



Vaccination et infections respiratoires

Pr. Paul Loubet

**Service Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Carémeau, Nîmes
Inserm 1047**

Liens intérêts

Intérêts financiers dans une entreprise	Dirigeant Employé Organe décisionnel dans une entreprise	Etudes cliniques Investigateur Coordonnateur	Conférences	Participations à des Boards	Invitations congrès	Proche parent salarié
0	0	GSK	Astrazeneca GSK Moderna MSD Pfizer Sanofi	Astrazeneca GSK Moderna MSD Pfizer Sanofi Seqirus	Astrazeneca GSK Pfizer Sanofi	0

☒ Je déclare les liens d'intérêt potentiels suivants :

Disponibles sur <https://www.transparence.sante.gouv.fr/>

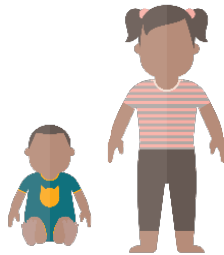
VRS

Quelles sont les populations à risque ?

Enfants

Nourrissons

< 2 ans

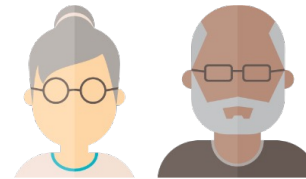


Nirsevimab
(mAb)

Vaccination
maternelle

Adultes

Agés



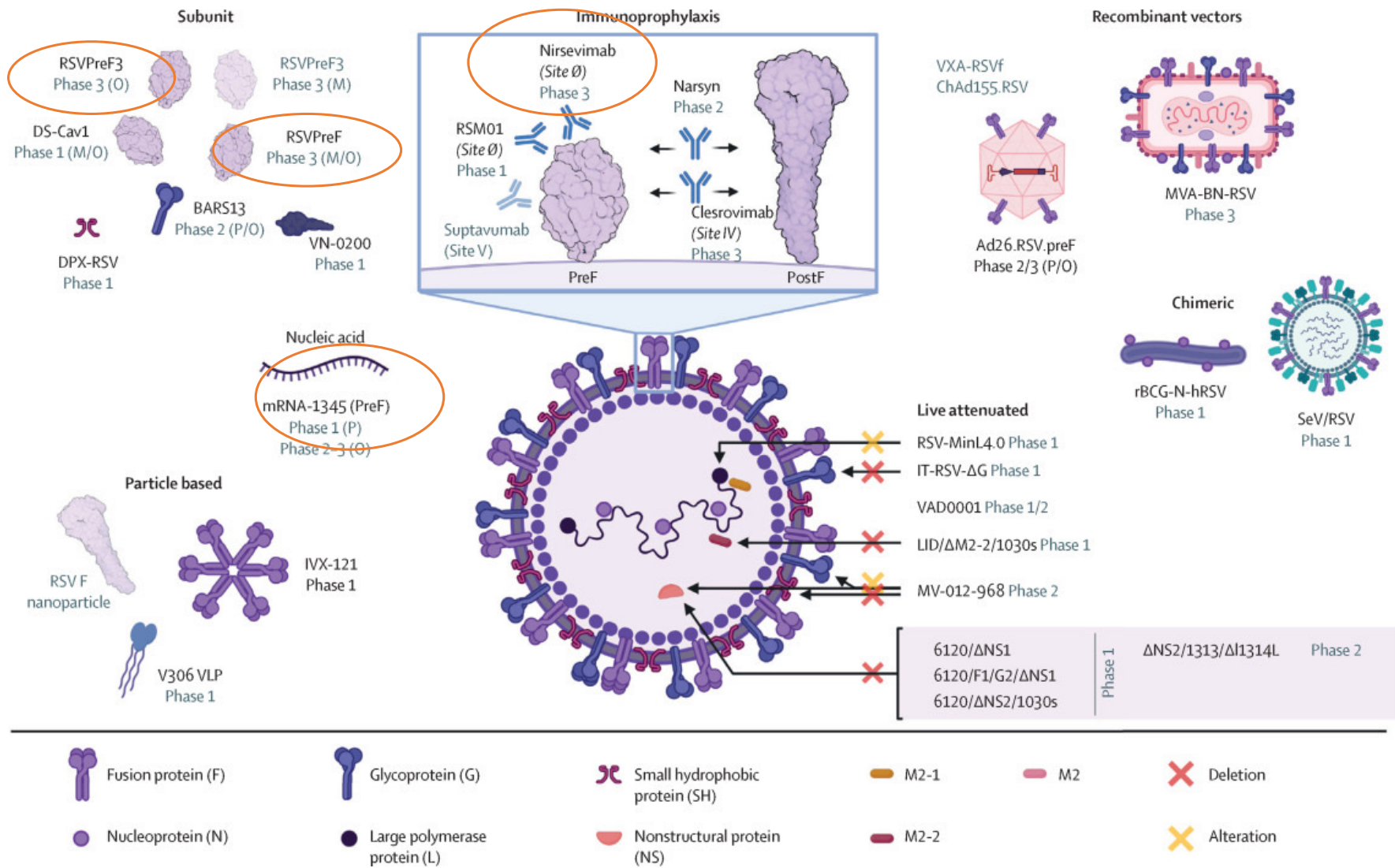
Porteurs pathologie
chroniques notamment
cardio-respiratoires



Personnes
immunodéprimées

Complications respiratoires
& Extra-respiratoires
Court et long termes

3 vaccins
chez l'adulte
« âgé »



VRS

Immunisation de l'adulte « âgé »

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 ≥ 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) - 1 dose	RSVpre-F3 (Arexvy, GSK)	82,6 %¹	6.7 mois	Profil acceptable	Approuvé	Oui
Sous-unitaire bivalent – 1 dose	RSVpre-F (Abrysvo, Pfizer)	66,7-85,7 %²	7 mois	Profil acceptable	Approuvé	Oui
ARNm – 1 dose	mRNA-1345 (mRESVIA, Moderna)	82,4-83,7 %³	3.7 mois	Profil acceptable	Approuvé	Oui

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

Différences

- Définitions critère de jugement et sévérité
- Période inclusion et délais analyses intermédiaires

Limites

- Efficacité non démontrée sur les formes graves par manque évènements (impact Covid-19 -> saisons VRS « atypiques »)
- 5 à 8% ≥ 80 ans -> efficacité non démontrée par manque évènements
 - Pas d'ID inclus

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

Vaccin VRS chez l'adulte « âgé »

Plateforme	Nom	Approuvé EMA Adulte 60+	Extension AMM
Sous-unitaire + Adjuvant (AS01) (AREXVY)	RSVpre-F3	oui	50-59 ans
Sous-unitaire bivalent (ABRYSVO)	RSVpre-F	oui	18-59 ans
ARNm (mRESVIA)	mRNA-1345	oui	non

Avis HAS 27 juin 2024
Avis HAS 17 octobre 2024

Avis CT 28 août 2024

ASMR V

En attente du remboursement

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 (et avec COVID-19
pour Abrysvo et mRESVIA)

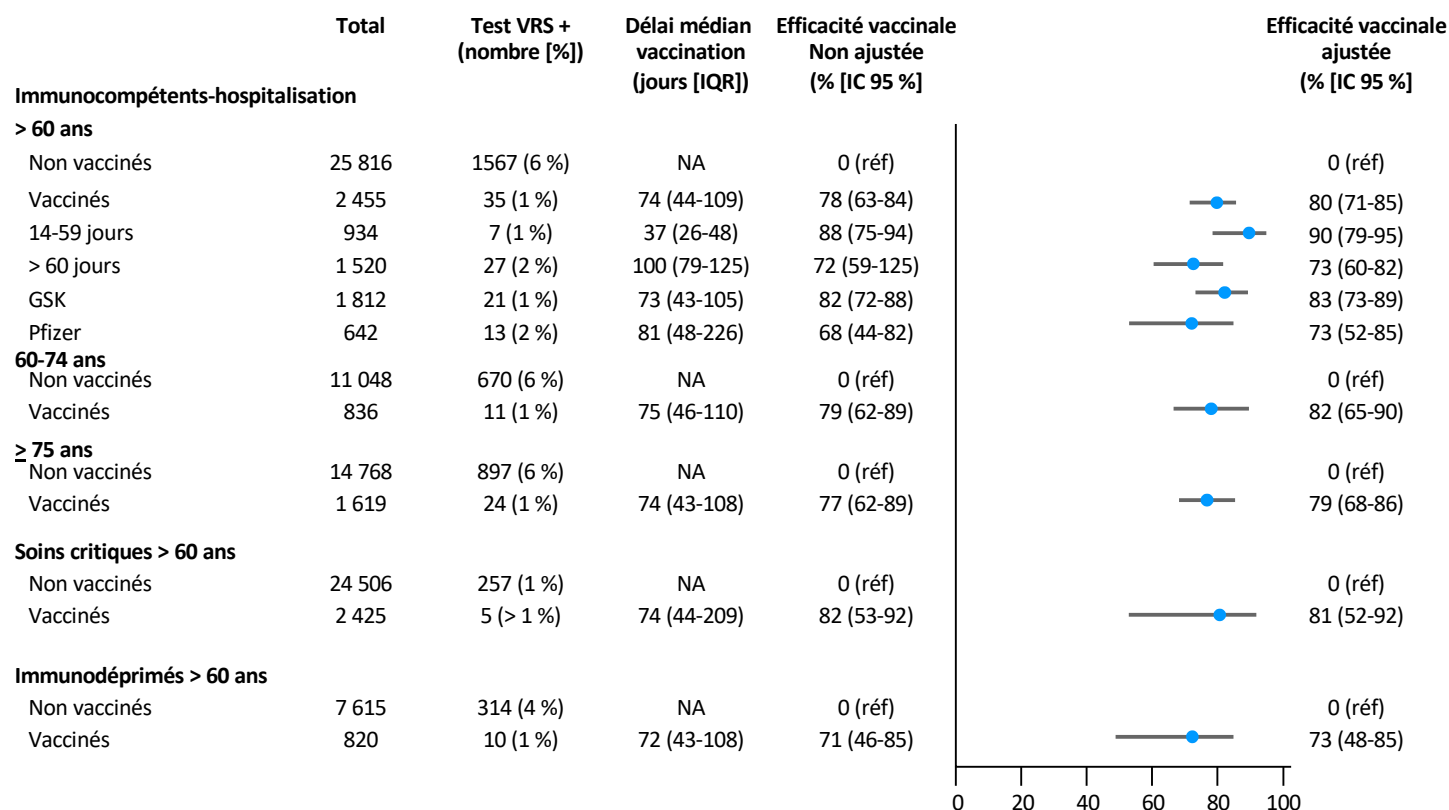
La HAS ne se prononce pas sur la pertinence et nécessité revaccination

Efficacité en vie réelle des vaccins VRS de l'adulte âgé

- Evaluation de l'efficacité des vaccins contre le VRS sur les passages aux urgences et les hospitalisations au cours de la première saison d'utilisation chez les 60+ aux USA
- Etude «test-negative design » octobre 2023 et mars 2024 à partir d'un réseau de soin (VISION) dans 9 états 230 hôpitaux et 245 services urgences)
- Ajustement sur l'âge, le sexe, l'ethnie, les comorbidités, l'index de vulnérabilité sociale, le site, la région et le jour d'inclusion.
- 36 706 hospitalisations d'adultes 60+ dont 56 % étaient 75+
- Taux de vaccination = 9 % (75 % avec le vaccin RSVpreF3 (Arexvy) et 25 % avec le vaccin RSVpreF (Abrysvo))

Efficacité en vie réelle des vaccins VRS de l'adulte âgé

Estimation de l'efficacité des vaccins contre les hospitalisations associées au virus respiratoire syncytial chez les adultes âgés d'au moins 60 ans, d'après le réseau VISION, USA, 1^{er} octobre 2023 au 31 mars 2024



**Preuve en vie réelle de l'efficacité
des vaccins VRS sur les formes graves
de VRS sur au moins 1 saison**

Effacité en vie réelle des vaccins VRS de l'adulte âgé

JAMA
Network | **Open**[™]



Original Investigation | Infectious Diseases

Estimated Vaccine Effectiveness for Respiratory Syncytial Virus–Related Lower Respiratory Tract Disease

Sara Y. Tartof, PhD, MPH; Negar Aliabadi, MD, MS; Gabriella Goodwin, MS; Jeff Slezak, MS; Vennis Hong, MPH; Bradley Ackerson, MD; Qing Liu, MS; Sally Shaw, DrPH, MPH; Sabrina Welsh, MPH; Julie A. Stern, MPH; Banshri Kapadia, MS; Brigitte C. Spence, MPH; Joseph A. Lewnard, PhD; Gregg S. Davis, PhD, MPH; Michael Aragonés, MD; Michael Dutro, PharmD; Erica Chilson, PharmD; Elisa Gonzalez, MS; Robin Hubler, MS; Brandon Chia, BA; Luis Jodar, PhD; Bradford D. Gessner, MD; Elizabeth Begier, MD, MPH

Letters

RESEARCH LETTER

RSV Vaccine Effectiveness Against Hospitalization Among US Adults 60 Years and Older

Respiratory syncytial virus vaccine effectiveness among US veterans, September, 2023 to March, 2024: a target trial emulation study



Kristina L Bajema, Lei Yan, Yuli Li, Stephanie Argraves, Nallakkandi Rajeevan, Alexandra Fox, Robert Vergun, Kristin Berry, David Bui, Yuan Huang, Hung-Mo Lin, Denise M Hynes, Cynthia Lucero-Obusan, Patricia Schirmer, Francesca Cunningham, Grant D Huang, Mihaela Aslan, George N Ioannou

Efficacité en vie réelle des vaccins VRS de l'adulte âgé

Données Ecosse

- Comparaison 2023 à 2024
- Estimation mi-saison
- Vaccination vaccin Abrysvo des 74-79 ans
- CV : 52% (09/09) et 69% (27/11)
- Reduction de 62% du nombre d'hospitalisation attendues dans ce groupe d'âge

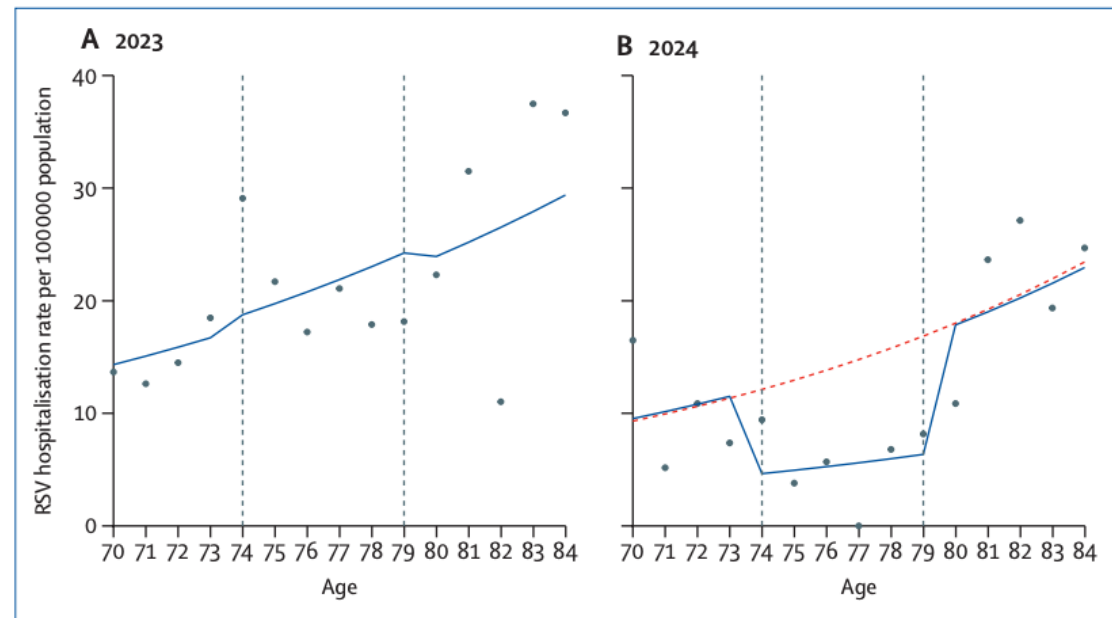


Figure: Observed, modelled, and predicted rates of admission to hospital due to respiratory syncytial virus in Scotland

(A) Hospitalisation rates before vaccination discontinuity for people aged 74–79 years from Oct 1 to Dec 8, 2023 and (B) hospitalisation rates after vaccination discontinuity for people aged 74–79 years from Oct 1 to Dec 8, 2024. Grey dot=admitted rate. Blue line=predicted rate. Dashed grey lines=vaccine eligible age groups. Red dashed line=modelled rate in the absence of vaccination. RSV=respiratory syncytial virus.

