

**NOTE DE
CADRAGE**

Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus

Recommandation vaccinale

Validée par le Collège le 21 décembre 2023

Date de la saisine : 4 mai 2023**Demandeur** : Direction générale de la santé**Service(s)** : SESPEV**Personne(s) chargée(s) du projet** : Roselyne Delaveyne, Iman Hamada, Diane Lastennet, Andrea Lasserre, Patricia Minaya-Flores

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

Le virus respiratoire syncytial humain (VRS) est responsable chez l'adulte d'infections respiratoires aiguës (IRA) qui peuvent entraîner des complications graves telles que l'exacerbation d'une maladie cardiopulmonaire sous-jacente, une pneumopathie nécessitant une assistance respiratoire, voire le décès. La direction générale de la santé a saisi la HAS le 04 mai 2023 afin de recueillir son avis sur la place du vaccin Abrysvo du laboratoire Pfizer dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez les personnes âgées de 65 ans et plus avec des facteurs de risque de complications graves en cas d'infection (Annexe 1).

La HAS, dans le cadre de l'élaboration de cette stratégie vaccinale, inclura dans son évaluation l'ensemble des vaccins autorisés pour prévenir les infections par le VRS chez l'adulte.

Par ailleurs, les vaccins autorisés pouvant être utilisés à partir de 60 ans, la HAS examinera si la vaccination dans la tranche d'âge 60-64 ans chez ceux ayant des facteurs de risque de complications graves en cas d'infection a un intérêt et chez les sujets âgés de 65 et plus, avec ou sans comorbidités.

1.2. Contexte

1.2.1. Le virus respiratoire syncytial

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN simple brin enveloppé appartenant à la famille des *Pneumoviridae*, du genre *Orthopneumovirus*. Ce virus ubiquitaire présente deux sous-groupes A et B ayant une variabilité antigénique mais responsable des mêmes maladies. L'homme est le seul hôte du VRS. Sa transmission interhumaine est soit directe par aérosolisation (salive, éternuements, toux) soit indirecte par contact (mains ou objets souillés). La pénétration du virus se fait par la muqueuse nasopharyngée ou conjonctivale.

1.2.2. Les infections respiratoires aiguës à VRS

Le VRS infecte les cellules des voies respiratoires supérieures et inférieures humaines. La symptomatologie chez l'adulte varie du simple rhume à la pneumopathie qui peut se compliquer d'une détresse respiratoire aiguë.

- Après une période d'incubation de 3 à 5 jours, les premiers signes cliniques liés à l'atteinte des voies respiratoires supérieures (congestion nasale, rhinorrhée, mal de gorge) peuvent être associés à des symptômes généraux non spécifiques d'intensité variable (asthénie, anorexie, fièvre).
- L'atteinte éventuelle des voies respiratoires inférieures se manifeste par une toux, des expectorations, une respiration sifflante et une dyspnée.
- Chez certaines personnes, l'infection par le VRS peut se compliquer d'une décompensation d'une comorbidité pré-existante (cf. paragraphe suivant sur les facteurs de risque de gravité).

Chez le sujet âgé, cette atteinte des voies respiratoires inférieures est fréquente : plusieurs études ont rapporté des signes radiologiques de pneumonie chez 30 % à 67 % des patients infectés par le VRS et hospitalisés, et une progression vers une détresse respiratoire aiguë chez 8 % à 16 % de ces patients¹.

L'infection naturelle ne confère pas d'immunité durable et les réinfections par le VRS peuvent se produire tout au long de la vie². Néanmoins, l'existence d'anticorps anti-VRS, liés à une infection antérieure, limite la gravité de la maladie, suggérant une protection partielle après l'infection primaire^{3,4}.

Facteurs de risque de gravité

Les facteurs de gravité sont liés à l'hôte et expliquent l'hétérogénéité de la symptomatologie liée à l'infection par le VRS ; ainsi, outre les personnes âgées, les personnes ayant des comorbidités telles que des maladies cardiaques (insuffisance cardiaque congestive), pulmonaires (BPCO, asthme), ou une immunodépression (cancer, greffe de cellules souches hématopoïétiques, greffe d'organe) ont un risque élevé de maladie grave liée au VRS (hospitalisation en soins intensifs, décès).

