (2.9)	992 (2.9)
Finland	386 (2.2)	390 (2.3)	776 (2.3)
Prespecified high-risk condition — no. (%)			
≥1 Prespecified high-risk condition	8,867 (51.5)	8,831 (51.7)	17,698 (51.6)
Current tobacco use	2,642 (15.3)	2,571 (15.1)	5,213 (15.2)
Diabetes	3,224 (18.7)	3,284 (19.2)	6,508 (19.0)
Lung disease§	1,956 (11.4)	2,040 (12.0)	3,996 (11.7)
Heart disease¶	2,221 (12.9)	2,233 (13.1)	4,454 (13.0)
Liver disease	335 (1.9)	329 (1.9)	664 (1.9)
Renal disease	502 (2.9)	459 (2.7)	961 (2.8)
≥1 Chronic cardiopulmonary condition	2,595 (15.1)	2,640 (15.5)	5,235 (15.3)
Asthma	1,541 (9.0)	1,508 (8.8)	3,049 (8.9)
COPD	1,012 (5.9)	1,080 (6.3)	2,092 (6.1)
Congestive heart failure	293 (1.7)	307 (1.8)	600 (1.8)
No prespecified high-risk condition — no. (%)	8,348 (48.5)	8,238 (48.3)	16,586 (48.4)

Critère de jugement principal

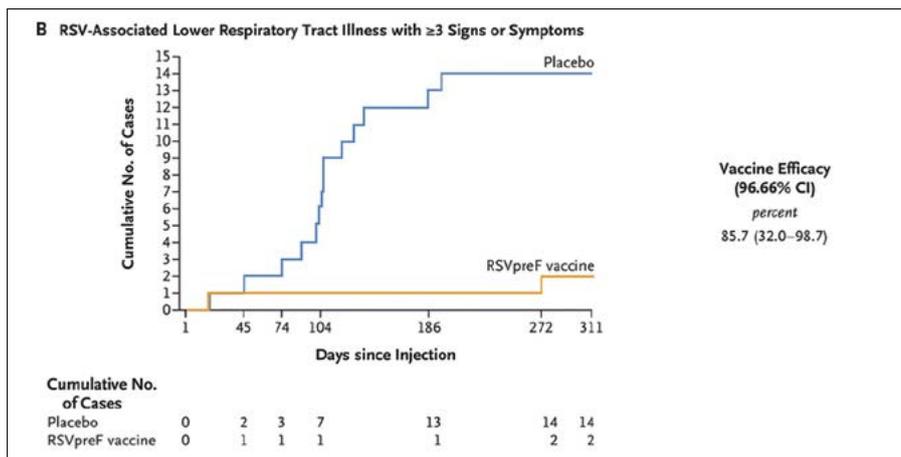
44 cas confirmés d'infection respiratoire basse à VRS avec au moins 2 symptômes :

- 11 cas dans le groupe vaccination.
- 33 cas dans le groupe placebo.
- Efficacité du vaccin estimée à 66,7 % (IC 28,8 – 85,8).



16 cas confirmés d'infection respiratoire basse à VRS avec au moins 3 symptômes

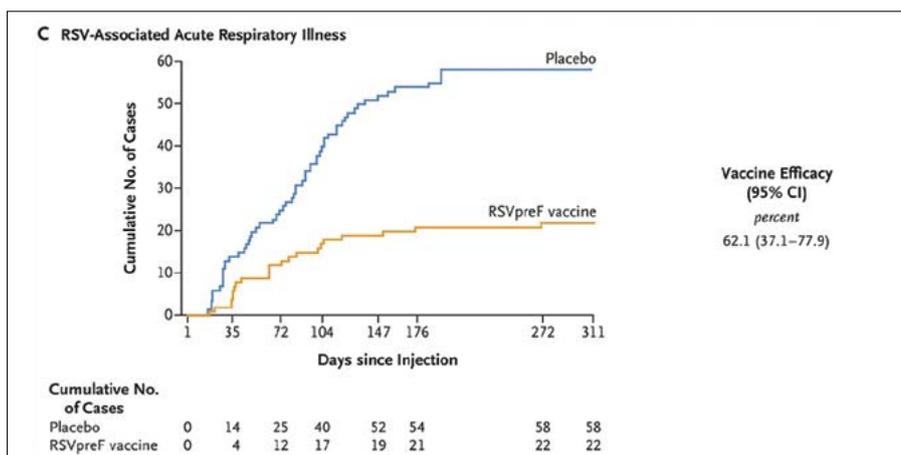
- 2 cas dans le groupe vaccination.
- 14 cas dans le groupe placebo.
- Efficacité du vaccin estimée à 85,7 % (IC 32 – 98,7).