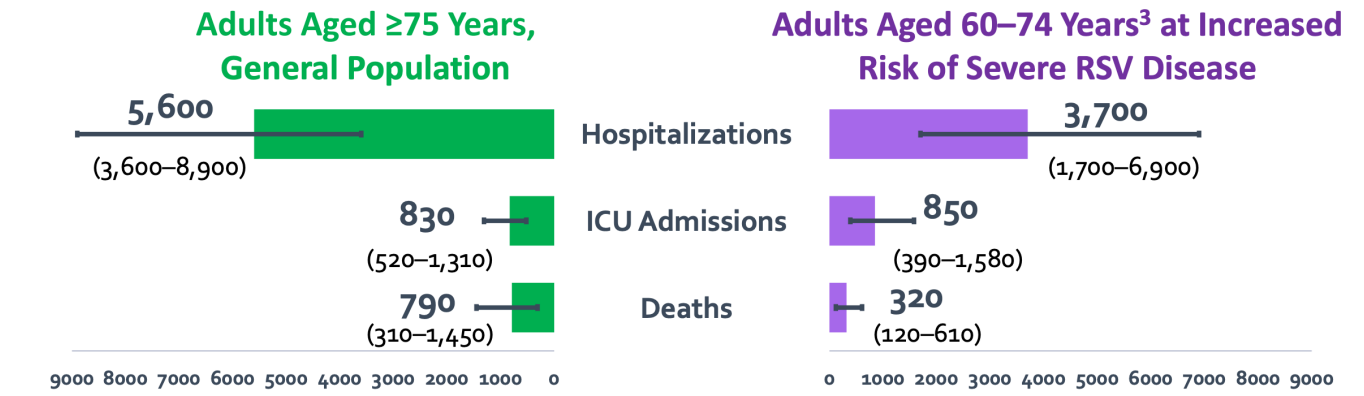
Sécurité : Surveillance Sd Guillain-Barré

Update October 2024:

- ~3.2 million protein subunit RSV vaccine doses, 95 GBS cases identified through diagnostic codes (24 excluded through medical record review¹)
- Elevated incidence rate ratio of GBS following both vaccines; results reached statistical significance for GSK Arexvy, but not for Pfizer Abrysvo, which had fewer doses administered
- Attributable GBS risk similar for both products²
 - GSK Arexvy: 7 excess cases per 1 million doses (95% CI: 2, 11)
 - Pfizer Abrysvo: 9 excess cases per 1 million doses (95% CI: 0, 18)

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:

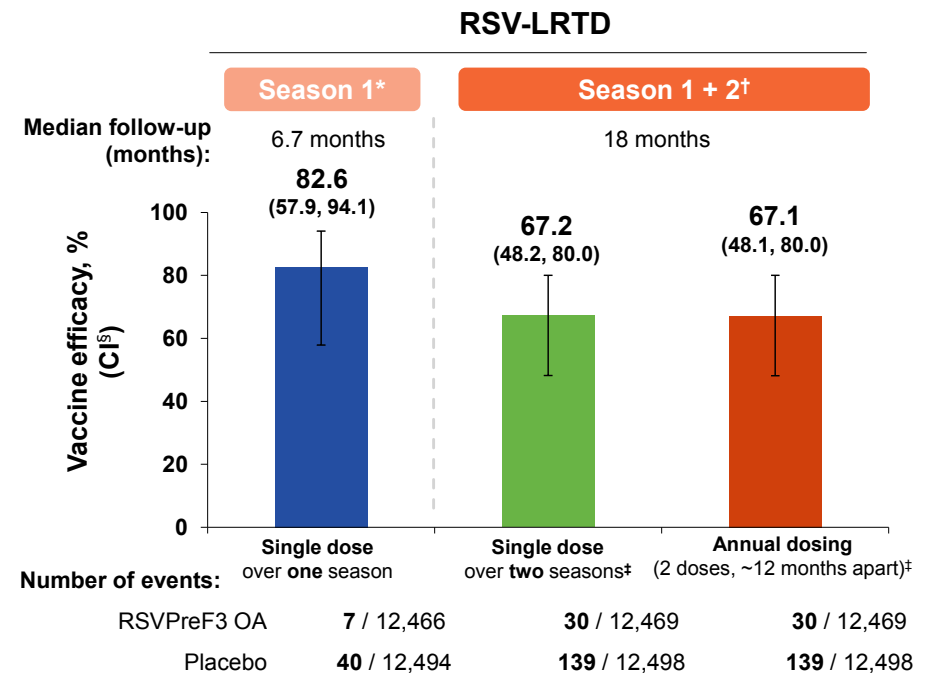


0–18⁴ attributable cases of GBS

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)	47.4% - 56.7% (18 mois)
3 ^{ème} analyse	62.9%-67.4% (30 mois)	-	-

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

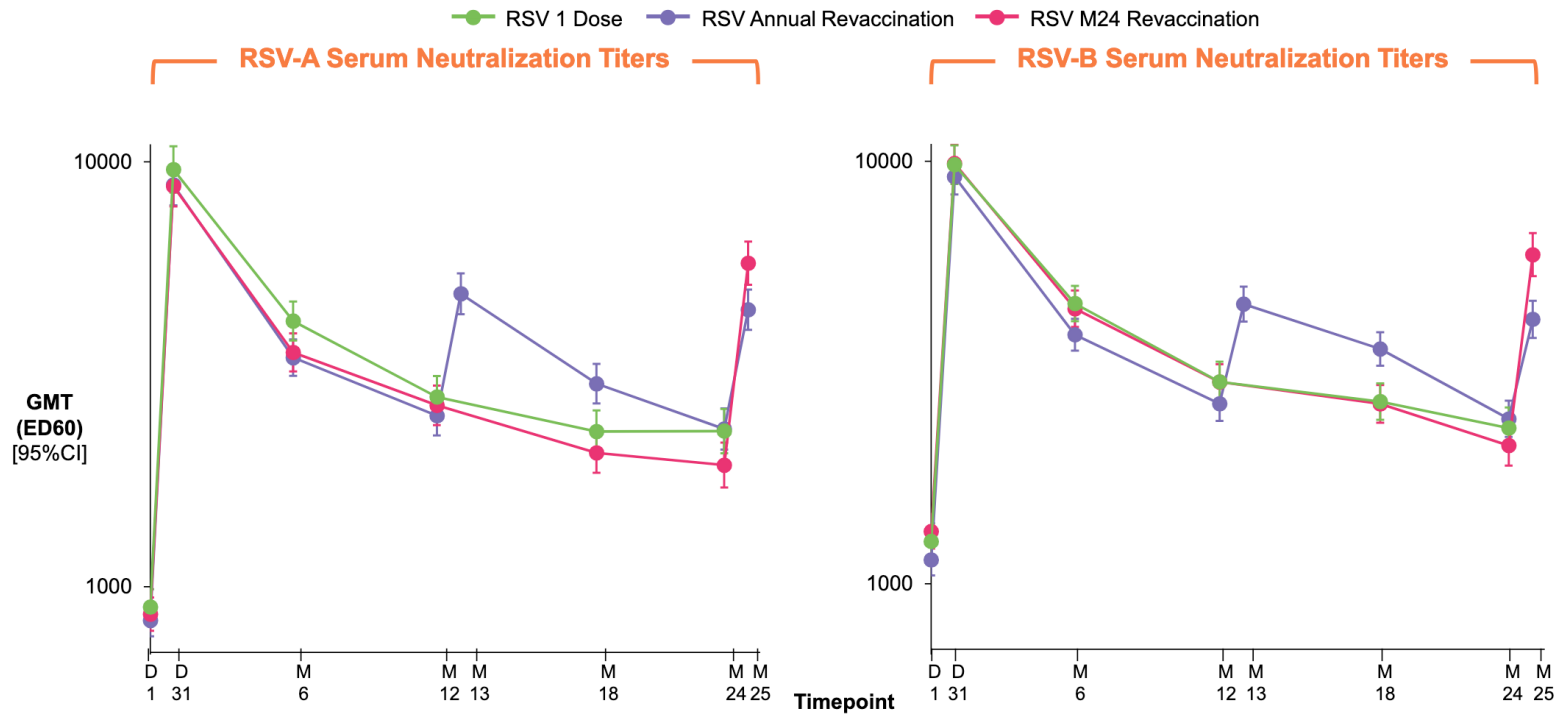


Ison et al. Clin Inf Dis 2024

Durée de protection ? Revaccination ?

Revaccination à 2 ans

reponse nAbs et cellulaire > vaccination annuelle
Vaccin Arexvy

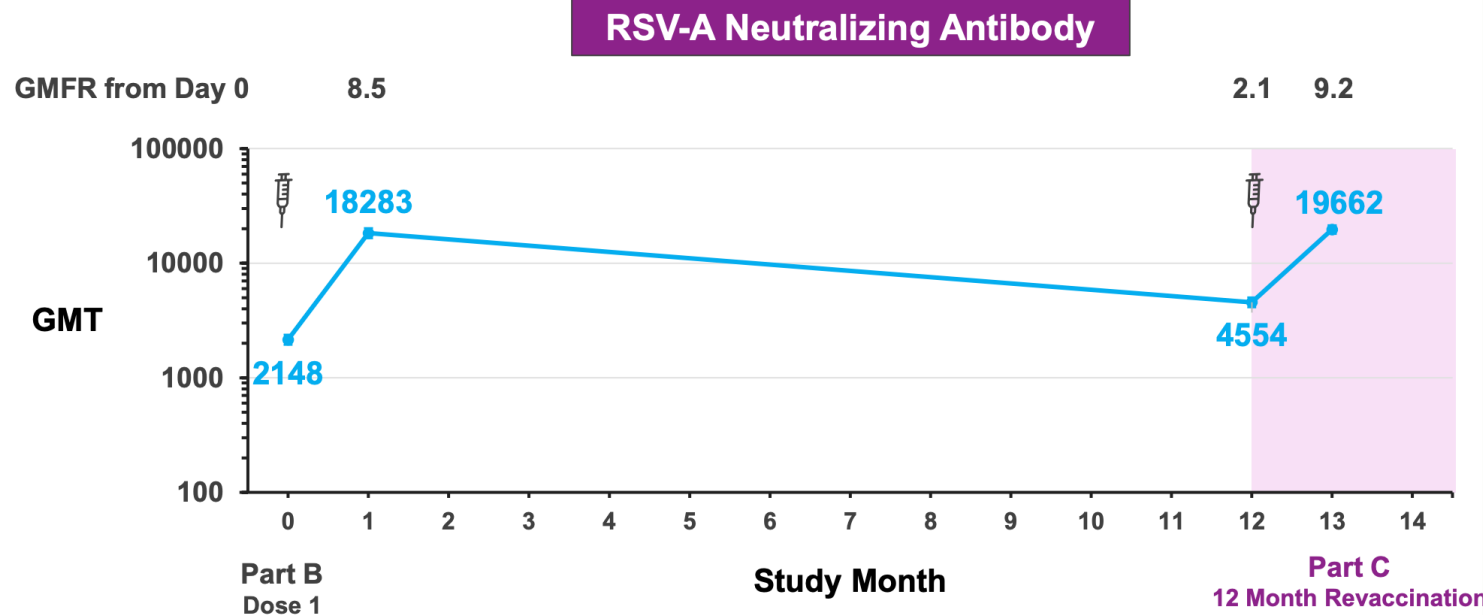


ACIP Juin 2024

Durée de protection ? Revaccination ?

Revaccination à 1 ans

reponse nAbs = primo vaccination
Vaccin mRESVIA



GMR of
revaccination vs
first dose:

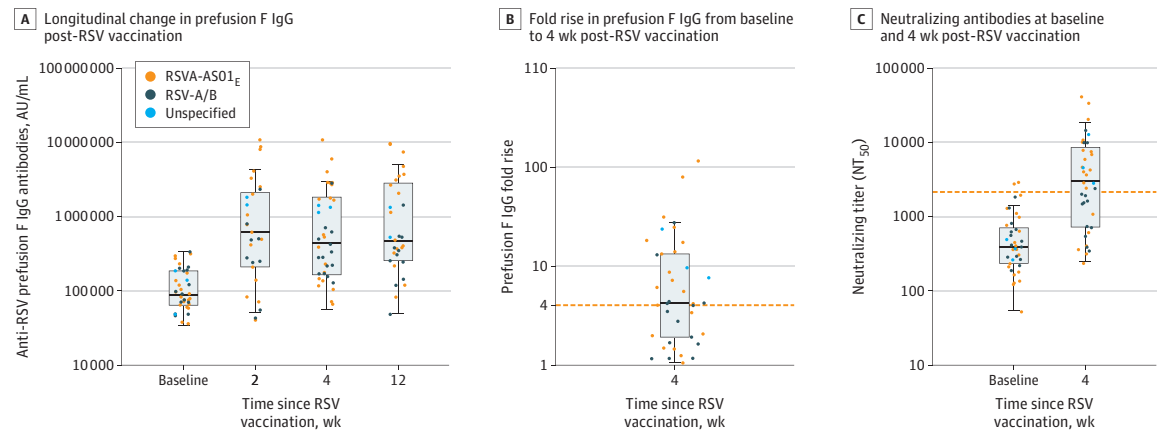
- RSV-A - 1.08
(0.99, 1.17)
- RSV-B - 0.91
(0.84, 0.99)

Non-inferiority
criteria met (LB of
95% CI of GMR >
0.667) for RSV-A
and RSV-B

Premières données chez les immunodéprimés

- Immunogénicité : Etude monocentrique, USA, 38 patients (31 TOS)
 - Seroconversion (x4 titre Ac anti VRS avant vaccination et S4) et titres Anticorps Neutralisants
 - **40% de non seroconversion**, plus fréquente avec RSV-preF

Figure. Antibody Responses Among Immunocompromised Adults Following Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccination



Karaba A et al. JAMA. 2025 Feb 4

- « Effectiveness » :
 - Prevention infection : 71.6% (55.4–85.2) (VIH < 200, traitement IS, hémopathies) (*Bajema Lancet ID 2025*)
 - Prevention hospitalisation : 73% (48–85) (*Payne Lancet 2024*)

Schéma intensifié chez les immunodéprimés ?