Diagnostic et traitement

Les tests biologiques sur prélèvements nasopharyngés ou expectorations permettent une confirmation diagnostique d'une infection à VRS (détection d'antigènes viraux par immunofluorescence ou par test

¹ Infection par le virus respiratoire syncytial chez les personnes âgées - ScienceDirect

² Respiratory Syncytial Virus (RSV) Update - PMC (nih.gov)

³ Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus - PubMed (nih.gov)

⁴ Immunopathology of RSV: An Updated Review - PMC (nih.gov)

de biologie moléculaire ELISA⁵ ou d'amplification génique RT-PCR⁶). Dans la pratique ces tests ne sont couramment utilisés que chez les patients hospitalisés.

La prise en charge est principalement symptomatique pour les manifestations cliniques bénignes (rhume, fièvre, toux) comme pour les formes graves (oxygénothérapie voire une assistance respiratoire).

1.2.3. Épidémiologie des infections à VRS chez l'adulte

Une revue de la littérature, non exhaustive et non systématique, montre une hétérogénéité des données disponibles au sujet du fardeau lié aux infections à VRS. Cela peut s'expliquer par les différents critères cliniques et diagnostiques utilisés, les fluctuations de l'activité virale d'une année à l'autre, ainsi que, en pratique, le fait que les tests diagnostiques du VRS ne sont pas systématiquement effectués chez les adultes ayant des symptômes respiratoires⁷.

1.2.3.1. En France

Données en médecine de ville

Les données du réseau Sentinelles sur la surveillance virologique des cas d'infections respiratoires aiguës (IRA) et de syndromes grippaux en médecine générale et pédiatrie libérale montrent :

- un taux d'incidence cumulée d'infections respiratoires aiguës liées au VRS⁸ chez les patients âgés de 65 ans et plus estimé à 342 cas/100 000 habitants en 2017-2018 (taux de détection de 7,4 %) et à 248 cas/100 000 en 2018-2019 (taux de détection de 7,2 %) ;
- un taux d'incidence des cas d'IRA chez les patients âgés de 65 ans et plus pour la saison 2021-2022 estimé à 3 766 cas/100 000 habitants⁹ ;
- la distribution des cas chez les patients tous âges confondus, pour la saison 2021-2022, était de : 28,6 % pour les virus grippaux ; 13,8 % pour le SARS-CoV-2 ; 8,3 % pour les rhinovirus ; 4,3 % pour le VRS ; et 4,1 % pour les métapneumovirus¹⁰.

Données hospitalières

Deux études multicentriques prospectives^{11,12} menées dans des hôpitaux français sur différentes saisons grippales, rapportent que chez les patients hospitalisés pour IRA / syndrome grippal, le VRS était détecté moins fréquemment que la grippe (3,9 à 9,8 fois moins). L'âge des malades était plus avancé pour le VRS que pour la grippe, et les deux tiers des patients infectés par le VRS avaient plus de 65 ans. Les pathologies cardio-respiratoires chroniques sous-jacentes et les complications intra-hospitalières étaient plus fréquentes chez les patients infectés par le VRS comparativement aux patients présentant une grippe.

La mortalité liée aux infections par le VRS a été évaluée dans une étude de cohorte observationnelle multicentrique rétrospective, menée sur l'ensemble des hôpitaux de l'AP- HP (14 services de médecine

⁵ Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

⁶ Reverse-Transcription-Polymerase Chain Reaction

⁷ Charge de morbidité du virus respiratoire syncytial chez les adultes âgés de 60 ans et plus dans les pays à revenu élevé : revue systématique de la littérature et méta-analyse - PMC (nih.gov)

⁸ Estimation de l'incidence des infections respiratoires dues au VRS chez les personnes de 65 ans et plus vues en consultation de médecine générale en France métropolitaine, Kizzy Deschamps, Thèse, 2020

⁹ Réseau Sentinelles – Bilan d'activité 2021 (janvier à décembre 2021)

¹⁰ Réseau Sentinelles – Bilan d'activité 2021 (janvier à décembre 2021)

¹¹ Descamp_2020_France.pdf

¹² Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France - PMC (nih.gov)

et 13 services de réanimation/soins intensifs)¹³. Au total, 1 168 patients d'âge médian de 75 ans (écart-type : 63-86 ans) ont été hospitalisés entre 2015 et 2019 pour une infection respiratoire documentée à VRS.

