VACCINATION

Protection contre le virus respiratoire syncytial : on respire !

Le VRS, responsable notamment de la bronchiolite, ne bénéficie pour l'heure d'aucune option prophylactique. Bonne nouvelle, les premiers moyens de prévention pourraient être disponibles dès la prochaine saison hivernale pour les plus de 60 ans et les nourrissons. Par Violaine Badie

Aux côtés de la grippe et du Covid-19, une autre maladie refait parler d'elle chaque hiver : les infections à virus respiratoire syncytial (VRS). Le plus souvent bénignes, avec des symptômes proches d'un simple rhume, ces infections des voies respiratoires basses sont susceptibles de provoquer des complications graves chez plusieurs populations vulnérables, en particulier les nouveau-nés, les seniors et les patients avec comorbidités cardiopulmonaires (bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO, asthme, etc.).

Considéré par l'Organisation mondiale de la santé comme une priorité sanitaire, le virus fait l'objet de plusieurs programmes de recherche. Les infections à VRS causent en effet plus de 270 000 hospitalisations chaque année en Europe et plus de 20 000 décès chez les adultes de plus de 60 ans. Ce fardeau serait même sous-estimé. La raison ? Des tests diagnostiques loin d'être systématiques. Chez les adultes traités dans des services d'urgence français pour une infection respiratoire entre décembre 2021 et mars 2022, seuls 34 % se sont vu proposer un test de détection du VRS, contre 100 % pour le Sars-CoV-2 et 70 % pour la grippe*. En pédiatrie, le poids du VRS dans les épidémies respiratoires hivernales est bien mieux identifié. Jusqu'à 35 000 hospitalisations par an d'enfants de moins de 12 mois sont liées à une infection à VRS, en très grande majorité sous la forme de bronchiolite. Si Johnson & Johnson a abandonné la course en mars, les candidats vaccins de GSK, Pfizer et Moderna entrent, eux, dans la dernière ligne droite.

Première mondiale

Son nom : Arexvy. Le candidat vaccin de GSK a été le premier à être autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) pour une « *immunisation active pour protéger les adultes âgés de 60 ans et plus contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS* ». En Europe, en avril dernier, l'Agence européenne des médicaments (EMA) avait également émis une opinion positive et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est attendue d'ici juillet 2023.

Le candidat vaccin permet une réduction de 94,1 % des infections sévères à VRS et de 94,6 % chez les personnes âgées présentant au moins une comorbidité sous-jacente. Le tout avec un profil de sécurité favorable. « *L'efficacité est maintenue durant sept mois, la durée d'une saison. Des études sont en cours pour vérifier comment elle se maintient après deux puis trois saisons hivernales* », détaille Alina Gruber, directrice médicale vaccins chez GSK France.

Plus d'un demi-siècle sépare la découverte du VRS et ces résultats. La difficulté principale rencontrée pour mettre au point un vaccin efficace ? L'identification de la bonne cible : la protéine F recombinante et sa stabilisation en conformation de « préfusion ». « *Cette glycoprotéine, impliquée dans la réplication du virus, se retrouve dans plusieurs variants. Son emploi assure une bonne réponse immunitaire contre les deux souches circulantes, A et B, du virus. Arexvy contient également un système d'adjuvant qui renforce encore cette réponse, notamment la réponse immunitaire cellulaire, très importante dans les populations âgées* », développe Alina Gruber.

GSK peauffine le dossier de son candidat vaccin afin de le soumettre aux autorités sanitaires françaises, pour une commercialisation « *espérée avant la prochaine saison hivernale* ».

De son côté, le laboratoire Pzifer s'est concentré sur une solution destinée à protéger les seniors et des nourrissons grâce à la vaccination maternelle. Son candidat vaccin, Abrysvo, est en cours d'évaluation par l'EMA. Une réponse est « attendue pour le courant de l'été ». Il s'agit là encore d'un vaccin protéique faisant appel à la glycoprotéine F en conformation « préfusion », sans adjuvant.