Immunogénicité

- Arexvy :

Phase 2b, Transplantés rénaux ou pulmonaires : 1 dose (n=131) vs 2 doses à 30 j intervalle (n=130) + bras comparateur 1 dose adultes sains > 50 ans (n=125)
(NCT05921903)

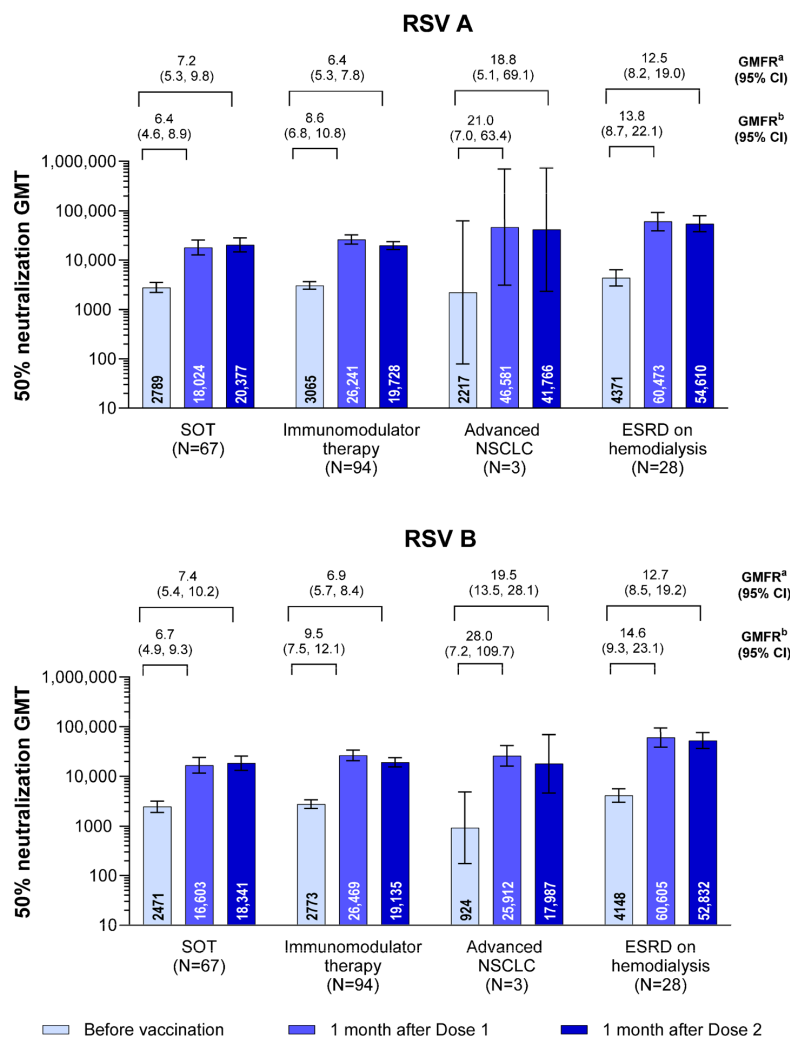
- mRESVIA:

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

- Abrysvo :

Phase 3, ouverte, non comparative, Immunodéprimés (=203, 37% TOS) : 2 doses de RSVpreF à 1 mois intervalle. (93 < 60 ans et 107 > 60 ans) (NCT05842967)

Schéma intensifié chez les immunodéprimés ?



Abrysvo

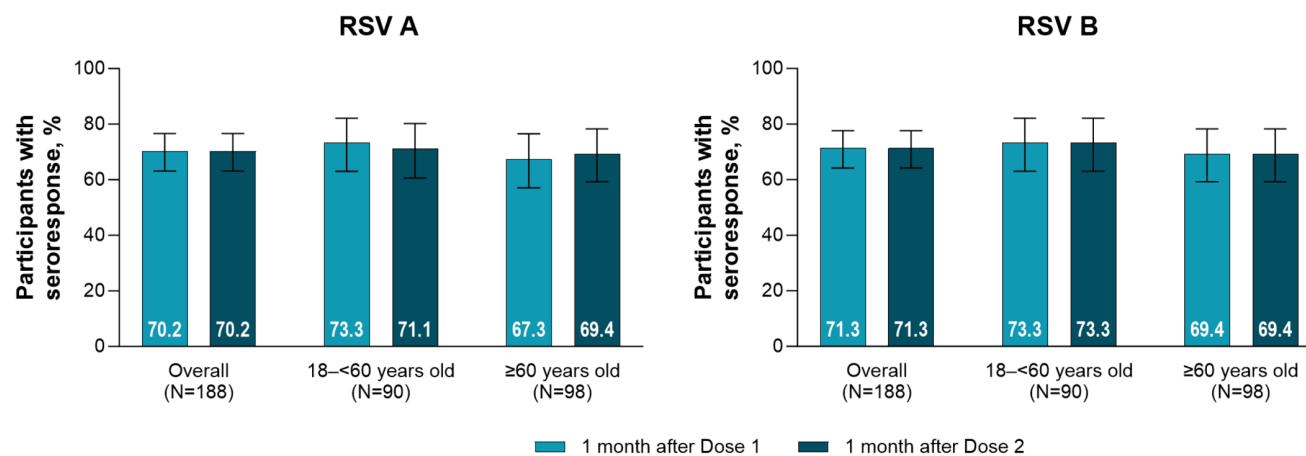
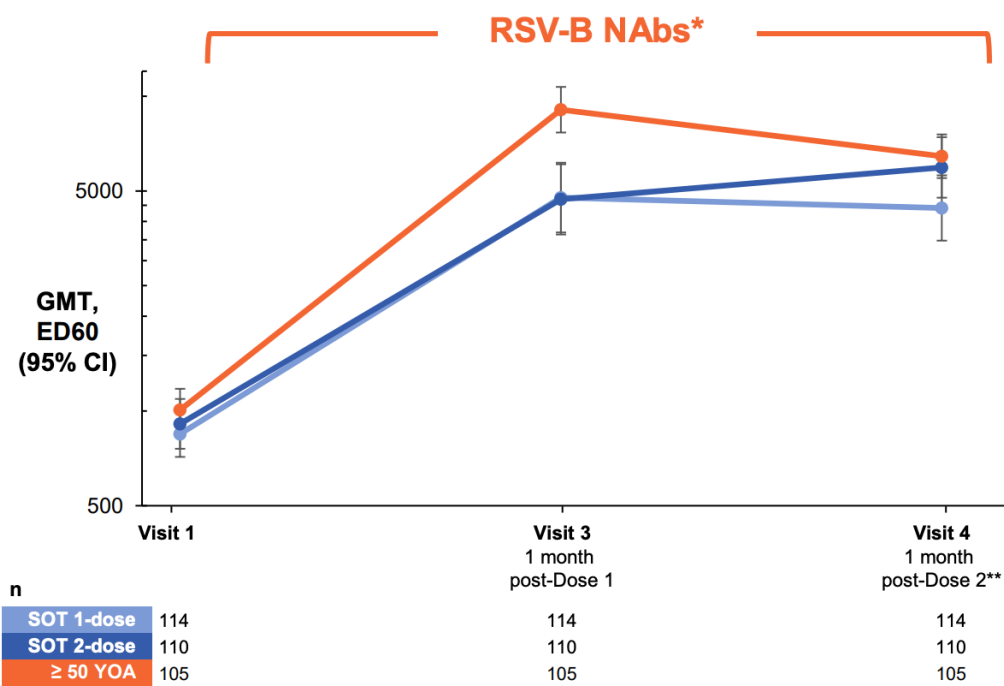
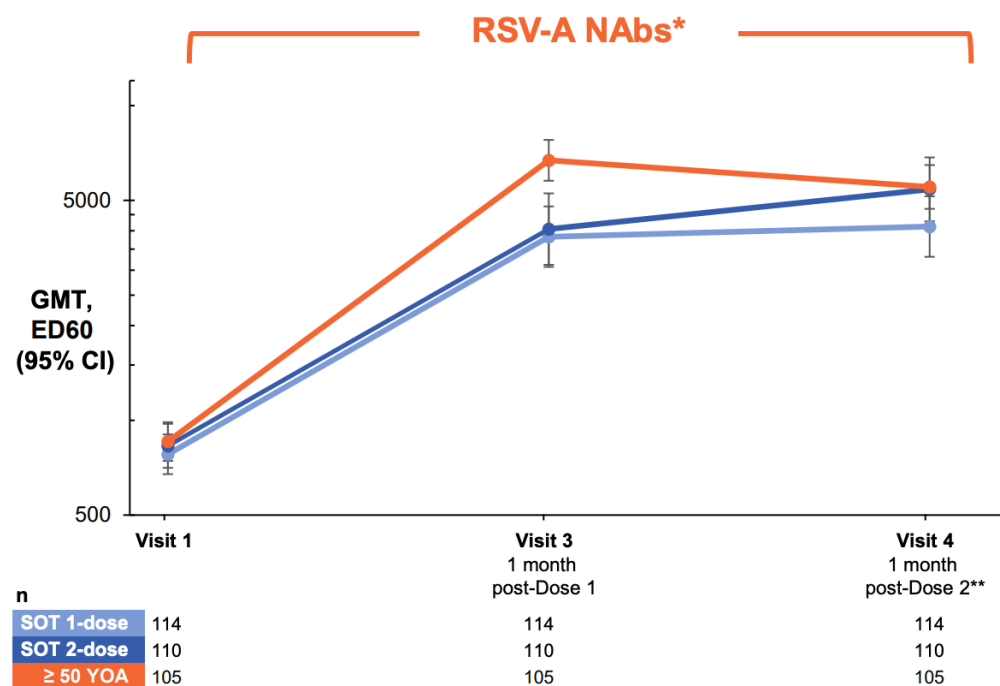


Schéma intensifié chez les immunodéprimés ?

Arexvy



—●— Adults with SOT ≥ 18 YOA
1-dose

—●— Adults with SOT ≥ 18 YOA
2-dose

—●— Adults ≥ 50 YOA

Bénéfice de la 2^{ème} dose. Plus important si TOS sous MMF

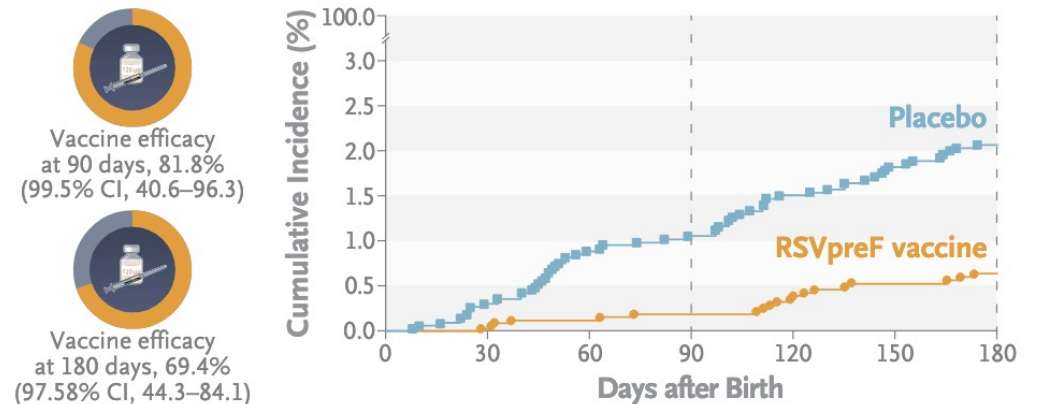
VRS

Protection du nourrisson

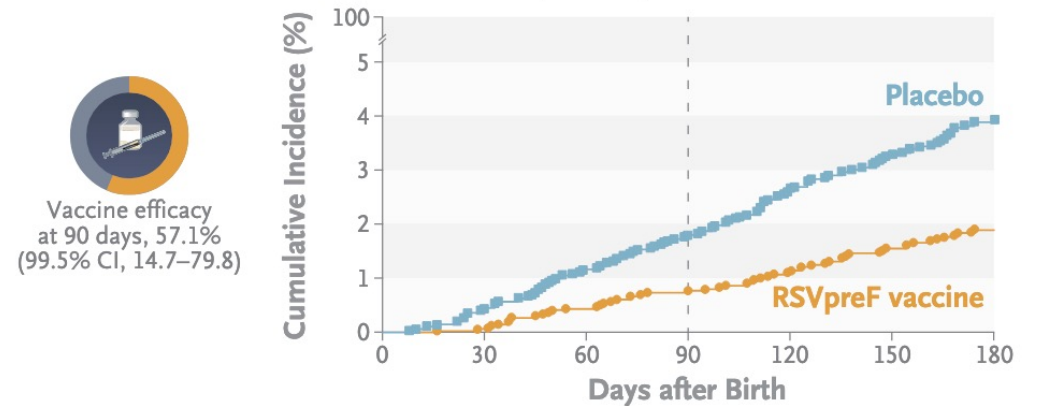
Vaccination de la femme enceinte

- Vaccin RSV-PreF (Abrysvo, Pfizer)
- Phase 3 (MATISSE), RCT vs Placebo, 18 pays
- **7392** femmes enceintes, grossesses non à risque
- Entre 24-36 SA
- CJP : Prévention de l'infection chez le nourrisson

Severe RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness



RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness



Kampmann et al. NEJM 2023

Vaccination de la femme enceinte

Plateforme	Nom	Approuvé EMA Femme enceinte
Sous-unitaire bivalent	RSVpre-F (Abrysvo)	Oui

Avis HAS 6 juin 2024

1 dose entre 32 et 36 SA
Septembre à janvier (métropole)
En alternative au nirsevimab (choix des parents)

Co administration possible avec les vaccins grippe et COVID-19, >14j
avec dTcaP
< 14j de l'accouchement → nirsevimab

Non recommandé chez les femmes ID
La HAS ne se prononce pas sur revaccination à chaque grossesse