Critère de jugement secondaire

80 cas confirmés d'infection aiguë à VRS :

- 22 cas dans le groupe vaccination.
- 58 cas dans le groupe placebo.
- Efficacité du vaccin estimée à 62,1 % (IC 37,1 – 77,9).



Critères de sécurité

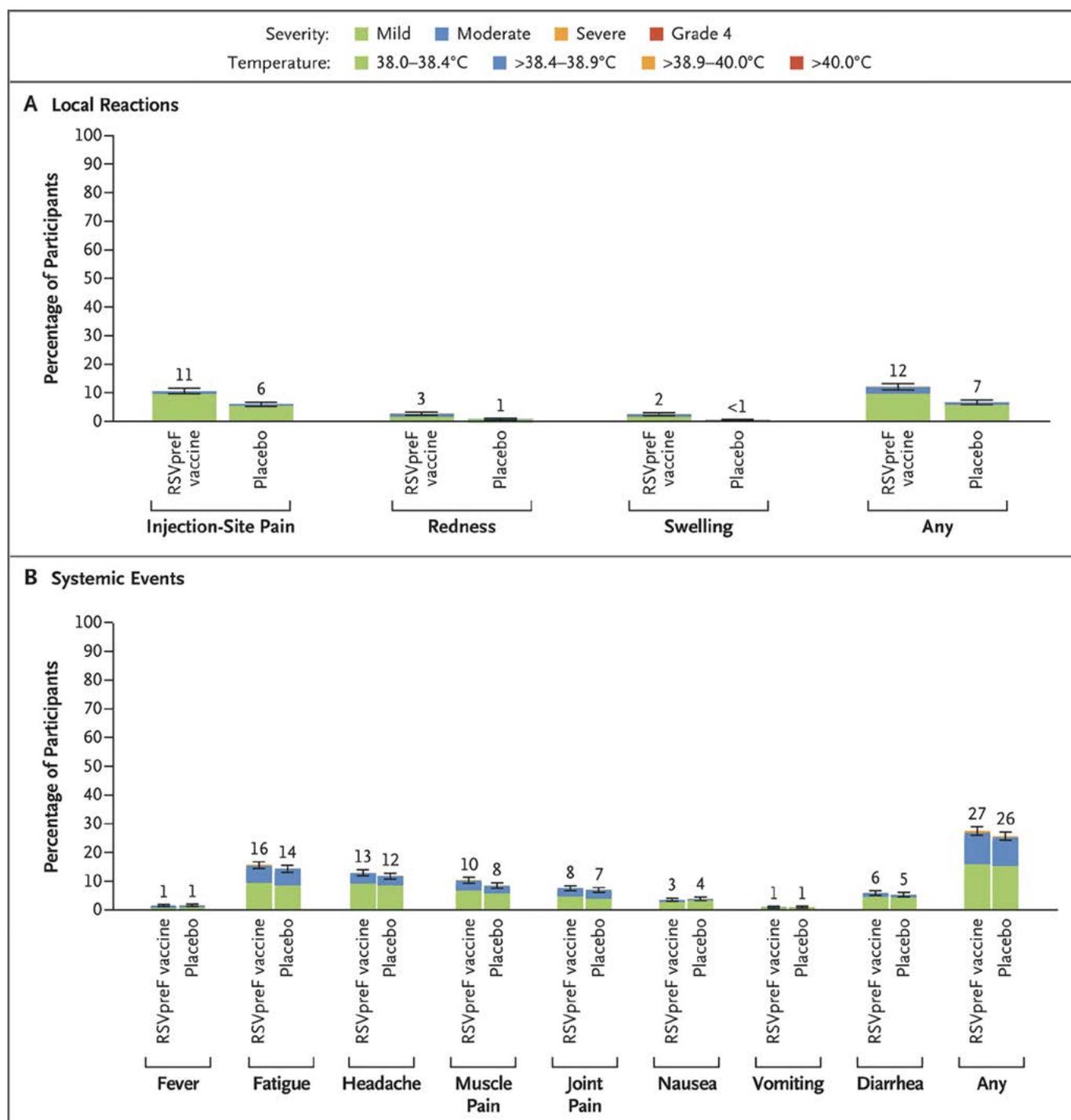
Réactogénicité

- 12 % des patients dans le groupe vaccination.
- 7 % dans le groupe placebo.
- Apparition entre J2 et J4 post-injection.
- Durée moyenne des symptômes 1-2 jours.
- Douleur = symptôme le plus courant.

Effets systémiques : Pourcentages similaires dans les 2 groupes (27 % vaccination et 26 % placebo).

Effets indésirables graves :

2.3 % dans les 2 groupes, mais 3 cas seulement identifiés comme liés à la vaccination (réaction d'hypersensibilité retardée à 7h, syndrome de Miller-Fisher, IDM puis Guillain-Barré).



Discussion

Le développement de vaccin contre le VRS est un enjeu de santé publique majeur devant le risque d'hospitalisation et de décès chez le sujet âgé. Jusque-là, il n'y avait que des échecs expliqués par la physiopathologie.

D'après les auteurs, ce sont des résultats concluants qui ressortent de cette étude.

L'efficacité du vaccin est majorée avec la sévérité de l'infection.

Les résultats sont retrouvés dans les différents sous-groupes, notamment pour les plus de 80 ans. De plus, l'étude sur la sécurité est rassurante (peu d'EI graves).

Points FORTS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Essai randomisé de haut niveau de preuve ▪ Multicentrique, incluant des pays des hémisphères Nord et Sud ▪ Nombre élevé de patients inclus