- La mortalité hospitalière était de 6,6 % (IC_{95%} : 5,2-8,2).
- Les facteurs de risque de mortalité étaient : l'âge, la présence d'une insuffisance respiratoire aiguë, un syndrome de détresse respiratoire aiguë ainsi qu'une neutropénie.
- Les comorbidités associées étaient une maladie cardiovasculaire (hypertension artérielle 46 %, insuffisance cardiaque 34 %), respiratoire (BPCO 29 %), diabète (22%), immunodépression (29%).
- Parmi les patients infectés par le VRS, 9 % avaient une co-infection par le virus grippe, 6 % par le rhinovirus et 6 % par le coronavirus.

Infections nosocomiales liées au VRS

Des cas d'infections nosocomiales ont été rapportés au sein de différents services hospitaliers français dont 14 cas de VRS parmi 129 cas d'hyperthermie dans un service de gériatrie de 503 patients dans le CHU de Saint Etienne¹⁴ au cours de la période hivernale 1995-1996 ; 3 cas de VRS parmi 95 cas de pneumonie d'origine nosocomiale dans l'unité de soins intensifs de l'Hôpital Bichat¹⁵ sur un total de 999 patients sur 2 ans (2014-2016), et 19 cas de VRS dans un service de gériatrie¹⁶ comprenant 598 lits d'hospitalisation sur une période de 20 jours en mars 2019. Cette dernière publication met en lumière un cluster important en milieu hospitalier dans une population très âgée (âge moyen : 89 ans [75-99]) avec une décompensation des problèmes médicaux sous-jacents dont deux sont décédés.

1.2.3.2. Dans le monde

Plusieurs méta-analyses^{17,18} ont évalué le fardeau du virus respiratoire syncytial chez les sujets âgés et/ou à risque. Ces études rapportent que le VRS causerait 4,66 % [IC_{95%} : 3,34 %-6,48 %] des infections respiratoires symptomatiques dans les études annuelles et 7,80 % [IC_{95%} : 5,77 %-10,45 %] dans les études saisonnières. La létalité liée au VRS était de 8,18 % [IC_{95%} : 5,54 %-11,94 %].

Ces études estiment que parmi les patients atteints d'IRA, le VRS a été retrouvé chez 1 % à 10 % des adultes et 2 % à 14 % chez les patients atteints de maladies chroniques ou ayant eu une transplantation d'organe.

Une conséquence non négligeable de l'hospitalisation par VRS chez les sujets âgés est la perte fonctionnelle aiguë constatée entre l'entrée et la sortie de l'hôpital. De plus, ce déclin fonctionnel semblerait se prolonger¹⁹.

¹³ Pronostic des patients adultes hospitalisés pour une infection respiratoire à Virus Respiratoire Syncytial : étude de cohorte observationnelle rétrospective multicentrique, Celante Héloïse, Thèse, 2021

¹⁴ Viral respiratory infections as cause of fever in hospitalized aged patients during a winter season, Sivier V et al., La Revue de médecine interne 2001; 22(12) Pages : 1180-1187

¹⁵ Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit : A single-center retrospective study, Paul Loubet, Journal of Clinical Virology 91 (2017) 52–57

¹⁶ Molecular investigation of a RSV outbreak in a geriatric hospital, Hababou Y. et al., BMC Geriatr 2021; 21(1) Pages : 120

¹⁷ [The burden of respiratory syncytial virus in adults: a systematic review and meta-analysis - PMC \(nih.gov\)](#)

¹⁸ [Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries - PMC \(nih.gov\)](#)

1.2.4. Vaccins existants et disponibles chez l'adulte

Plusieurs candidats vaccins à la prévention du virus respiratoire syncytial sont en cours de développement (présentation détaillée en Annexe 2), notamment :

- le vaccin Arexvy de GlaxoSmithkline Biologicals S.A. (GSK), qui a obtenu une AMM en Europe le 6 juin 2023 chez l'adulte à partir de l'âge de 60 ans ;
- le vaccin Abrysvo de Pfizer Inc., qui a obtenu l'approbation de la FDA (*Food and Drug Administration*, USA) chez l'adulte à partir de l'âge de 60 ans, et un avis favorable du CHMP le 20 juillet 2023²⁰ ;
- Le vaccin mRNA-1345 des laboratoires Moderna, qui a soumis début juillet 2023 à l'EMA une demande d'autorisation de mise sur le marché pour une indication chez l'adultes âgé de 60 ans et plus.