Sécurité en vie réelle du vaccins VRS de la femme enceinte

- Etude de cohorte rétrospective dans 2 hôpitaux, USA
- 2 973 femmes enceintes ayant accouché entre septembre 2023 et octobre 2024 dont 1026 (34 %) vaccinées entre 32 et 36 SA
- Régression logistique multivariée comparaison prématurité et autres outcomes maternels et fœtaux

Evènements maternels chez les femmes vaccinées ou non contre le VRS pendant la grossesse

Evénements maternels	Patientes, No. (%)				
	Vaccinées (n = 1 011)	Non vaccinés (n = 1 962)	OR (IC 95 %)	aOR (IC 95 %)	HR (IC 95 %)
Critère principal					
Naissance prématurée < 37 semaines de grossesse	60 (5,9)	131 (6,7)	0,88 (0,64-1,20)	0,87 (0,62-1,20)	0,93 (0,64-1,34)
Critères secondaires					
Troubles hypertensifs	203 (20,1)	355 (18,1)	1,14 (0,94-1,38)	1,10 (0,90-1,35)	1,43 (1,16-1,77)
Hypertension gravidique	153 (15,1)	273 (13,9)	NA	NA	NA
Pre-eclampsie	67 (6,6)	130 (6,6)	NA	NA	NA
Eclampsie	1 (0,1)	1 (0,1)	NA	NA	NA
HELLP syndrome	2 (0,2)	2 (0,1)	NA	NA	NA
Petit poids de naissance	107 (10,6)	178 (9,1)	1,19 (0,92-1,52)	1,16 (0,89-1,50)	1,31 (0,97-1,77)
MFIU	2 (0,2)	3 (0,2)	1,29 (0,17-7,82)	NA	NA

Pas de surrisque d'évènement chez les femmes vaccinées contre le VRS pendant la grossesse dans cette étude

Anticorps monoclonal anti-VRS chez le nourrisson

Nirsevimab

Efficacité essai de phase 2b & 3

78% hospitalisations bronchiolite chez les prématurés¹
83% hospitalisations liées au VRS chez les non prématurés²

DSG Urgent 27/08/2024

Tous les nourrissons 1^{ère} année de circulation VRS (nés après 01/01/24)
Immunisation en ville avant début de la saison (octobre)
Immunisation en maternité pendant la saison (à partir d'octobre) si mère non vaccinée pendant la grossesse

Anticorps monoclonal anti-VRS chez le nourrisson

Effacité en vie réelle - France

Ambulatoire

- Etude « Test-negative design »
- Réseau de 107 pédiatres ambulatoires, France
- Septembre 2023 et janvier 2024
- 883 enfants avec bronchiolite testés pour VRS

Effacité ajustée du nirservimab sur prévention Bronchiolite à VRS = **79,7 %** (IC 95 % : 67,7-87,3)

Lassoued Y et al. Lancet Reg Health Eur 2024 Jul 23;44:101007

Hôpital

- Etude cas-contrôle dans 6 CHU, France
- Octobre à décembre 2023
- 690 cas = enfants avec bronchiolite à VRS
- 345 contrôles matchés = visite même hôpital sans lien VRS

Effacité du nirservimab sur prévention hospitalisation pour bronchiolite à VRS = **83 %**

Effacité du nirservimab sur admission en soins critiques pour Bronchiolite à VRS = **70 %**

Assad Z et al. N Engl J Med 2024 Jul 11;391(2):144-154

Hôpital

Etude cas-contrôle à partir du SNDS, cohorte de naissance entière du 06/02 au 15/09/2023

41,897 (12.7%) ont reçu du Niservimab, matching 1:1

Effacité du nirsevimab sur prévention hospitalisation pour bronchiolite à VRS = **65%** (95%CI, 61 to 69)

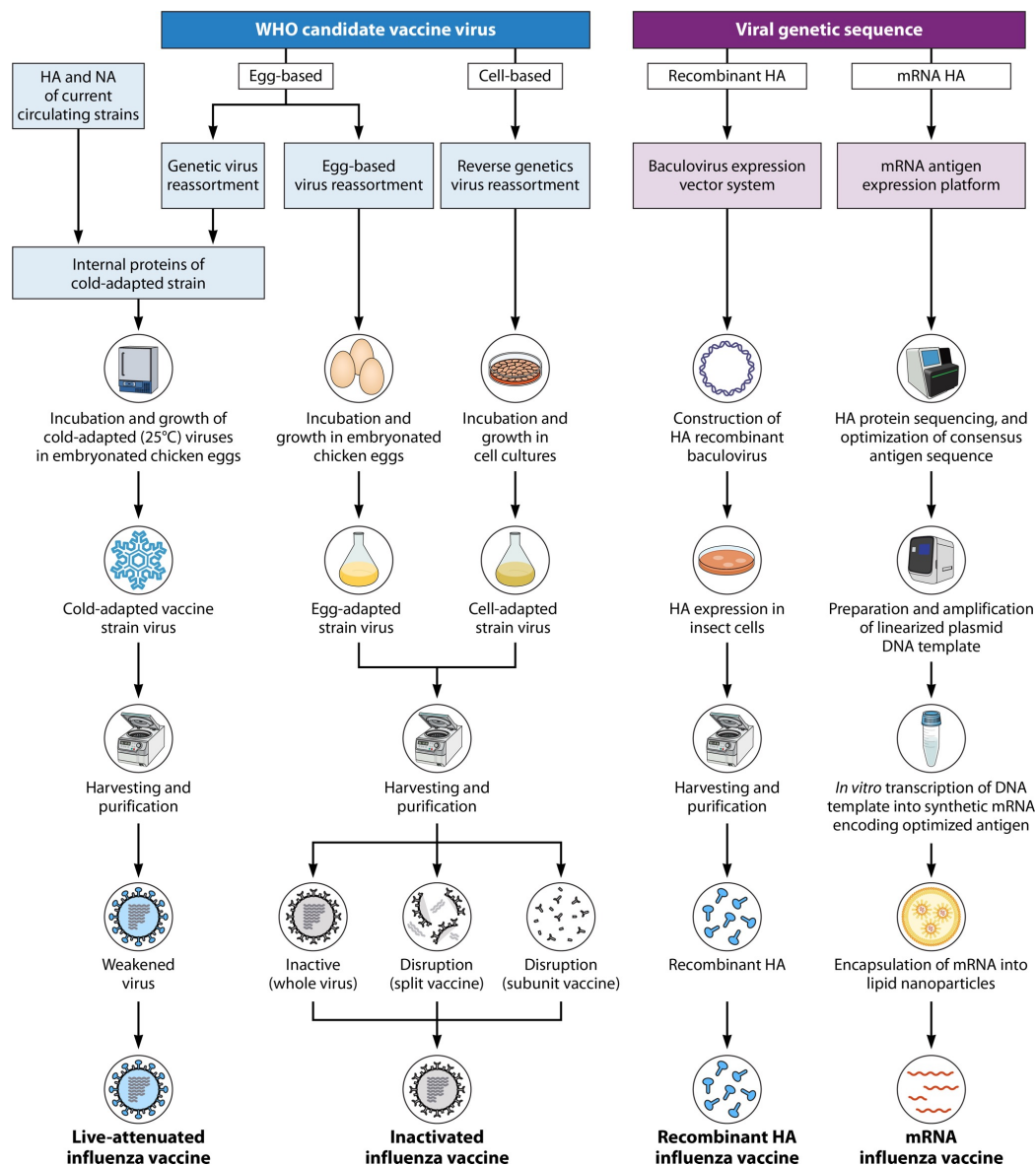
Effacité du nirservimab sur admission en soins critiques pour Bronchiolite à VRS = **74 %** (95%CI, 56 to 85)

Jabagi et al. NEJM Evid.2025 Mar;4

Conclusions - VRS

- **Chez l'adulte 75+ ou 65+ avec patho CV ou respiratoire** : 3 Vaccins disponibles (Arexvy, Abrysvo, mRESVIA)
 - Toujours en attente du remboursement...
 - Bonne efficacité sur au moins 2 ans sur le risque d'infection dans les RCT
 - Confirmée sur le risque d'hospitalisation sur 1 an en « vie réelle »
 - Extension des populations cibles ?
 - Positionnement ? Acceptabilité ?
- **Chez la femme enceinte** : 1 vaccin disponible (Abrysvo)
 - Alternative au Nirsevimab
 - Bonne efficacité dans la protection du nourrisson
 - En attente première données efficacité en vie réelle et acceptabilité

Grippe



En France

Inactivé dose standard	Inactivé haute dose (x4)	Inactivé Adjuvanté (MF59)	Inactivé « Cell-based »	Recombinant haute dose (x3)	Vivant atténué nasal
2023/2024	2023/2024	X	X	X	X
2024/2025	X	X	X	X	X

Retour aux vaccins trivalents en 2025/2026
AH1N1, AH3N2, B/Victoria
(plus de circulation B/Yamagata depuis mars 2020)

Efficacité des vaccins antigrippaux dose standard 2024/2025 - France

- Test-Negative Design
- Réseau RELAB, France 1600 laboratoires communautaires répartis dans
- 59 472 patients adressés pour une recherche de virus respiratoires entre les SE44/2024 et SE5/2025.

	Globale	0-64 ans	>= 65 ans
EV	42% (37 to 46)	60% (56-64%)	22% (13-30%)
EV Grippe A	26% (18-34%)	33% (22-43%)	20% (7-32%)
EV Grippe B	75% (66-82%)	82% (74-88%)	64% (27-82%)

- L'efficacité n'a pas changé au fil du temps.

Efficacité des vaccins améliorés vs SD

Essai randomisé Vaccin HD vs SD adultes > 65 ans

+ 24,2 % prévention grippe

+ 17,9 % prévention hospitalisations CV ou respiratoires

+ 20,9% prévention hospitalisation pour pneumonies

DiazGranados CA et al. N Engl J Med. 2014 Aug 14

- Etude vie réelle rétrospective, France (SNDS)

- 2 Millions d'adultes > 65 ans vaccinés saison 2021/2022
- Comparaison des hospitalisations liés à la grippe HD vs SD (1:4) après score propension
- Hospitalisations :
 - EVc ajustée vaccin HD : 23 % (IC 95 % : 8 -36)

Bricout H et al. Clin Microbiol Infect 2024 Dec;30(12):1592-1598

Meilleure efficacité des vaccins améliorés dans la prévention des hospitalisations liées à la grippe

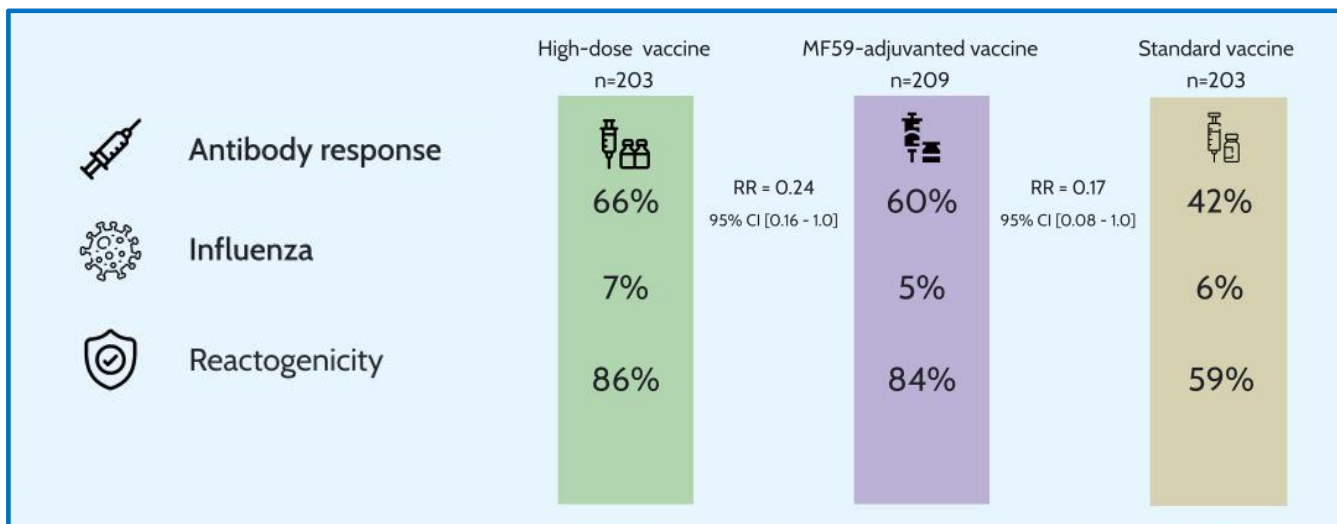
- Etude vie réelle rétrospective, USA

- 500 000 adultes > 65 ans vaccinés saison 2022/2023
- Comparaison des consultations et hospitalisations liés à la grippe après ajustement en fonction du vaccin reçu par rapport au vaccin SD
- Consultations :
 - EVc ajustée vaccin HD : 9 % (IC 95 % : 1-17)
 - EVc ajustée vaccin adjuvanté : 17% (IC 95 % : 2-30)
- Hospitalisations :
 - EVc ajustée vaccin HD : 25 % (IC95 % : 0,5-44)
 - EVc ajustée vaccin adjuvanté : 62 % (IC 95 % : 18-82)

Ku JH et al. Clin Infect Dis 2024 Nov 22;79(5):1283-1292

Vaccins améliorés chez l'immunodéprimé ?

