Compte-rendu

Vaccins contre RSV : nouveaux arrivants – après SARS-CoV-2 – sur la scène des vaccins de conception basée sur une connaissance pointue de la structure virale !

Mots-clés

RSV, Respiratory Syncytial Virus, Vaccin
1) The Journey to RSV Vaccines — Heralding an Era of Structure-Based Design. 2) Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. 3) Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF–RSV preF Protein Vaccine in Older Adults.

1) Graham B.S 2) Papi A. et al. 3) Falsey A.R. et al., NEJM, 16.02.2023

10.1056/NEJMp2216358

Introduction

Comme bien résumé dans l'article de Barney S. Graham[1], l'histoire vaccinale du RSV (Virus Respiratoire Syncytial) remonte à de nombreuses années. Le virus fut découvert en 1956. D'emblée, des efforts ont été déployés pour proposer un vaccin efficace. Malheureusement, les études menées au milieu des années 1960 ont subi un gros coup de frein suite à une épidémie de RSV s'étant déclarée au cours de l'hiver 1966-1967 dans le groupe de vaccinés d'âge le plus jeune (<6 mois, sans primoinfection à RSV) : parmi les 31 nourrissons vaccinés, 20 ont été infectés, 16 ont été hospitalisés et 2 sont morts. Cette aggravation de la maladie suite à l'administration d'un vaccin contre RSV a conduit à l'exploration de multiples approches vaccinales (virus vivant, administration par vecteur viral, protéines sous-unitaires et nanoparticules, notamment). Collectivement, ces études ont suggéré que la structure protéique de F (glycoprotéine de fusion) pourrait être un facteur clé de l'antigénicité du RSV. Ainsi, l'identification de la structure de preF (pre-fusion F protein – voir Figure[1]) a révélé un nouveau site de vulnérabilité à la neutralisation, pouvant être une cible pour le développement vaccinal. Par la suite, il a été démontré que preF est beaucoup plus immunogène (que postF) pour renforcer l'activité neutralisante contre RSV, et plusieurs études ont montré que preF est efficace lorsqu'il est utilisé comme vaccin pendant la grossesse ou chez les adultes plus âgés. Ces concepts vaccinaux basés sur une connaissance fine de la structure virale, dans le cadre de RSV, ont servi au développement rapide des vaccins COVID-19 ! Considérant ces derniers ainsi que les vaccins contre RSV dont l'efficacité a aussi été démontrée, nous sommes entrés dans une ère de conception d'antigènes de précision basée sur l'ingénierie des protéines guidée par la structure, arme de choix en vue de combattre de nouveaux pathogènes émergents dans le futur…

Méthode

Première étude[2] : **Méthode** : Etude en cours de phase 3, internationale (17 pays), randommisée contrôlée par placebo (1:1). **Inclusion** : patient.e.s >60 ans, avec maladies chroniques, mais état de santé jugé stable. **Exclusion** : tout état d'immunodéficience confirmée ou suspectée. **Intervention** : administration d'une dose unique du vaccin à base de protéine PreF + adjuvant AS01E, ou du placebo, avant la saison du RSV. **Issue primaire** : efficacité vaccinale contre une infection des voies respiratoires inférieures (VRI) liée au RSV, confirmée par RT-PCR, durant une seule saison virale. Le critère fixé pour atteindre l'objectif primaire était une limite inférieure >20% de l'intervalle de confiance relatif à l'estimation de l'efficacité. L'effet du vaccin pour prévenir les maladies sévères, de même que sa sécurité ont aussi été évalués.

Seconde étude[3] : **Méthode :** Etude de phase 2b, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (1:1). **Inclusion :** patient·e·s >65 ans en bon état général ou état clinique stable, y compris risque accru d'infection sévère des VRI par RSV (i.e. maladie cardiaque ou pulmonaire chronique légère à modérée, maladie rénale chronique ou diabète). **Exclusion** : multiples critères, en particulier atteinte du système immunitaire. **Intervention** : 1 injection im du vaccin composé d'un adénovirus de sérotype 26 recombinant, incapable de se répliquer, codant pour une protéine RSV stabilisée (Ad26.RSV.preF) et de la protéine recombinante RSV preF, sans adjuvant. **Issue primaire** : apparition d'une maladie des voies respiratoires inférieures (VRI) due au RSV selon critères prédéfinis en 3 groupes (1, 2 et 3) du plus au moins sévère.

Résultats

Première étude[2] : 24'966 participants ont reçu une injection (vaccin : 12'467 ; placebo : 12'499). Age moyen 69,5 ans. **Avec un suivi médian de 6,7 mois, l'efficacité du vaccin contre les infections des VRI était de 82.6% (7 cas dans le groupe vacciné *vs* 40 cas dans le placebo). L'efficacité contre les atteintes sévères était de 94.1% (1 cas *vs* 17 cas).** A noter que l'efficacité était élevée chez les sujets avec pathologies coexistantes (39% avec BPCO, asthme, insuffisance cardiaque chronique, diabète et/ou maladie hépatique ou rénale avancée). Le vaccin était plus réactogène que le placebo avec effets indésirables transitoires de gravité légère à modérée.

Seconde étude[3] : 5'782 sujets (âge médian : 71 ans) ont reçu une injection (2'891 dans chaque groupe). Les participant.e.s ayant présenté une infection des VRI répondant aux définitions des groupes 1, 2 et 3, étaient au nombre de 6, 10 et 13 dans le groupe « vaccin », et 30, 40 et 43 dans le groupe « placebo **». L'efficacité du vaccin est donc de 80.0%, 75.0% et 69.8% pour les 3 groupes prédéfinis (p<0.001)**. Après vaccination, les taux d'anticorps neutralisants contre RSV ont augmenté d'un facteur 12.1 entre le début de l'étude et le jour 15. Les effets indésirables étaient plus élevés dans le groupe vacciné (effets locaux : 37.9% contre 8.4% ; effets systémiques : 41.4% contre 16.4%), la plupart de gravité légère à modérée.

Discussion

Ces 2 études, soutenues respectivement par GSK[2] et Janssen[3], utilisent 2 stratégies vaccinales différentes – protéine PreF + adjuvant[2] *vs* vecteur de type Adénovirus 26[3] sans adujvant – qui sont toutes deux susceptibles d'induire une bonne efficacité dans de larges groupes de populations diverses. Parmi les limitations, on peut signaler la faible représentation des patients d'âge très élevé (8.2% âgés >80 ans[2], respectivement 2.6% âgés 85 ans[3]) cible privilégiée de ce type de vaccins. Reste à évaluer la durabilité de l'effet vaccinal dans ce groupe de patients, et notamment l'effet d'un vaccin de type vecteur viral (Ad26) dont on sait qu'il élicite – en plus de la réponse humorale – une plus forte réponse cellulaire que les vaccins de type protéique, laquelle réponse semble faire défaut aux patients plus âgés, source peut-être d'infections à RSV plus sévères...

Conclusion

Ces deux études montrent une avancée prometteuse de la recherche de la vaccination contre le RSV chez les personnes âgées, avec un profil de sécurité adéquat. A suivre dans les prochaines études de phase 3 et 4.

Date de publication	Auteurs
07.03.2023	