1.3. Enjeux

- **Enjeux de santé publique** : impact de la vaccination contre le VRS sur l'état de santé de la population cible en termes notamment d'hospitalisations et de décès liés au VRS ; sécurité et tolérance du(des) vaccin(s) utilisé(s), protection individuelle et collective par la vaccination contre le VRS ; réduction de la circulation virale et de la transmission du VRS.

- **Enjeux sociétaux et organisationnels** : impact de la vaccination contre le VRS sur le fardeau lié aux infections respiratoires, pour les patients (risque d'aggravation du déclin cognitif et de la dépendance), comme pour les professionnels de santé (charge de travail du personnel soignant libéral et hospitalier).

1.4. Cibles

La recommandation vaccinale à l'issue de ce travail s'adressera aux pouvoirs publics.

1.5. Objectifs

Les travaux conduits par la HAS viseront à évaluer la pertinence d'intégrer le(s) vaccin(s) autorisé(s) dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez les sujets âgés de 60 à 64 ans ayant des facteurs de risque de complications graves en cas d'infection, et chez les sujets de 65 ans et plus avec ou sans comorbidités.

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

1.6.1. État des lieux de la recherche documentaire préliminaire

Une première analyse de la littérature, non systématique et non exhaustive, a permis d'identifier les études majeures qui ont servi de fondement à la réflexion sur les questions d'évaluation à développer. Notamment :

- des études de cohorte européennes dont plusieurs françaises sur l'épidémiologie des infections liées au VRS chez l'adulte ;

²⁰ [Abrysvo: Pending EC decision | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

- des revues systématiques avec méta-analyses sur le fardeau en termes d'impact médical des infections par le VRS (n = 3), des études comparant le fardeau lié au VRS et à la grippe saisonnière (n=2), des études de cohortes internationales (n = 4) ;
- des modélisations médico-économiques de l'impact des infections par le VRS (n = 7) ;
- des publications sur les différents types de vaccins en cours de développement et les résultats des études d'efficacité disponibles (études de phase 2 et 3) ;
- des référentiels publiés par l'OMS sur les vaccins contre le VRS en 2020²¹ : Lignes directrices sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins contre le VRS,

1.6.2. Questions d'évaluation

Afin d'établir des recommandations sur la pertinence de la vaccination contre le VRS des adultes âgés de 60-64 ans ayant des facteurs de risque de complications graves en cas d'infection et chez les sujets âgés de 65 et plus, avec ou sans comorbidités, les questions d'évaluation ci-après (Tableau 1) feront l'objet d'une analyse des données disponibles dans la littérature.

Concernant le fardeau lié au VRS

- Le problème de santé publique est-il considéré comme suffisamment important en termes d'incidence, de morbi-mortalité et des hospitalisations liées au VRS dans la population cible, pour envisager la nécessité de mettre en place une stratégie vaccinale ?
- L'impact des infections par le VRS dans une catégorie de population adulte en termes de risque de morbi-mortalité justifie-t-il la mise en place d'un programme de vaccination dans cette population ?
- La charge médico-économique liée au VRS est-elle comparable, inférieure ou supérieure à la charge liée aux infections grippales chez l'adulte âgé ?

Concernant la population cible à vacciner

Parmi les personnes de 60 ans et plus, faut-il cibler les personnes :

- qui ont des facteurs de vulnérabilité (précarité, âge) ou des comorbidités (ex. : insuffisance cardiaque, déficit immunitaire) les exposant à un risque de formes graves en cas d'infection par le VRS ?
- en fonction de leur lieu de vie (contexte familial, vie en institution ou collectivité...) ?