- Essai randomisé dans 9 cliniques de transplantation en Suisse et Espagne (2018-2020)
- 619 transplantés d'organe solide (70 % reins) depuis au moins 3 mois
- Randomisés pour recevoir : Vaccin quadrivalent inactivé « **standard** » ou Vaccin quadrivalent **Haute dose** (x4 antigène) ou vaccin trivalent **adjuvanté** (MF59)
- Critère jugement = Immunogénicité : séroconversion (X4 titres Ac entre inclusion et J28 pour ≥ 1 des 4 souches communes)

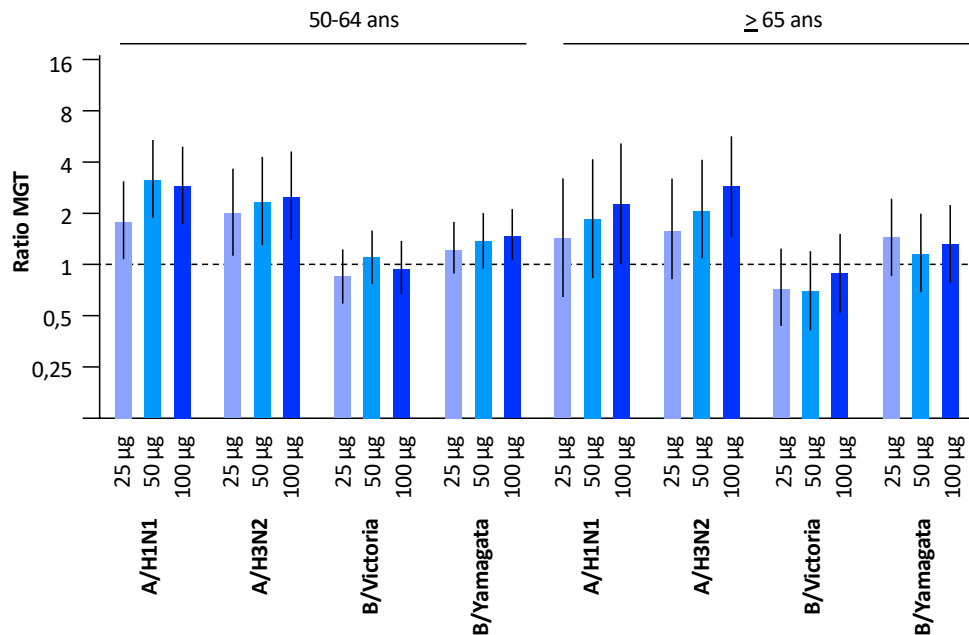


Amélioration de l'immunogénicité par l'augmentation des doses antigènes ou utilisation adjuvant

Vaccin à ARNm

Phase 1/2, simple aveugle, > 18 ans
mRNA1010 forme quadrivalente (H3N2, H1N1 + 2 B)
vs placebo ou vaccin dose standard

Moyenne géométrique des titres Ac à J29 vs vaccin DS



Phase 1/2, randomisé, ouvert, 50-75 ans, USA

Travail sur ajout souche H3N2 souche responsable plus morbi-mortalité surtout chez les plus âgés

mRNA 1010 (H3N2, H1N1 et B x 2) vs
mRNA 1011.1 (H3N2 x 2, H1N1, B x 2) vs
mRNA 1011.2 (H3N2 x 2, H1N1, B/victoria) vs
mRNA 1012 (H3N2 x 3, H1N1, B/victoria)

Tolérance : équivalente entre les groupes

Immunogénicité : équivalente entre les groupes quel que soit nombre de souche H3N2 et avec ou sans B/Yamagata

mRNA1010 vaccin à ARNm le plus avancé
Phase 3 en cours (seul et en association COVID-19 (mRNA-1083))

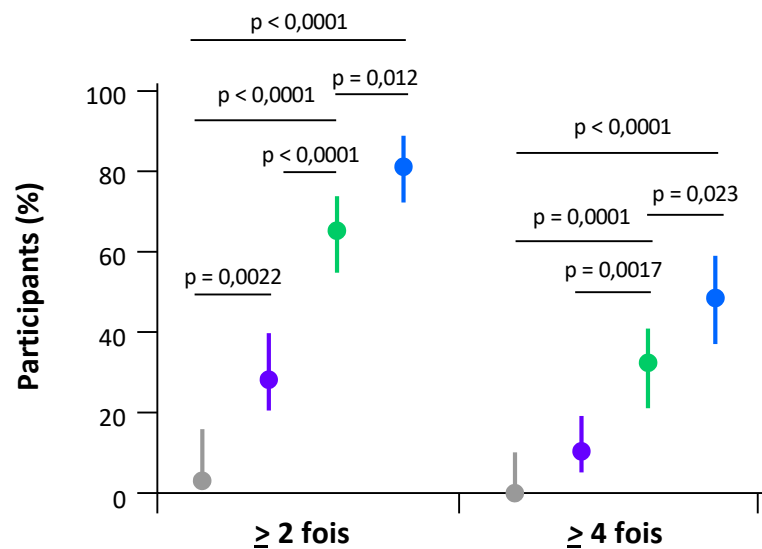
Vaccin intra-nasal

- Vaccin H3N2 M2-deleted single-réplication (M2SR) = vaccin vivant avec délétion protéine M2 capable de ne faire qu'un seul cycle de réplication après inoculation
- Essai de Phase 1b, double aveugle, multicentrique, USA
- Sécurité et immunogénicité vaccin intra-nasal associé ou pas au vaccin HD voie IM
- 305 patients de 65 à 85 ans
 - M2SR + placebo (n = 89)
 - M2SR + HD IM (n = 94)
 - Placebo + HD IM (n = 92)
 - Placebo + placebo (n = 30)
- Evaluation EI locaux et généraux
- Evaluation séroconversion à J29 = x 4 taux anticorps anti-hémagglutinine

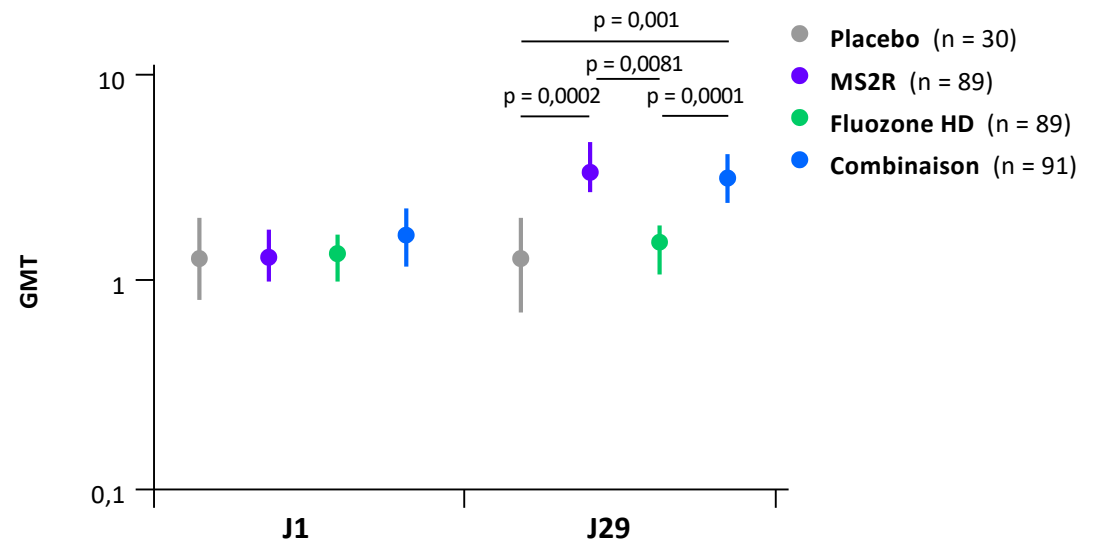
Vaccin intra-nasal

- Séroconversion = 48 % (MS2R + HD) vs 31 % (HD seul)
- Tolérance intranasale = rhinorrhée et congestion nasale transitoires

Séroconversion (x 4 titre anti Hémagglutinine H3N2)



Moyenne géométrique titre IgA sécrétoires (écouvillon nasal)



Bonne tolérance et immunogénicité (humorale, cellulaire et mucoale) du vaccin intra nasal en co-administration avec vaccin HD voie IM chez les personnes âgées

Conclusions - Grippe

- Une efficacité modeste des vaccins à dose standard chez les plus à risque
- Recours aux vaccins améliorés chez les plus de 65 ans +++ (en attente d'une recommandation préférentielle)
- Recours aux vaccins améliorés chez les ID ?
- Intérêt des vaccins à ARNm ?
- Futurs Vaccins combinés Grippe/Covid ?
- Vaccination des enfants....

Inactivé dose standard	Inactivé haute dose (x4)	Inactivé Adjuvanté (MF59)	Vivant atténué nasal	ARNm
2025/2026	2025/2026	2025/2026	2025/2026 ?	2026/2027 ?

SARS-CoV-2

Plateformes vaccinales

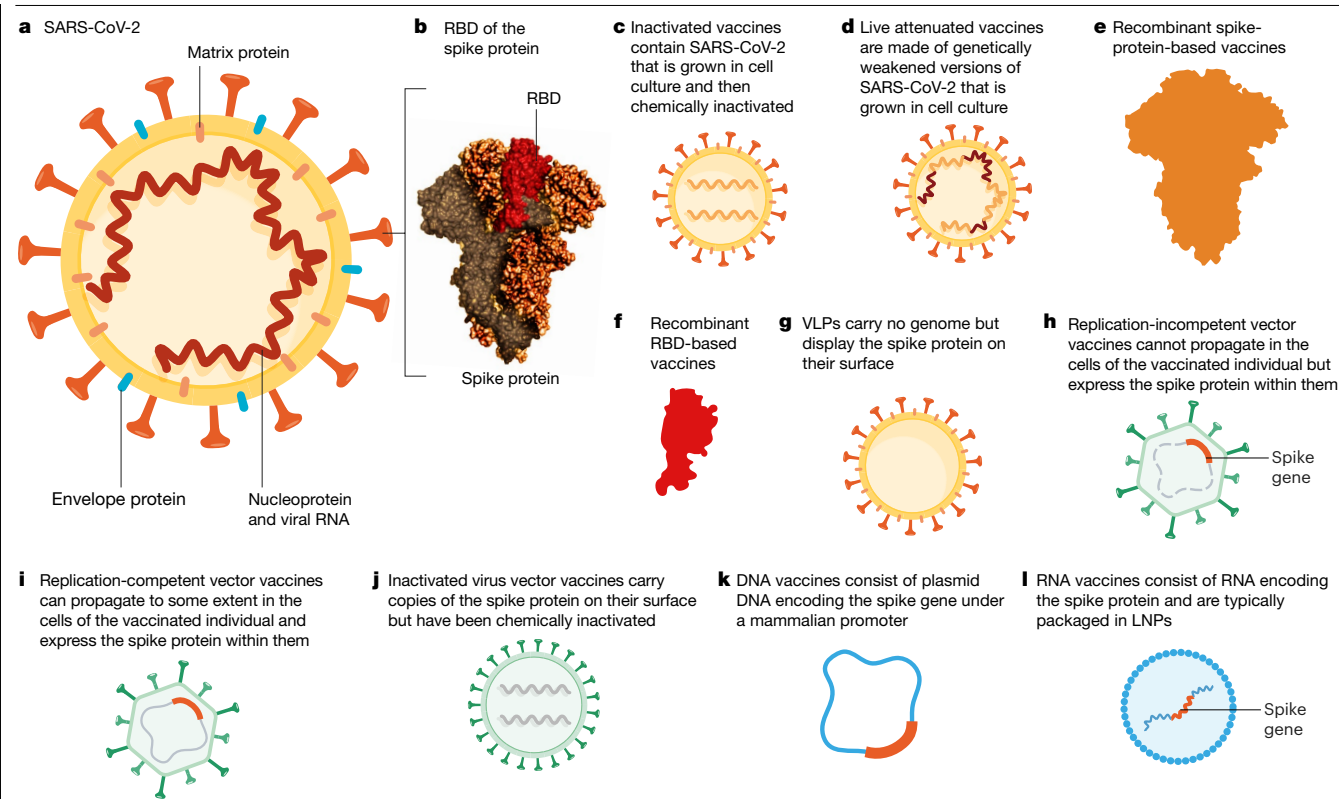


Fig. 3 | Vaccine platforms used for SARS-CoV-2 vaccine development.
a, A schematic of the structural proteins of the SARS-CoV-2 virion, including the lipid membrane, the genomic RNA covered by the nucleoprotein on the inside, the envelope and matrix proteins within the membrane, and the spike protein on the surface of the virus. **b**, The structure of the spike protein; one monomer is highlighted in dark brown and the RBD is shown in red. **c–l**, Current

SARS-CoV-2 vaccine candidates include inactivated virus vaccines (**c**), live attenuated vaccines (**d**), recombinant protein vaccines based on the spike protein (**e**), the RBD (**f**) or on virus-like particles (**g**), replication-incompetent vector vaccines (**h**), replication-competent vector vaccines (**i**), inactivated virus vector vaccines that display the spike protein on their surface (**j**), DNA vaccines (**k**) and RNA vaccines (**l**).

Vaccins actuels

- En France ont été utilisés
 - Vaccins ARNm : **Pfizer et Moderna +++++**
 - Vaccins vecteurs viraux (adénovirus): **Astrazeneca, Janssen**
 - Vaccins protéine recombinante: **Novavax et Sanofi (très peu)**
- Actuellement plus que vaccin à ARNm de 4^{ème} génération = Vaccin adapté à **JN.1**

(1^{ère} génération : souche originelle, 2^{ème} génération: Omicron BA.4/5, 3^{ème} génération : Omicron XBB.1.5)

Stratégie de vaccination en France

1 vaccination automne/hiver pour les personnes à risque
+ 1 vaccination au printemps pour les très à risque

Campagne vaccination Automne/hiver 2024-2025

- 15 octobre 2024
- Couplée Grippe/COVID-19
- Co-administration recommandée
- Public cible COVID-19 = public cible Grippe + Troubles psychiatriques/Trisomie 21/Démence
- Délai dernier vaccin ou infection = 6 mois (3 mois si > 80 ans ou ID)
- Privilégier vaccin à ARNm
- Adapté au variant JN.1
- Uniquement Comirnaty disponible

Stratégie de vaccination en France



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social

Avis n°2025.0010/AC/SESPEV du 27 février 2025 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la pertinence de réaliser une campagne de vaccination contre la Covid-19 au printemps 2025.

