



Vaccins VRS chez les Immunodéprimés

**Journées thématiques régionales SPILF/SFLS
26 septembre 2024**

Pr Paul Loubet

Service des Maladies Infectieuses et
Tropicales – CHU de Nîmes

Inserm U1047

Liens d'intérêts

- **Consultant, groupe experts, formation** : ASTRAZENECA, GSK, JANSSEN, MODERNA, MSD, PFIZER, SANOFI, SEQIRUS

VRS chez l'immunodéprimé : quelle fréquence ?

Estimation des hospitalisations liées au VRS entre 2015 et 2018
Base de données, USA, Allegheny County, Pennsylvanie.

Hospitalisations annuelles pour 100 000 personnes

Adulte Immunocompétent = 289

18-64 ans = 118

>65 ans = 939

Adultes immunodéprimés = 1442

x 1.5

x 5

VRS chez l'immunodéprimé : quelles conséquences ?

Complications précoces générales

Hypoxie/détresse respiratoire

Admission en réa

Co-infection bactérienne

Décompensation pathologies chroniques (cardio-respi ++)

Accidents ischémiques

Complications précoces spécifiques

Retard à la prise en charge pathologie sous-jacente
(chimio, greffe)

Bronchiolite oblitérante

Complications tardives générales

Dépendance

Complications tardives spécifiques

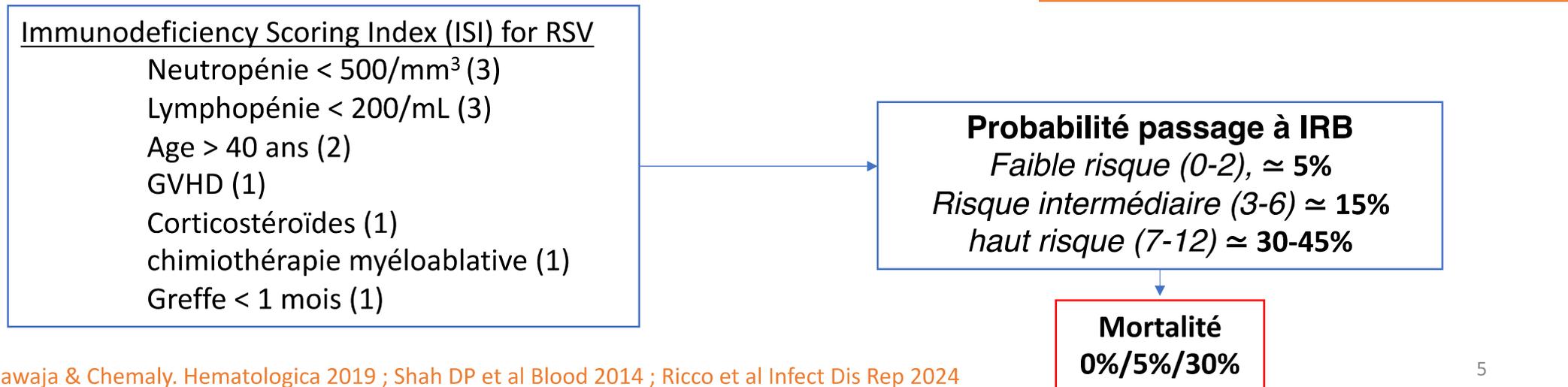
Infection bactérienne
Portage prolongé (nouveau variant ?)

Dysfonction greffon
Diminution capacité respiratoire (post bronchiolite oblitérante)

VRS chez les Greffés de Cellules Souches Hématopoïétiques

10 à 30% des infections respiratoires (1^{er} ou 2nd virus par fréquence)

20 à 40% se compliquant d'une IRB (*Scores prédictifs*)