Concernant l'évaluation des vaccins autorisés

- Quelles sont les données disponibles sur l'immunogénicité et la durée de protection des vaccins chez l'adulte ?
- Quels sont les éléments qui impactent sur cette immunogénicité : âge (ex. : grand âge), comorbidité (ex. : immunodépression acquise), schéma vaccinal combinant deux types de vaccins (vaccin sous-unitaire bivalent recombinant inactivé) ?
- Quelles sont les données des études d'efficacité disponibles chez l'adulte ?
- Y'a-t-il une nécessité d'une vaccination itérative ? Si oui, quel est son impact sur l'efficacité vaccinale ?

²¹ Lignes directrices sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins à virus respiratoire syncytial (WHO Technical report N)1024, Annexe-2)

- Quelles sont les données disponibles concernant la tolérance et la sécurité des vaccins contre le VRS chez l'adulte ? Des effets indésirables graves ont-ils été observés et quelle est leur importance en termes de fréquence ?
- Quelles sont les données disponibles relatives à la co-administration de vaccins contre le VRS avec d'autres vaccins tels que le vaccin anti-grippal, le vaccin contre la Covid-19 (en termes d'immunogénicité, d'efficacité, de tolérance) ?
- Cette stratégie de vaccination contre le VRS est-elle coût efficace ?

Tableau 1 : Format PICO de la question d'évaluation relative à l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance du(des) vaccin(s) anti-VRS

Population	1. Adultes entre 60 et 64 ans avec des comorbidités 2. Adultes âgés de 65 ans et plus
Intervention	Vaccination contre le VRS (selon les vaccins disponibles*)
Comparateur	Placebo ou absence de vaccination
Outcome vaccin	Immunogénicité : réponse immunitaire humorale et cellulaire à la suite de la vaccination, durée de la réponse immunitaire; interaction potentielle de la réponse immunitaire avec d'autres vaccins (grippe, Covid-19) Efficacité vaccinale : – contre les infections des voies respiratoires inférieures sévères (pneumonie), ou des complications liées aux infections VRS, nécessitant une consultation médicale ambulatoire ou un passage aux urgences ou une hospitalisation (conventionnelle ou en soins critiques) – contre les décès imputables à une pneumonie à VRS – contre les décès imputables à une décompensation d'une maladie chronique préexistante liée à l'infection par le VRS – sur la réduction de la transmission du VRS : impact sur l'incidence des cas de VRS – Persistance de l'efficacité vaccinale (durée de protection après une vaccination) Effets indésirables : événements indésirables graves dont les neuropathie inflammatoires (ex. : syndrome de Guillain-Barré) ; réactogénicité (grade ≥ 3)
Source	– Etudes de phase 1, 2 et 3 ; essais comparatifs contrôlés randomisés en double ou simple aveugle – Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études comparatives ou non – Modélisation médico-économiques disponibles de stratégies vaccinales
(*) : l'analyse des outcomes sera fait par vaccin	

En parallèle de ces questions d'évaluation, il sera réalisé :

- un état des lieux de la situation épidémiologique en France en collaboration avec Santé publique France, le réseau Sentinelles et le CNR ;
- un état des lieux des recommandations vaccinales contre le VRS à l'étranger ;
- un état des lieux des vaccins en cours de développement (Annexe 2) ;
- un état des lieux de l'impact de la couverture de vaccinale attendue sur l'efficacité du programme de vaccination (en se fondant sur le taux de couverture vaccinale dans la population cible des recommandations grippe, zona, pneumocoque, et Covid-19).

Par ailleurs, le cas échéant, concernant la mise en place sur le terrain de nouvelles recommandations, il sera également nécessaire de répondre aux questions suivantes :

- quels seraient les circuits de vaccination selon la population cible ?
- quelle articulation (en termes organisationnels, adhésion par les professionnels et acceptabilité par les usagers) avec la vaccination contre la grippe, la Covid-19 et éventuellement le pneumocoque et le zona, selon la population cible et la saisonnalité ?