Maintien de cette stratégie en 2025 devant le caractère imprévisible de l'épidémie et le fardeau dans cette population (90% des décès chez des 75+)

Couvertures vaccinales rappels
basses ++

Données de couverture vaccinale fournies par Santé publique France (non publiées)

	Saison 2023-2024	Printemps 2024 ¹⁾	Saison 2024-2025 ²⁾
65 ans et plus	30,2	-	19,8
80 ans et plus	36,9	8,6	20,8
Résidents en EHPAD	68,4	-	-

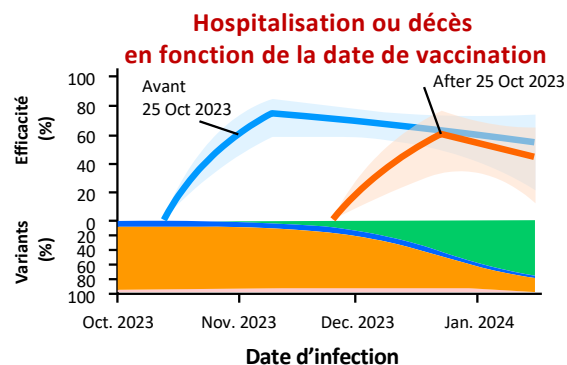
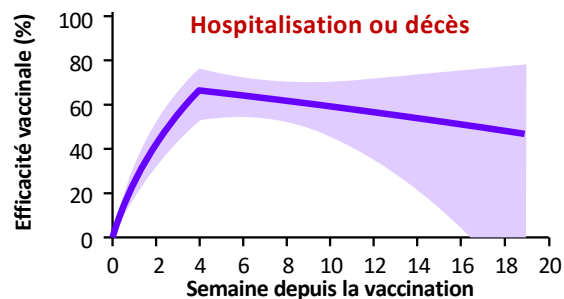
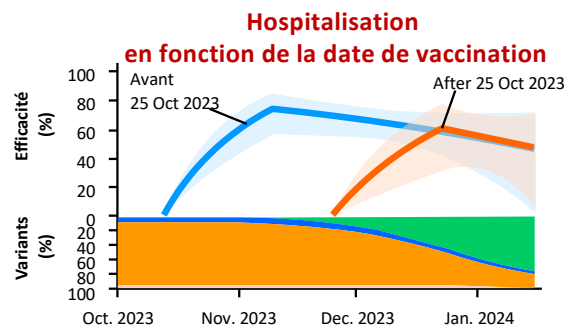
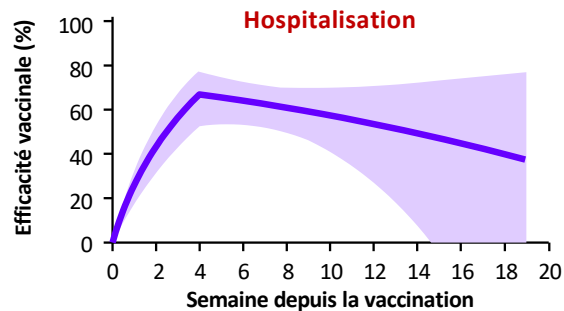
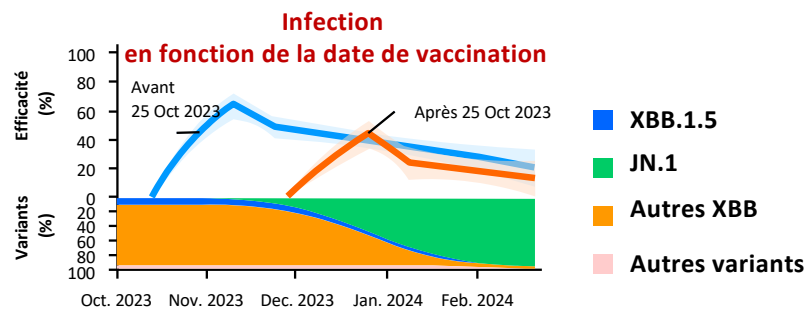
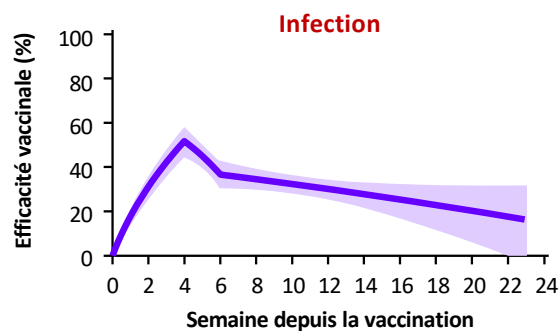
¹⁾ données non publiées.

²⁾ données intermédiaires au 31/12/2024.

Efficacité des vaccins XBB.1.5

- Vaccins adaptés à Omicron XBB.1.5 utilisés à partir automne 2023
- Efficacité en vie réelle de ces vaccins entre 11/09/23 et 21/02/24
- Nebraska, USA, croisement bases de données de 1,8 millions de personnes
- 218 250 personnes (12 %) ont reçu rappel vaccinal (99,7 % vaccin à ARNm)
- Changement de variant majoritaire sur la période (EG.5 → JN.1), part de XBB.1.5 est passée de 10 à 1 % sur la période
- 21 988 infections, 1 364 hospitalisations et 237 décès liés à la COVID-19
- Evaluation de l'efficacité vaccinale sur les infections, les hospitalisations et les décès

Efficacité des vaccins XBB.1.5



1. Efficacité des vaccins XBB.1.5 en vie réelle.

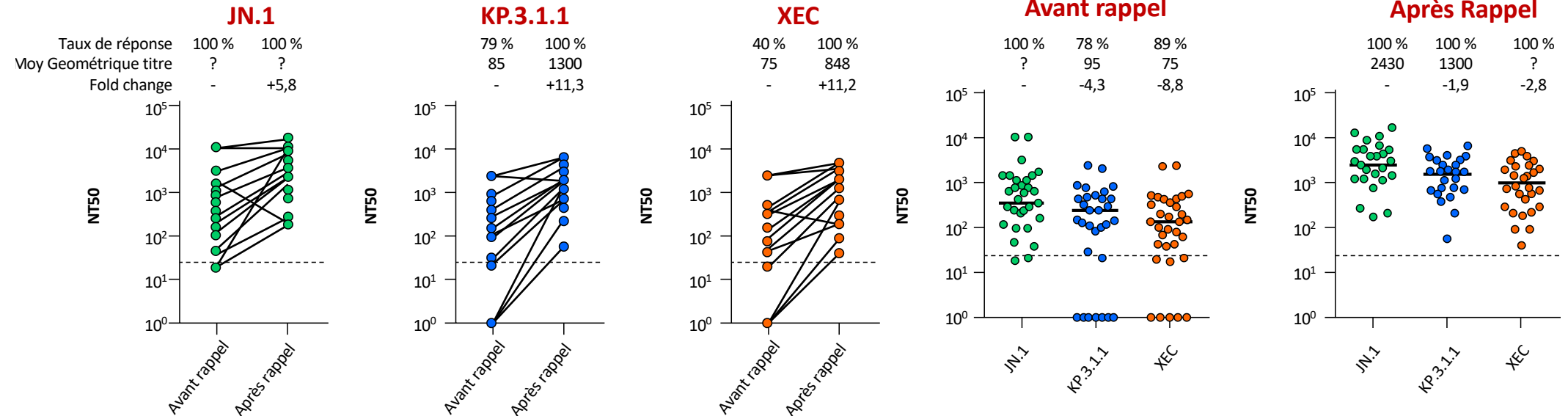
2. Plus importante sur Hospitalisation et décès que sur infection.

3. Moins bonne efficacité sur JN.1

Capacité neutralisante du vaccin JN.1 sur variants actuels

- Evaluation des capacités de neutralisation (pseudovirus) des variants circulants actuels de sérums de 33 professionnels de santé avant et 3 semaines après **rappel vaccinal** avec vaccin à ARNm omicron **JN.1**
- En médiane avaient déjà reçu 4 doses, 90 % infectés depuis début Omicron

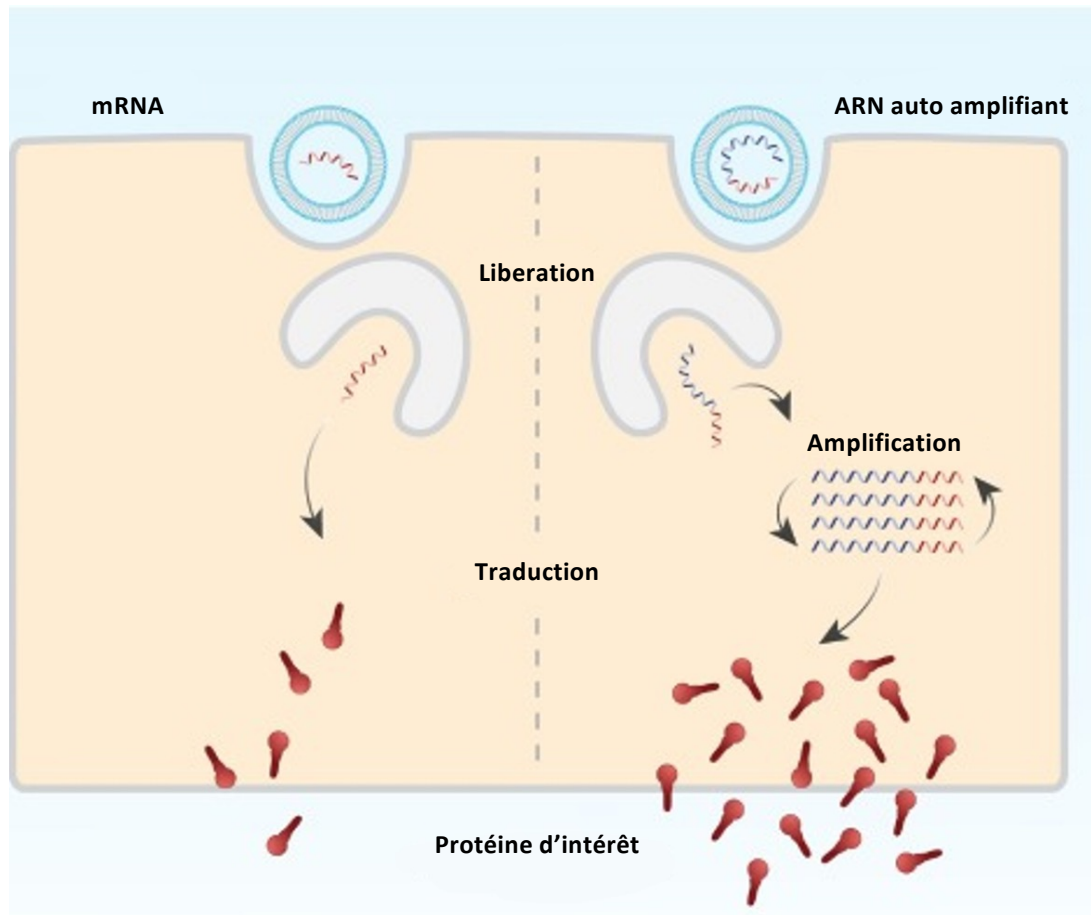
Vaccins ARN
messager adapté à JN.1 neutralise
également KP.3.1.1 et XEC
En attente données efficacité
clinique
en population réelle



Sécurité des vaccins à ARNm

- Rapport ANSM (Aout 2023)
 - Comirnaty (ANRm, Pfizer) : 123 573 800 injections -> 126 802 EI déclarés
 - Spikevax (ARNm, Moderna) : 24 212 300 injections -> 33 794 EI déclarés
 - Nuvaxovid (Proteique adjuvanté, Novavax) : 40 800 injections -> 104 EI
 - Vidprevtyn (Proteique adjuvanté, Sanofi) : 6 900 injections -> 4 EI
- Vaccins à ARNm
 - Myocardite/pericardite risque considéré comme très rare (1/10 000)
 - Urticaire, angio-oedeme, anaphylaxie, PF
 - Pas de lien avec saignement menstruels importants (PRAC mars 2024)

ARN auto amplifiant



- Plus faible quantité de vaccin nécessaire (de l'ordre du ng dans les modèles souris) car auto-amplification
- Réponse immunitaire a priori plus forte

Avantages potentiels mais
peu de données cliniques

Vaccin à ARNm auto-amplifiant

ARCT-154 (D614G variant)

- Essai Phase 3, multicentrique, non-infériorité, Japon, 2022
- 828 adultes > 18 ans ayant déjà 3 doses BNT162b2 ou mRNA-1273
- randomisés 1:1 recevoir BNT162b2
- Ou ARCT-154 (stratification sur âge et délai dernière dose)

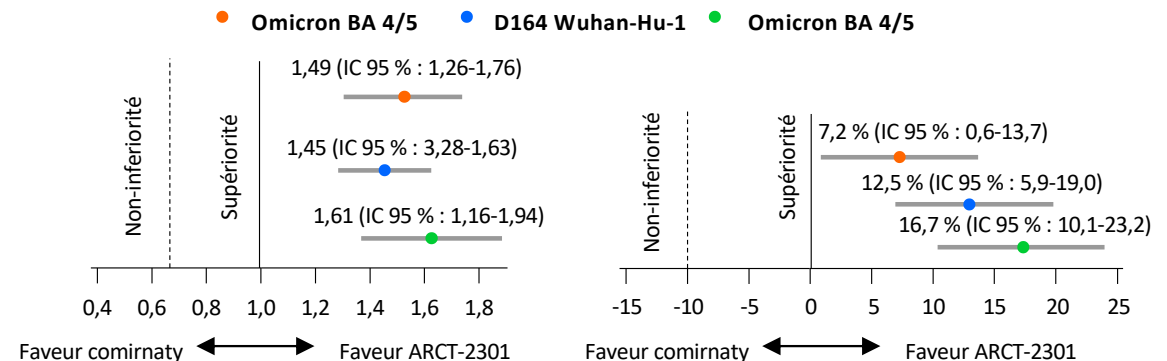
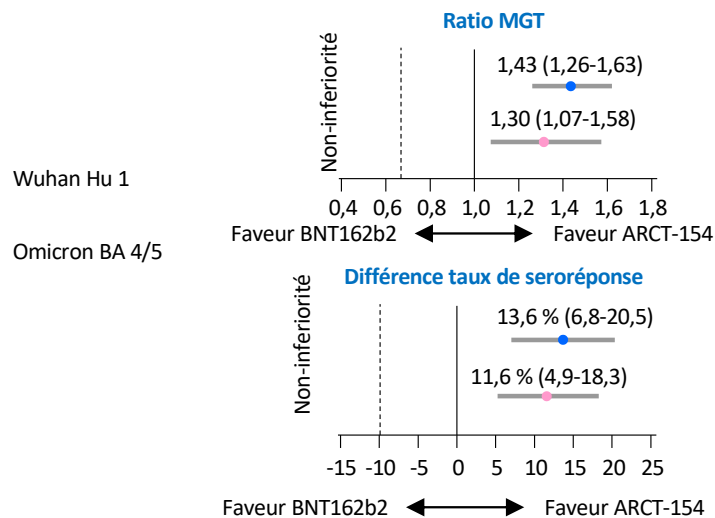
KOSTAIVE
(ARCT-154
1^{er} vaccin sa-
mRNA COVID-19
approuvé en
Europe
Février 2025

ARCT-2301

(bi-valent D614G & omicron BA.4/5)

- Essai Phase 3, multicentrique, non-infériorité, Japon, 2023
- 930 >18 ans ayant déjà reçu de 3 à 5 doses vaccins à ARNm
- Randomisés 1:1 recevoir Comirnaty BA4/5 ou ARCT-2301 (stratification sur âge, sexe et délai dernière dose)