VRS chez les Greffés pulmonaires

Etude rétrospective tricentrique française, 2011-2019

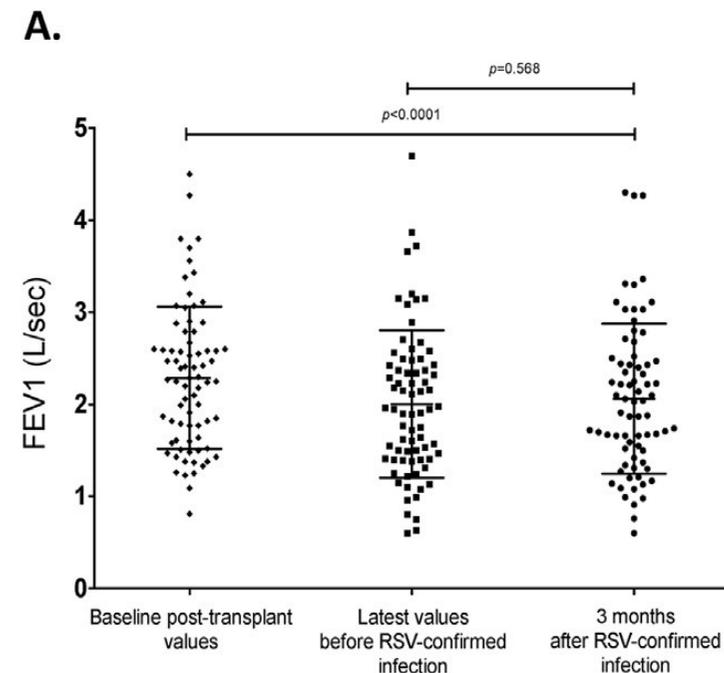
Evaluation dysfonction pulmonaire à M3 d'une infection VRS

77 infections à VRS chez 424 nouveaux transplantés. (1/3 pneumonie, 2/3 trachéo-bronchite). 75% ont nécessité hospitalisation

22 (29%) de dysfonction de greffon

6 rejet aigu

16 rejet chronique



VRS chez les autres ID ?

- Etude Suisse rétrospective sur 10 ans : 175 ID avec infection à VRS (38% admission à l'hôpital):
 - Tumeur solide (OR 5.2; 95% CI: 1.4–20.9 P = 0.015)
 - Traitement immunosuppresseur (RIC) (OR 4.1; 95% CI: 1.1–16.0; P = 0.034)
- Étaient plus à risque admission que les GCSH

FLUVAC

1452 adultes hospitalisés avec Syndrome Grippal
59 VRS

Facteurs associés à la survenue d'une infection VRS

| | |
|------------------------------|-------------------|
| Cancer solide | aOR 2.1 [1.1-3.8] |
| Traitement immunosuppresseur | aOR 2.0 [1.1-3.8] |

Prono-RSV

1168 infection à VRS, Entrepôt données AP-HP
30% immunodéprimés (cancer solide et hémopathie++)

Facteurs associés à la mortalité

Neutropénie (aOR=13.19 [3.27-53.27]))

VRS chez l'immunodéprimé : quelle gravité ?

Etude marché auprès de 13 000 médecins USA, cas de VRS hospitalisés entre 2014 et 2016

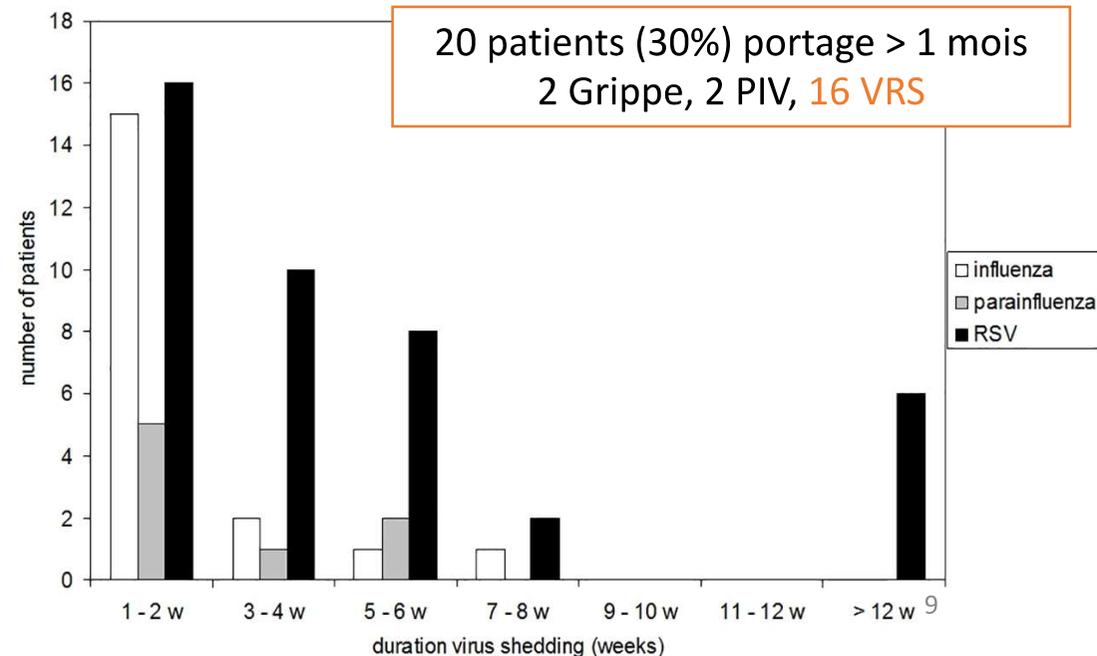
379 dossier patients

| | Pathologie respiratoire chronique (N=126) | Immunodéprimés (N=90) | > 65 ans (N=110) | Autres adultes (N=53) |
|--------------------------|---|-----------------------|------------------|-----------------------|
| Admission en réanimation | 29% | 36% | 26% | 20% |
| Décès intra-hospitaliers | 1% | 5% | 2% | 3% |