Des questions spécifiques à la mise en œuvre d'un éventuel programme national de vaccination seront à discuter avant toute implémentation

- Quelles sont les attentes et indicateurs à définir en cas de mise en place d'un programme de vaccination du VRS chez les adultes, selon la population cible ?
- La balance coût/bénéfice (efficacité) est-elle en faveur de la vaccination ou de la non-vaccination de la population cible ?
- L'intervention est-elle facile à mettre en œuvre : qui va vacciner, dans quels lieux, via une campagne collective ou une incitation individuelle ? Quel serait l'impact de l'intervention sur l'équité en santé : des risques d'inéquité d'accès à la vaccination sont-ils à anticiper, et lesquels ?

2. Modalités de réalisation

- ☒ HAS
- ☐ Label
- ☐ Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Les recommandations vaccinales seront élaborées conformément à la procédure RECOVAC visant à réévaluer une stratégie vaccinale existante selon les étapes suivantes :

- ➔ Instruction du dossier : les services de la HAS effectuent la synthèse et l'analyse critique des données de la littérature disponibles à partir des questions d'évaluations identifiées et l'élaboration du projet de recommandation
- ➔ Examen du projet de recommandation par la CTV, puis par le collège de la HAS
- ➔ Validation au Collège de la HAS
- ➔ Publication sur le site internet de la HAS

2.1.1. Modalités de recherche et sélection bibliographique

Les bases de données bibliographiques automatisées suivantes seront interrogées depuis 2018 :

- ➔ Medline (*National Library of Medicine, États-Unis*);
- ➔ The Cochrane Library (*Wiley Interscience, États-Unis*) ;
- ➔ Embase ;
- ➔ Science Direct (Elsevier) ;
- ➔ HTA Database (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Les sites internet internationaux pertinents (OMS, NITAG, sociétés savantes...) seront explorés en complément des sources interrogées systématiquement.

2.1.2. Modalités d'extraction et d'analyse des données

La sélection des publications (recommandations, méta-analyses, revues systématiques, études randomisées, cohortes observationnelles) et la qualité méthodologique des publications retenues sera évaluée avec les grilles d'analyse suivantes : PRISMA pour les méta-analyses ; AGREE 2 pour les recommandations ; R-AMSTAR-2 pour les revues systématiques ; méthode d'analyse de la littérature Anaes²² et méthode ADAPT²³ pour les essais cliniques randomisés ou non ; grille de contrôle méthodologique du NICE pour les études d'efficacité en vie réelle. Le nombre des études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues (avec les motifs d'exclusions) seront rapportées.

2.2. Productions prévues

La production envisagée répondra au format d'une recommandation vaccinale.

3. Calendrier prévisionnel des productions

- Date de passage en commission : 25 juillet 2023
- Validation de la note de cadrage par le Collège : début septembre 2023
- Démarrage du travail d'élaboration de la recommandation vaccinale : mars 2024
- Examen de la recommandation vaccinale en CTV : juin 2024
- Date de validation de la recommandation vaccinale du collège : juillet 2024

²² Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Guide méthodologique. Paris: ANAES; 2000. https://www.has-sante.fr/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations

²³ Haute Autorité de Santé. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. https://www.has-sante.fr/jcms/c_531278/fr/methode-et-processus-d-adaptation-des-recommandations-pour-la-pratique-clinique-existantes

4. Stratégie prévisionnelle de mise en œuvre de la production

4.1. Mesures d'impact envisagées

Le cas échéant :

- Modification du calendrier vaccinal 2025
- Suivi du taux de couverture vaccinale
- Impact de la vaccination sur l'incidence des infections VRS et sur la prévention des complications (pneumonie, hospitalisations et décès)
- Suivi de la pharmacovigilance
- Mesure de l'acceptabilité des usagers

4.2. Plan d'actions

Une collaboration avec Santé publique France, le réseau Sentinelles et le Centre national de référence des infections virales respiratoires sera mise en place pour les données épidémiologiques sur les infections par le VRS.

5. Ressources prévisionnelles

5.1. Ressources humaines

En vue de l'élaboration de la recommandation vaccinale par la Commission Technique de Vaccinations, l'évaluation sera conduite et coordonnée au sein du Service évaluation en santé publique et d'évaluation de vaccins (SESPEV) par deux chefs de projet.

Un documentaliste ainsi qu'un assistant documentaliste seront associés à ce travail.