MGT Ac neutralisants et séroréponse



Vaccin ARNm 2ème génération

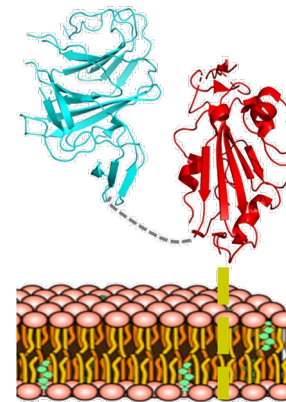
- mRNA-1283 : cible RBD et NTD
- Intérêt : cibles très immunogènes, ARNm plus court = meilleure thermostabilité

mRNA-1273



Protéine S totale

mRNA-1283



Receptor-binding domain
and N-terminal domain

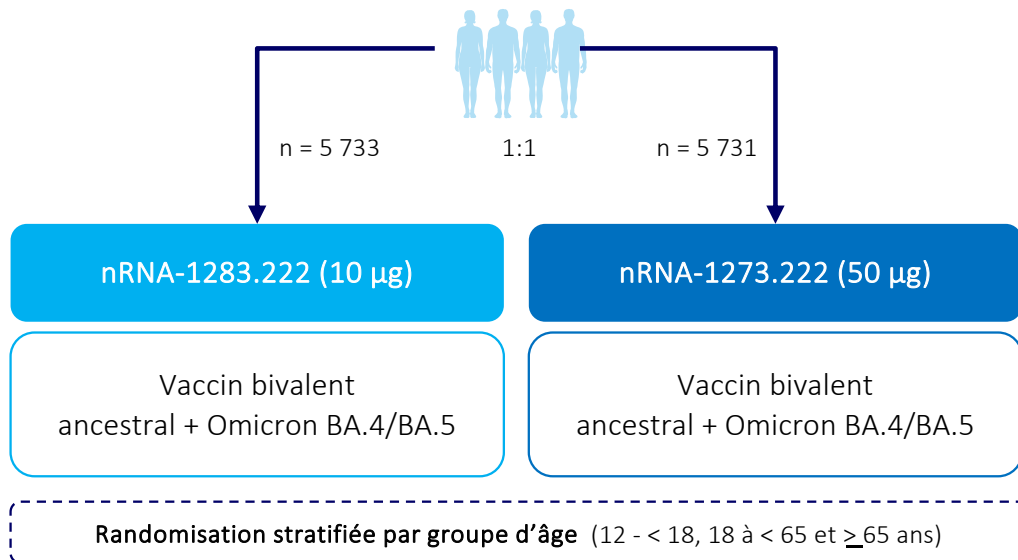
■ N-terminal domain
■ Receptor-binding domain

Vaccin ARNm 2ème génération

- Etude mRNA-1283-P301 = Essai de phase 3, randomisé, simple aveugle, de non-infériorité
- Evaluation sécurité, immunogénicité (activité neutralisante) et efficacité relative de mRNA-1283 vs mRNA-1273

11 464 participants ≥ 12 ans

Non inclusion si COVID-19 ou vaccination dans les 3 derniers mois



	mRNA-1283.222 (10 µg) (n = 5 711)	mRNA-1273.222 (50 µg) (n = 5 716)
Age moyen, années (min-max)	51,1 (12,96)	51,2 (12,90)
Age médian, années	56	55
Sous-groupe d'âge, %		
12-18 ans	8,7 %	8,7 %
18-65 ans	62,7 %	62,6 %
> 65 ans	28,6 %	28,7 %
Non-blancs, %	17,4 %	16,9 %
Intervalle entre la dernière dose de vaccin et la vaccination dans le cadre de l'étude, mois (IIQ)	9,8 (7,6-16,9)	9,8 (7,7-16,8)
ATCD infection à SARS-CoV-2, %	73,6 %	74,6 %

Vaccin ARNm 2ème génération

Activité neutralisante contre Omicron BA.4/BA.5 plus élevée
avec mRNA-1283.222 que avec mRNA-1273.222

	mRNA-1283.222 (10 µg) (n = 623)	mRNA-1273.222 (50 µg) (n = 567)
Inclusion (J1)		
Conc moy. géométrique, GMC (IC 95 %)	356,1 (325,1-390,1)	343,5 (309,9-380,8)
J29		
GMC (IC 95 %)	2 336,2 (148,8-2 539,8)	1 754,5 (1 607,4-1 915,1)
Augmentation des moyennes géométriques (IC 95 %)	6,6 (6,0-7,2)	5,1 (4,7-5,6)
Rapport des moyennes géométriques, GMR (IC 95 %)	1,3 (1,2-1,5) *	
Taux de réponse sérologique, % (IC 95 %)	79,8 (76,4-82,9)	65,6 (61,5-69,5)
Différence du taux de réponse sérologique, % (IC 95 %)	14,2 (9,1-19,2) *	

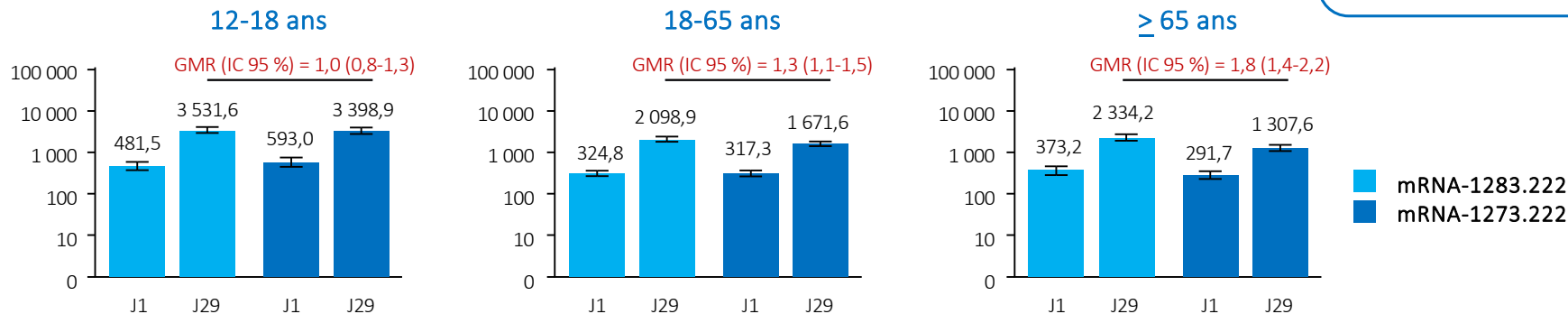
Résultats similaires pour les réponses d'activité
neutralisante vis-à-vis du virus ancestral

Réactogénicité locale un peu plus faible avec
mRN1283 (70 % vs 78 %)

Réactogénicité systémique équivalente (64 %)

* Non infériorité atteinte

Activité neutralisante (GMC [IC 95%]) contre BA.4/BA.5 selon l'âge



Conclusions – SARS-CoV-2

- Poursuite de la recommandation de vaccination des plus à risque 1 à 2 fois/an
- Avec vaccin adapté aux variants circulants
- Bénéfice constant des doses de rappel sur prévention hospitalisation chez les plus à risque
- Nouvelles générations de vaccin à ARNm et saARN?
- Vaccins combinés Grippe/Covid ?

Vaccins combinés

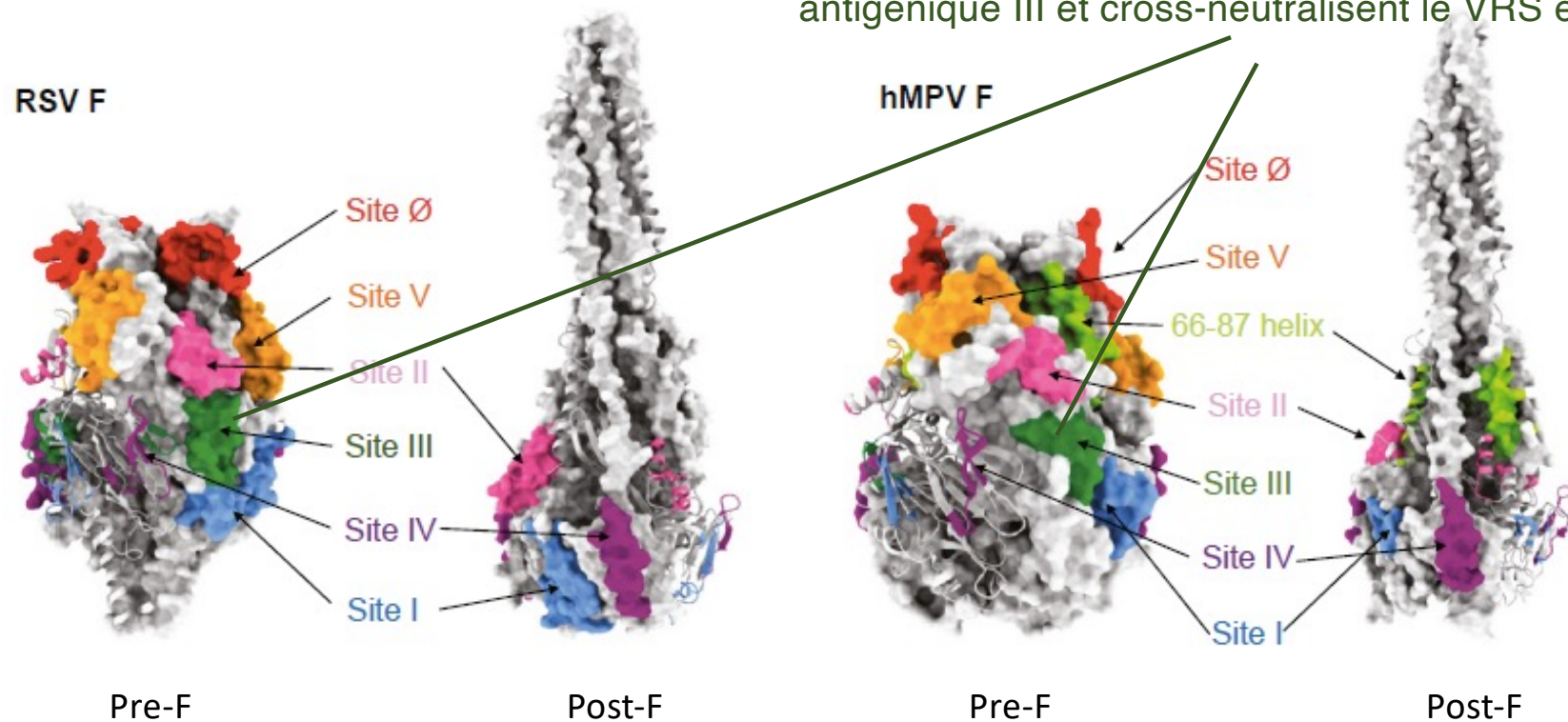
Vaccins combinés Grippe/COVID-19 - pipeline

- 2 candidats ARNm:
 - mRNA-1083 : très bon résultats immunogénicité Phase 3 (non publiés) en comparaison au vaccin HD grippe > 65 ans et dose standard chez les < 65 ans + vaccin covid
 - PF-07926307 : Pas d'atteinte de la non infériorité sur souches type B
- 2 candidats non –ARNm (essais en cours)
 - Grippe HD + recombinant adjuvanté Nuvaxovid
 - Grippe recombinant HD + recombinant adjuvanté Nuvaxovid

Autres virus respiratoires

La protéine F du hMPV : cible virale pour vaccin et mAbs

Potentiel neutralisation croisée RSV/hMPV
Des candidats mAbs (MPE8/ 25P13) ciblent le site antigénique III et cross-neutralisent le VRS et hMPV.



Vaccin hMPV pipeline

hMPV/PIV-3 mRNA

Safety and Immunogenicity of an mRNA-Based Human Metapneumovirus and Parainfluenza Virus Type 3 Combined Vaccine in Healthy Adults

Allison August,¹ Christine A. Shaw,¹ Heather Lee,¹ Conor Knightly,¹ Shiva Kalidindi,¹ Laurence Chu,² Brandon J. Essink,³ William Seger,⁴ Tal Zaks,^{1,a} Igor Smolenov,^{1,b} and Lori Panther¹

OFID 2022

Safety and Immunogenicity of an mRNA-Based hMPV/PIV3 Combination Vaccine in Seropositive Children

Sabine Schnyder Ghamloush¹, Brandon Essink², Bo Hu¹, Shiva Kalidindi¹, Louie Morsy¹, Chioma Egwuenu-Dumbuya¹, Archana Kapoor¹, Bethany Girard¹, Rakesh Dhar¹, Rebecca Lackey¹, Matthew D Snape³, Christine A Shaw¹

Pediatrics 2024

hMPV/VRS VLP

Astra, IVX-A12, Phase 3 en attente, > 60 ans

hMPV/VRS mRNA

Sanofi, Phase 3 en attente, > 60 ans

Pneumocoque

Vaccins contre le pneumocoque

- 2 types de vaccins disponibles jusqu'en 2024:
 - conjugué (VPC- 13, 13 valences) et polysaccharidique (VPP-23, 23 valences)

Schéma vaccinal de 2017

vaccin conjugué VPC-13 suivi de VPP-23
Et rappel de VPP-23 à 5 ans

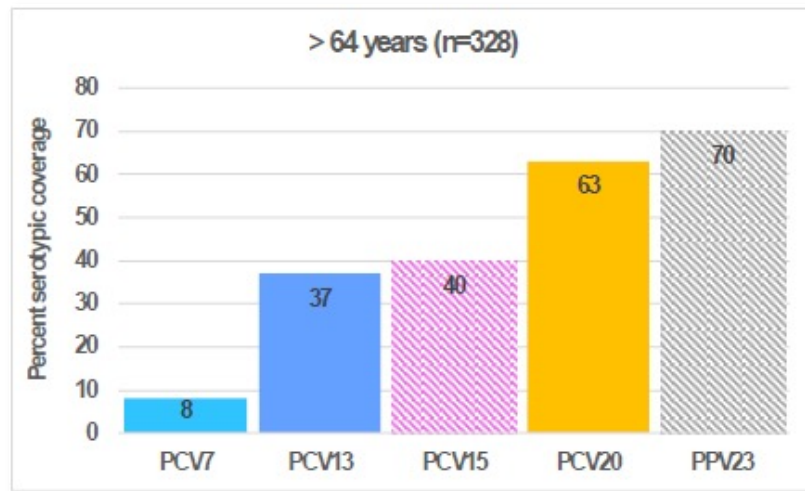
- Une couverture vaccinale très faible en 2020
 - Etude COVARISQ, France, SNDS, Couverture vaccinale évaluée sur délivrance vaccins
 - 7 millions d'adultes à risque infection à pneumocoque visés par les recommandations
 - 10 % de couverture vaccinale
 - 1 800 000 immunodéprimés : CV 19.2%,
 - 6 millions de pathologies chroniques : CV 9.2%
 - 86% avaient consulté un MG et 36% avaient été hospitalisés dans l'année précédente

2024 : nouveaux vaccins

- Arrivée de nouveaux vaccins conjugués avec de nouveaux sérotypes / PCV 13
 - PCV 15 (Vaxneuvance) : 2 sérotypes additionnels
 - PCV 20 (Prevenar 20) : 7 sérotypes additionnels

Sérotypes contenus dans les différents vaccins pneumococciques

	1	3	4	5	6A	6B	7 F	9V	14	18 C	19 A	19 F	23 F	22 F	33 F	8	10 A	11 A	12 F	15 B	2	9N	17 F	20
PCV13																								
PCV15																								
PCV20																								
PPSV23																								