Deux études de phase 3 attestent de bons résultats pour ce vaccin, actif face aux sous-types A et B de VRS. L'essai Renoir (RSV Vaccine Efficacy Study in Older Adults Immunized against RSV Disease), ciblant les personnes de plus de 60 ans, conclut à une efficacité vaccinale de 66,7 % contre les maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS avec deux symptômes ou plus, et à une efficacité vaccinale de 85,7 % avec trois symptômes ou plus (donc les cas les plus graves). L'essai Matisse (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) démontre, après administration du vaccin à la mère en cours de grossesse, une efficacité contre les maladies graves des voies respiratoires inférieures associées au VRS chez le nouveau-né de 81,8 % dans les 90 jours suivant la naissance, et de 69,4 % dans les 180 jours après la naissance.
Pionnier de la technologie, Moderna a misé sur l'ARN messager pour son candidat vaccin contre le VRS, nommé ARNm13-45. Les essais les plus avancés concernent là-encore les plus de 60 ans. Une étude clinique de phase 3, menée pendant la dernière saison hivernale, a pu constater « *une efficacité de 83,7 % dans la prévention d'infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS, avec au moins deux symptômes* », analyse Arnaud Chéret, directeur médical chez Moderna France. Une demande d'enregistrement auprès de l'EMA est prévue dans les semaines à venir.
Au-delà de cette première cible senior, plusieurs essais de phase 1 sont en cours : un pour tester l'immunogénicité et la tolérance du vaccin chez les femmes en âge de procréer et deux autres en pédiatrie.
Très contagieux, le VRS n'induit pas de protection immunitaire de longue durée. Il est fort probable que des rappels vaccinaux soient nécessaires chez certaines populations, comme c'est le cas pour la grippe. L'un des objectifs de Moderna est donc de proposer à l'avenir des vaccins combinés, dans un premier temps chez les adultes, qui pourraient protéger en une seule injection contre plusieurs virus respiratoires hivernaux : VRS + grippe, VRS + Covid-19 + grippe.

solidcolours - iStock

Un anticorps monoclonal pour les bébés

En raison de leur système immunitaire immature, les nourrissons ne peuvent pas être en mesure de développer une réponse satisfaisante en cas de vaccination. Face à ce constat, le laboratoire Sanofi a développé une approche visant à leur apporter une immunité passive, *via* l'injection d'un anticorps monoclonal à longue durée d'action. « *Grâce à Beyfortus (nirsevimab), nous n'activons pas le système immunitaire mais offrons une bonne immunité pour prévenir les infections à VRS* », détaille Julien Bouchet, responsable médical vaccins chez Sanofi France.
Dans son dernier essai clinique, nommé Harmonie et mené dans trois pays européens dont la France, Sanofi a confirmé une très bonne efficacité du nirsevimab, avec une « *réduction des hospitalisations liées à une infection à VRS chez les moins de 12 mois de 83,21 %, grâce à une injection unique* ». La conformation spécifique de l'anticorps permet d'augmenter sa durée de vie. Il reste ainsi à une concentration efficace pendant au moins cinq mois, durée moyenne de circulation du virus.
Après une AMM délivrée par l'EMA en octobre 2022, Beyfortus pourrait être déployé en France dès la saison hivernale 2023-2024. Plusieurs sociétés savantes de pédiatrie l'ont déjà inclus dans leurs recommandations de prévention des bronchiolites à VRS du nourrisson. ●

* Cazaubon J., Bernard-Stoecklin S., Thiam M. M. et coll. Pratiques de tests diagnostiques grippe, Covid-19 et virus respiratoire syncytial dans les services d'urgence hospitaliers, en France métropolitaine, entre décembre 2021 et mars 2022. Bull. Epidémiol. Hebd. 2022;(21):376-9.