VRS chez l'immunodéprimé : portage prolongée

- Service Hématologie, Hôpital Universitaire, Allemagne
- Dépistage Grippe/VRS/Parainfluenza (PCR) systématique de tous les entrants, hiver 2012/2013
- 111 patients virus + (17%) / 672 admis (2/3 GCSH)
 - 40 grippe
 - 64 VRS
 - 13 parainfluenza
- % asymptomatique ?

Clairance retardée -> variabilité intra-hôte ++,
mutation protéine G



VRS chez l'immunodéprimé : une prise en charge curative limitée

- **Ribavirine** recommandée chez les allogreffés CSH (ECIL-4, 2019 update) mais niveau de preuve bas (*Manothumtha N et al. Clin Microbiol Infect 2023*)
- **Molécules en développement** (inhibiteur de fusion surtout) = résultats décevants chez les ID (cf Presatovir) (*Marty M et al Clin Infect Dis 2020 ; Chemaly et al Clin Infect Dis 2020 ; Gottlieb J et al. J Heart Lung Transplant 2023*)

Vaccins VRS chez l'adulte âgé (60 ans et plus)

Essais de phase 3 internationaux, randomisés vs Placebo, double aveugle
 25 à 35 000 adultes \geq 60 ans -> 1 injection vaccin ou 1 injection de placebo
 Critères de jugement principal : Prévention infection respiratoire basse à VRS

| Plateforme | Nom | Efficacité (critère primaire) | Délai médian suivi | Tolérance | EMA | Disponibilité France |
|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|----------|----------------------|
| Sous-unitaire + Adjuvant (AS01) | RSVpre-F3 (Arexvy, GSK) | 82,6 %¹ | 6.7 mois | Profil acceptable | Approuvé | Oui |
| Sous-unitaire bivalent | RSVpre-F (Abrysvo, Pfizer) | 66,7-85,7 %² | 7 mois | Profil acceptable | Approuvé | Oui |
| ARNm | mRNA-1345 (mRESVIA, Moderna) | 82,4-83,7 %³ | 3.7 mois | Profil acceptable | Approuvé | - |

Efficacité consistante
 VRS A & B
 Comorbidités
 Fragilité
 60-80 ans

Différences

- Définitions critère de jugement et sévérité
- Période inclusion et délais analyses intermédiaires (impact Covid-19 -> saisons VRS « atypiques »)

1-Papi NEJM 2023 ; 2-Walsh NEJM 2023 ; 3-Wilson NEJM 2023

Limites

- Efficacité non démontrée sur les formes graves par manque évènements
- 5 à 8% \geq 80 ans -> efficacité non démontrée par manque évènements
 - **Pas d'ID inclus**

Vaccin VRS chez l'adulte

| Plateforme | Nom | Approuvé EMA Adulte 60+ | Approuvé EMA Adulte 50-59 |
|---|-----------|----------------------------|------------------------------|
| Sous-unitaire + Adjuvant (AS01) (AREXVY) | RSVpre-F3 | oui | oui |
| Sous-unitaire bivalent (ABRYSVO) | RSVpre-F | oui | non |
| ARNm (mRESVIA) | mRNA-1345 | oui | non |

Avis HAS 27 juin 2024

Avis CT 28 août 2024

ASMR V !!!

75 ans et plus

65 ans et plus présentant des pathologies **respiratoires** chroniques (particulièrement BPCO) ou **cardiaques** (particulièrement insuffisance cardiaque)

Le vaccin Arexvy et le vaccin Abrysvo peuvent être utilisés dans le cadre de cette recommandation