Points FAIBLES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervalles de confiance trop étendus car nombre de cas trop bas dans certains sous-groupes. Sures-timation de l'efficacité ? ▪ Concernant la sécurité, quelle définition de l'EI grave ? Recueil des données électronique limité à quelques sites aux USA et au Japon. <u>Sous-estimation du risque du fait du manque de recueil dans les autres centres ?</u> ▪ Étude réalisée durant l'épidémie de Covid où la circulation du VRS a été perturbée ▪ Étude sur une seule saison du VRS (non définie dans l'article). Quid de la durée de protection du vaccin ? Étendue du schéma de vaccination ? Nécessité d'études plus approfondies pour déterminer le nombre de doses et leur durée d'action. ▪ Exclusion des sujets immunodéprimés. <u>Quelle efficacité dans ce sous-groupe de patients qui est le plus à risque ?</u> ▪ Et surtout, quelle efficacité chez les plus de 80 ans ? Le sous-groupe correspondant représente seulement 5,6 % des patients dans cette étude. Or, l'étude de ce groupe est la plus pertinente en pratique, car elle correspond à la majorité des patients fragiles en hospitalisation. ▪ Effet de la vaccination sur le taux d'hospitalisation et décès ?

Pour conclure

La vaccination semble efficace mais quelques critères sont encore à définir (sous-effectif des > 80 ans, exclusion des immunodéprimés, impact de l'immunosénescence).

Plusieurs questions restent en suspens...

Les stratégies vaccinales sont en cours d'étude. Leur diffusion est imminente, la date d'octobre 2024 serait avancée.

Selon l'adoption de la stratégie vaccinale, une co-prévention vaccinale grippe/COVID/VRS pourrait-elle être pertinente ?

1. 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. 20 avr 2023;388(16):1465-77.

Pour l'Association des Jeunes Gériatres,

Emma MULATO,

Interne DES de gériatrie
Future chef de clinique en région de pneumo-gériatrie
CHRU Lille, Centre Hospitalier de Douai

Elise MOREL

Interne de DES de gériatrie
CHRU Lille

Sebaa RATROUT

Interne de DES de gériatrie