Epidémiologie des IIP
> 64 ans en France en 2022

Rapport CNRP 2023

Enfants en France en 2020

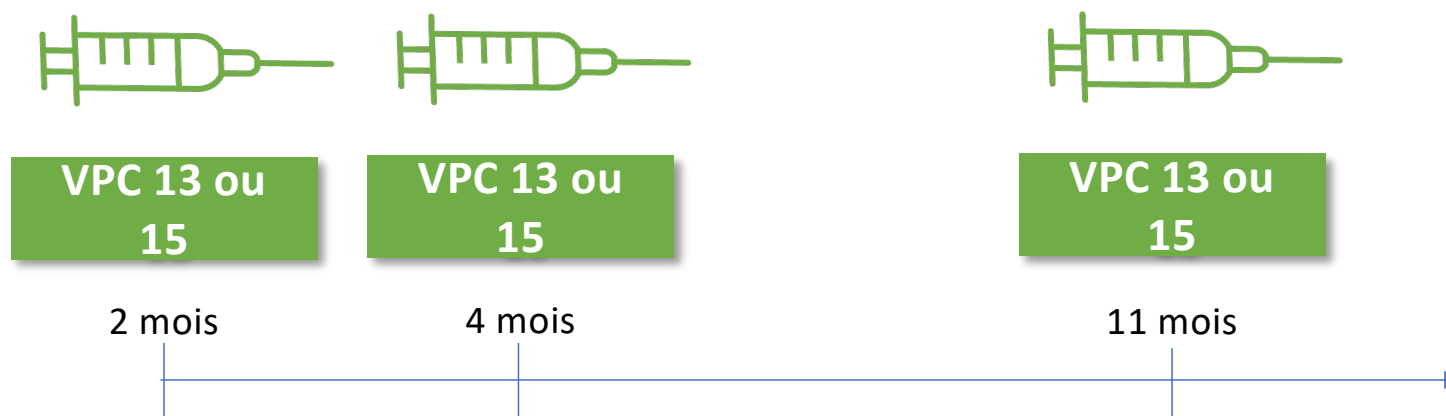
	22F	33F
Bactériemies	5.1%	1.71%
Méningites	0%	5.88%

Chez l'enfant

Avis HAS 27 juillet 2023

Intégration du
Vaxneuvance (PCV15)
calendrier vaccinal

Ensemble des
nourrissons



1. HAS – Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque – Rapport d'évaluation du 27 juillet 2023
2. [Le calendrier des vaccinations - Ministère du travail, de la santé et des solidarités \(sante.gouv.fr\)](https://sante.gouv.fr)

Chez l'adulte

Adultes > 18 ans , naïfs de vaccination pneumococcique



VPC 20

Patients à risque

Avis HAS juillet 2023¹

Adultes > 18 ans avec un historique de vaccination pneumococcique



VPC 13

OU



> 1 an



VPC 20

Patients à risque



VPC 13

ET



> 5 ans



VPC 20

**La HAS ne recommande plus
l'utilisation des vaccins
PCV 13 et PPV 23 chez l'adulte**

**Remplacer par une injection
unique de PREVENAR 20
(PCV 20)²**

Le manque de données d'efficacité disponibles pour documenter la protection à long terme conférée par un PCV 20 **ne permet pas d'établir la nécessité d'une revaccination**

1. HAS – Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque – Rapport d'évaluation du 27 juillet 2023

2. Le calendrier des vaccinations - Ministère du travail, de la santé et des solidarités (sante.gouv.fr)

Recommandations françaises vaccin pneumocoque : inclusion de l'âge



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

NOTE DE
CADRAGE

Élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes

Validée par le Collège le 10 octobre 2024

19/11/24

La CTV préconise l'élargissement de la vaccination antipneumococcique à **tous les 65+** avec une dose unique de PCV20

Pneumocoques : élargir la vaccination à tous les adultes de 65 ans et plus

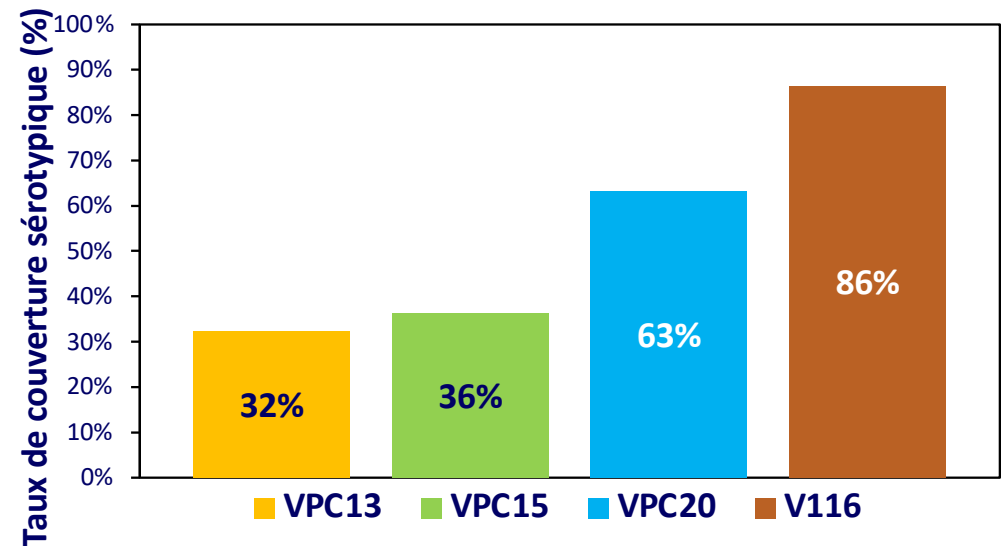
COMMUNIQUÉ DE PRESSE - Mis en ligne le 28 janv. 2025

V116 : vaccin conjugué à 21 valences

Sérotypes inclus dans les différents vaccins antipneumococciques

PCV13	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F																					
PCV15	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F											22F	33F									
PCV20	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	8	10A	11A	12F	15B	22F	33F														
PCV21	3		6A			7F	9N	19A				8	10A	11A	12F	15A	22F	33F	9N					17F	20A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B		
PPSV23	1	3	4	5	6B		7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	8	10A	11A	12F	15B	22F	33F	2	9N	17F	20										

Couverture sérotypique des différents vaccins pour les IIP (méningites et bactériémies) chez les adultes en 2022



Torres A et al. Expert Rev Anti Infect Ther . 2025 Jan
Cohen, et al. Immunisation contre les Pneumocoques : Quoi de neuf en 2023 ?

V116 : vaccin conjugué à 21 valences

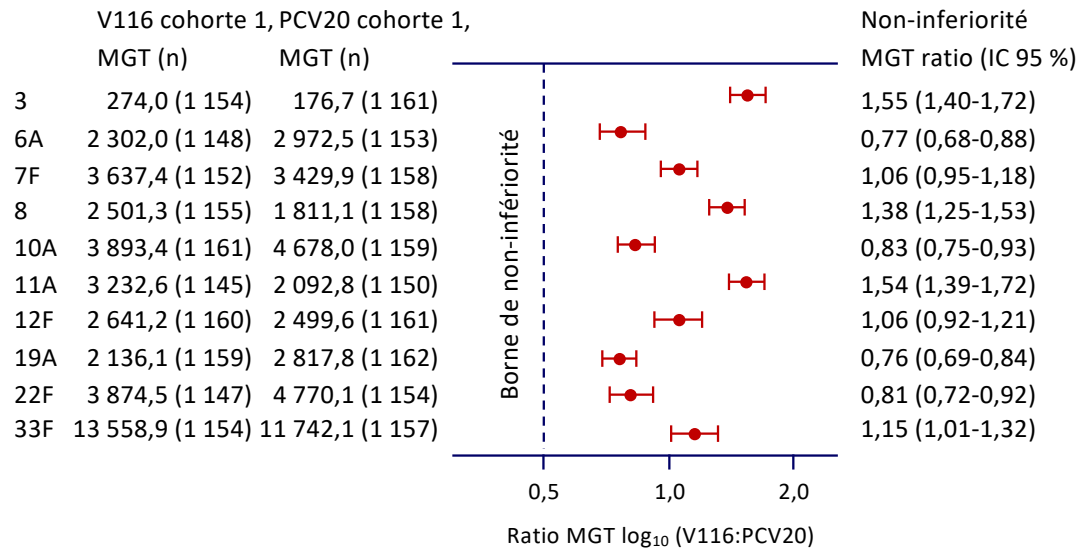
- Essai de phase 3 international, multicentrique, double aveugle
- Comparant l'immunogénicité (activité opsonisante (MGT et Titre x 4) et la tolérance du V116 vs PCV20
- 2 300 adultes > 50 ans (cohorte 1)
- 600 adultes 18-59 ans (cohorte 2)

Effets indésirables

	Cohorte 1 (≥ 50 ans)		Cohorte 2 (18-49 ans)	
	V116 (n = 1177)	PCV20 (n = 1175)	V116 (n = 200)	V116 (n = 100)
Tout effet indésirable	685 (58,2 %)	778 (66,2 %)	164 (82,0 %)	79 (79,0 %)
Tout effet indésirable relié au vaccin	609 (51,7 %)	715 (60,9 %)	159 (79,5 %)	78 (78,0 %)
Effets indésirables locaux attendus				
Douleur site injection	487 (41,4 %)	630 (53,6 %)	144 (72,0 %)	75 (75,0 %)
Gonflement site injection	464 (39,4 %)	607 (51,7 %)	143 (71,5 %)	74 (74,0 %)
Rougeur site injection	71 (6,0 %)	98 (8,3 %)	28 (14,0 %)	14 (14,0 %)
	64 (5,4 %)	74 (6,3 %)	31 (15,5 %)	13 (13,0 %)
Effets indésirables généraux attendus				
Fatigue	334 (28,4 %)	323 (27,5 %)	107 (53,5 %)	44 (44,0 %)
Maux de tête	237 (20,1 %)	230 (19,6 %)	81 (40,5 %)	34 (34,0 %)
Douleurs musculaires	135 (11,5 %)	152 (12,9 %)	59 (29,5 %)	24 (24,0 %)
Fièvre	70 (6,0 %)	79 (6,7 %)	33 (16,5 %)	14 (14,0 %)
	15 (1,3 %)	15 (1,3 %)	7 (3,5 %)	1 (1,0 %)
Tout effet indésirable sévère	19 (1,6 %)	24 (2,0 %)	1 (0,5 %)	3 (3,0 %)
Tout effet indésirable sévère relié au vaccin	0	0	0	0
Décès	4 (0,3 %)	2 (0,2 %)	0	0

V116 : vaccin conjugué à 21 valences

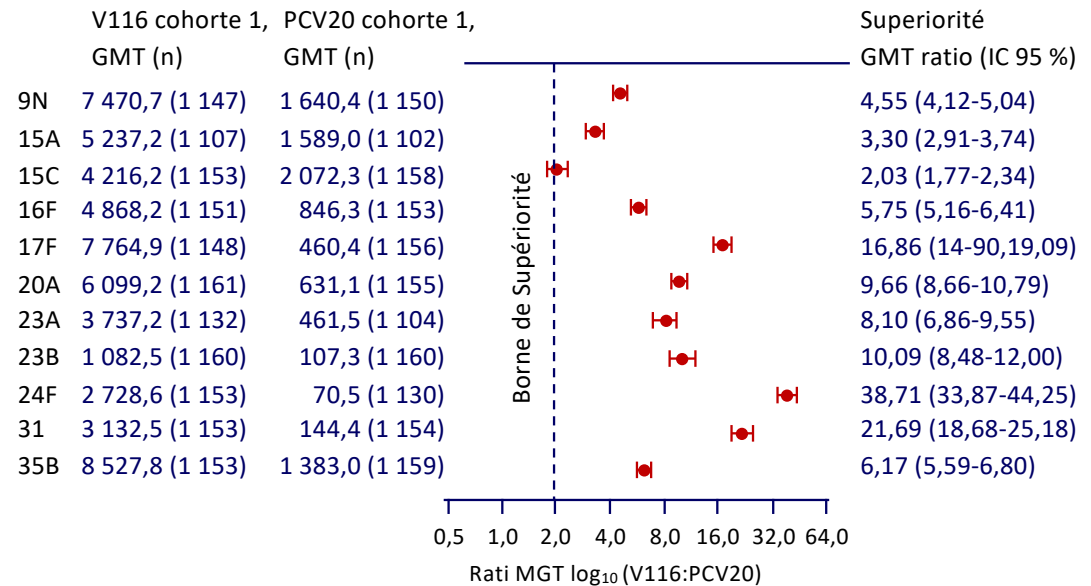
Serotypes communs



Moyenne géométrique des titres en Ac activité opsonisante
à J30 dans la cohorte 1 (adultes ≥ 50 ans)

Vaccin conjugué à 21 valences à destination de l'adulte
Immunogène et bien toléré
AMM Européenne en mars 2025
Place dans les recommandations ?

Serotypes uniques au V116



Vaccin pneumocoque Pipeline

Table 1. Clinical pneumococcal vaccines approved or in trial.

Vaccine	Manufacturer	Serotypes	Type	Clinical Status
PPSV23 (PNEUMOVAX®23)	Merck	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, and 33F	CPS alone	Approved
PPV23	Sinovac Biotech Ltd.	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, and 33F	CPS alone	Approved* *China Only
PCV10 SYNFLORIX	GSK	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F	CPS-protein conjugate	Approved* *EU Only
PCV7 (PREVNAR 7™)	Pfizer	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F	CPS-protein conjugate	Approved
PCV13 (PREVNAR 13™)	Pfizer	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F	CPS-protein conjugate	Approved
PCV20 (PREVNAR 20™)	Pfizer	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, and 33F	CPS-protein conjugate	Approved
V114 (VAXNEUVANCE™)	Merck	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F	CPS-protein conjugate	Approved
WEUPHORIA	WALVAX®	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F	CPS-protein conjugate	Approved
PNEUMOSIL	Serum Institute of India	1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F, and 23F	CPS-protein conjugate	Approved
V116 ¹²⁴	Merck	3, 6A, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, and 35B	CPS- protein conjugate	Phase 3
VAX-24 ⁵⁸	Vaxcyte	1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, and 33F	CPS-protein conjugate	Phase 3
AFX3772 ⁶⁰	GSK + Affinivax	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F, and 33F	MAPS™	Phase 3
CPS-EPA ^{IGTcc 63}	Omniose	8, 9V, and 14	Bioconjugate	Preclinical

	PCV Coverage, ^a %	
	<5 y	≥50 y
PCV		
PCV7	11.8	9.1
PCV10 (GSK)	11.8	9.4
PCV13	28.6	27.5
PCV15	43.7	39.4
PCV20	53.8	50.6
SP0202 (21-valent)	53.8	57.4
MAPS24	54.6	63.3
VAX24	54.6	63.3
PCV25 (Inventprise)	77.3	73.1
VAX31	79.8	90.9
Pneumosil (10-valent)	14.3	6.3
V116	... ^b	81.4

Conclusions – Pneumocoque

- Changements récents des recommandations avec PCV15 chez l'enfant et PCV20 chez l'adulte + inclusion de l'âge (65 ans)
- Impact sur la couverture vaccinale de l'adulte ?
- Nouveau vaccin avec couverture sérotypique différente orienté adultes: place dans les recommandations ?

MERCI DE VOTRE ATTENTION