Co administration possible avec les vaccins anti-grippaux

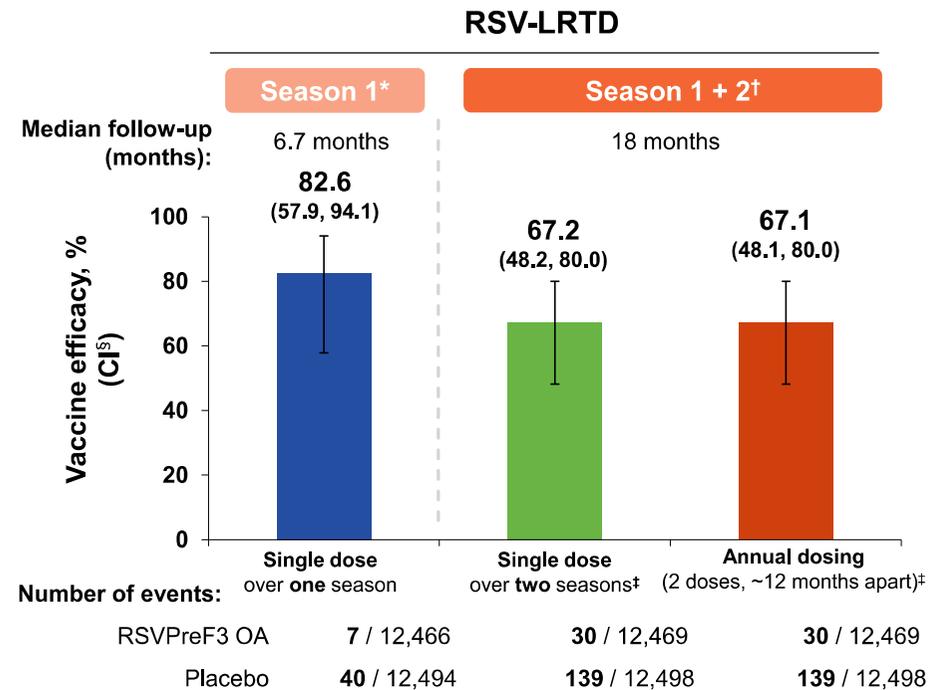
La HAS ne se prononce pas sur la pertinence et nécessité revaccination

Durée de protection ? Revaccination ?

| | RSVpre-F3 (Arexvy, GSK) | RSVpre-F (Abrysvo Pfizer) | mRNA-1345 (mRESVIA, Moderna) |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Date début inclusion | Mai 2021 | Aout 2021 | Novembre 2021 |
| 1 ^{ère} analyse | 82.6% - 94.1% (6.7 mois) | 66.7%-85.7% (7 mois) | 83.7% - 82.4% (3.7 mois) |
| 2 ^{ème} analyse | 67.2%-78.8% (18 mois) | 56% - 78% (19 mois) | 63.3% - 63% (8.6 mois) |

Ison et al. Clin Inf Dis 2024

La revaccination à 1 an ne semble pas apporter de bénéfice clinique additionnel



Effacité en vie réelle (« Effectiveness ») ?

| Observational VE studies | Methods |
|--|---------------------------------------|
| IVY Network (CDC) | Test-negative design ^{1,2,3} |
| VISION (CDC) | |
| Veterans Health Administration (VHA) | Target trial emulation ^{4,5} |
| Medicare/end stage renal disease (ESRD) patients | Retrospective cohort |

| Characteristic | IVY, no. (col %) | VISION, no. (col %) | VHA, no. (col %) | Medicare/ESRD, no. (col %) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | Total no. of patients | Total no. of patients | Total no. of patients | Total no. of patients |
| All patients | 2,978 | 36,706 | 293,704 | 69,279 |
| No. of chronic medical condition categories | | | | |
| 0 | 71 (2) | 2,111 (6) | 17,554 (6) | 0 (0) |
| 1 | 416 (14) | 3,845 (10) | 58,757 (20) | 312 (<1) |
| 2 | 783 (26) | 15,420 (42) | 83,992 (29) | 1,497 (2) |
| 3 | 863 (29) | 15,330 (42) | 73,296 (25) | 9,242 (13) |
| ≥4 | 845 (28) | 2,111 (6) | 60,106 (21) | 58,228 (84) |
| Immunocompromised* | 720 (24) | 8,435 (23) | 32,996 (11) | 17,499 (25) |
| Chronic lung disease[†] | 1423 (48) | 17,541 (48) | 88,648 (30) | 38,529 (56) |
| Cardiovascular disease[§] | 2501 (84) | 28,822 (79) | 122,015 (42) | 66,987 (97) |
| RSV vaccinated | 265 (9) | 3,275 (9) | 146,852 (50) [¶] | 6,731 (10) |
| Received GSK (Arexvy) | 137 (61)** | 2,409 (74) | 43,875 (30) | 4,559 (68) |
| Received Pfizer (Abrysvo) | 89 (39)** | 865 (36) | 101,623 (69) | 2,172 (32) |

Efficacité en vie réelle (« Effectiveness ») ?

| Observational VE studies | Methods |
|--|---------------------------------------|
| IVY Network (CDC) | Test-negative design ^{1,2,3} |
| VISION (CDC) | |
| Veterans Health Administration (VHA) | Target trial emulation ^{4,5} |
| Medicare/end stage renal disease (ESRD) patients | Retrospective cohort |

| Outcome | Analysis | Vaccine efficacy/effectiveness, % (95% CI) |
|--|--|--|
| Symptomatic, RSV-associated lower respiratory tract disease (LRTD) | GSK trial (≥2 or 3 sx LRTD, primary endpoint) [†] | 83 (58–94) |
| | Pfizer trial (≥2 sx LRTI, co-primary endpoint)* | 67 (29–86) |
| | Pfizer trial (≥3 sx LRTI, co-primary endpoint)* | 86 (32–99) |
| RSV-associated hospitalization | IVY Network, adults ≥60 years [§] | 75 (50–87) |
| | VISION, adults ≥60 years, immunocompetent | 80 (71–85) |
| | VHA, adults ≥60 years [§] | 82 (69–89) |
| | Medicare ESRD, otherwise immunocompetent, ≥65y | 72 (41–87) |

Evaluation chez les immunodéprimés ?

Immunogénicité

- GSK :

Phase 2b, Transplantés rénaux ou pulmonaires : 1 dose vs 2 doses (30-60j intervalle) + bras comparateur 1 dose adultes sains (*NCT05921903*)

- Moderna :

Phase 3 : Transplantés organe solide : 2 doses de mRNA-1345 à 2 mois intervalle (*NCT06067230*)

- Pfizer :

Phase 3, ouverte, non comparative, Immunodéprimés (=200) : 2 doses de RSVpreF à 1 mois intervalle. (100 < 60 ans et 100 > 60 ans) (*NCT05842967*)

Evaluation chez les immunodéprimés ?

« Effectiveness » ?

VISION Test-negative design

| | Total | RSV-Positive, N (row %) | Median interval since last dose, days (IQR) | Vaccine effectiveness*, % (95% CI) |
|---------------------------------------|-------|----------------------------|---|--|
| RSV-associated hospitalization | | | | |
| ≥60 years | | | | |
| Unvaccinated (Ref) | 7,615 | 314 (4) | NA | Ref |
| Vaccinated | 820 | 10 (1) | 72 (43–108) | 73 (48–85) |

Medicare/ESRD Cohorte rétro

| Immunocompromise status vaccination status | # of Beneficiaries | # of Outcomes | Median Follow-up Time (Days) [¶] | Vaccine Effectiveness, % (95% CI)** |
|---|-----------------------|-------------------|---|--|
| Without Additional Immunocompromise | | | | |
| Unvaccinated (Ref) | 47,177 | 342 | 146 | Ref |
| Vaccinated ^{††} | 4,603 | <11 ^{§§} | 91 | 72 (41-87) |
| With Additional Immunocompromise | | | | |
| Unvaccinated (Ref) | 15,371 | 161 | 146 | Ref |
| Vaccinated | 2,128 | <11 ^{§§} | 90 | 83 (45-95)^{¶¶} |

VHA Essai émulé

| Immunocompromised* | | | | | | | | |
|--------------------|---------|----|-------|------------------|-------|--------|---------------------|-------------------|
| No | 135,936 | 71 | 36554 | 1.9 (1.5–2.5) | 325.5 | 36,354 | 9.0 (8.0–10.0) | 78 (72–83) |
| Yes | 10,639 | 16 | 2753 | 5.8 (3.3–9.4) | 54.2 | 2,730 | 19.9 (15.2–25.8) | 71 (52–83) |

En pratique

- Les seuls ID concernés à l'heure actuelle sont ceux de > 75 ans (et les greffés pulmonaires > 65 ans ?)
 - AMM > 60 ans
 - Utilisation hors AMM ? Tous ? Sous-groupes (ID ?, Âge ?) ?
- 3 vaccins antiviraux « saisonniers » à envisager : Grippe/VRS/SARS-CoV-2
 - Les combos : pas pour tout de suite
 - Co-administration VRS/grippe et Covid-19/grippe possibles
 - Probablement VRS fin été puis Covid-19/grippe à l'automne
 - Fréquence du vaccin VRS ?
 - Acceptabilité ?

Conclusions

- Vaccins VRS disponibles depuis 2024 chez l'adulte
- Bonne efficacité sur au moins 2 ans sur le risque d'infection, confirmée sur le risque d'hospitalisation sur 1 an en « vie réelle »
- Chez l'ID :
 - attente des données d'immunogénicité
 - données « vie réelle » très encourageantes
 - Durée protection ? Supériorité d'un vaccin par rapport aux autres ?
 - Extension des recommandations vaccinales à tous les ID ?