5.2. Dépenses de fonctionnement associées

Prestations externes, nombre de réunions du groupe de travail, frais de déplacement...

5.3. Communication et diffusion

Rapport de la recommandation vaccinale et décision du Collège de la HAS

Communiqué de presse

5.4. Traduction

Résumé en anglais

Annexe 1. Saisine de la DGS



MINISTÈRE
DE LA SANTÉ
ET DE LA PRÉVENTION

*Liberté
Égalité
Solidarité*

SOUS-DIRECTION SANTÉ DES POPULATIONS ET
PRÉVENTION DES MALADIES CHRONIQUES
BUREAU SANTÉ DES POPULATIONS ET POLITIQUE VACCINALE
Affaire suivie par : Julie Gouscailhou
Tél : 01 40 58 69 35
Mail : julie.gouscailhou@sante.gouv.fr

Nos réf : D-23-008866

PRESIDENCE
Courrier reçu le,

09 MAI 2023

Enrgt n° 165

Direction générale de
la santé

04 MAI 2023

Paris, le

Le Directeur général adjoint
de la santé

à

Monsieur Lionel COLLET
Président de la Haute
Autorité de santé

*McGoussier
pour intégration
au plan de service*
*F. Polon
D. M. Lopez
S. Kellay*
TE 09/05

Objet : Saisine relative à la vaccination contre les infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) des personnes âgées, ainsi que des femmes enceintes dans l'objectif de protéger les nourrissons des bronchiolites

Chaque année en France, près de 30 % des nourrissons seraient touchés par une bronchiolite et 2 à 3% de l'ensemble des enfants de moins de 1 an seraient hospitalisés pour une bronchiolite sévère. Suite à la levée des mesures de prévention de la Covid-19, la saison 2022-2023 s'est caractérisée par une épidémie particulièrement précoce et de très forte intensité. Cette épidémie a eu pour conséquence une tension exceptionnelle sur le système de soins pédiatriques ambulatoires et hospitaliers, aggravée par la circulation simultanée des virus de la grippe et du Sars-Cov2.

Plusieurs vaccins contre le VRS pourraient être disponibles prochainement dans des indications différentes. Parmi ceux-ci, le vaccin Abrysvo® de Pfizer pourrait obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2023. Ce vaccin, administré chez les femmes enceintes, permettrait de protéger le nourrisson à naître au cours de ses premiers mois de vie notamment dans la période hivernale. En outre, ce vaccin obtiendra une AMM pour l'immunisation des sujets âgés de plus de 65 ans qui sont également à risque de formes graves.

Ainsi, avec l'objectif d'intégrer ce nouveau vaccin dans la stratégie de prévention des infections par le VRS, si cela s'avère pertinent, pour la saison hivernale 2023-2024, je souhaite recueillir l'avis de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin Abrysvo® de Pfizer dans la stratégie de prévention des infections par le VRS.

Je souhaite que les travaux à mener soient lancés dès que vous disposerez des éléments nécessaires à votre analyse et qui sont prévus dans le cadre de la procédure de délivrance de l'AMM.

Mes services restent à votre disposition pour tout complément.

Amélie
Grégory EMERY

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP
Tél. 01 40 58 60 60 - www.solidarite-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères-perfor-
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dga-csmt@sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : <https://solidarite-sante.gouv.fr/fr/mission/mission-sociale-et-solidaire>

Annexe 2. Vaccins contre le VRS en cours de développement

Laboratoire (vaccin)	Typologie	États-Unis	Europe
Pfizer (Abrysvo)	Vaccin sous-unitaire bivalent recombinant qui contient des quantités égales d'antigènes de préfusion stabilisée (preF) des deux sous-groupes du VRS : VRS A et VRS B	Approbation de la FDA le 31 mai 2023 pour son utilisation chez les adultes âgés de 60 ans ou plus	20/07/2023 : avis favorable du CHMP Date de dépôt sur Sésame : 22/05/2023
Moderna (mRNA-1345)	Vaccin à ARN messenger comportant une seule séquence codant pour la glycoprotéine F de préfusion stabilisée	Désigné comme thérapie révolutionnaire* le 30 janvier 2023 Demande d'approbation prévue d'être déposée courant 2023 Indication pour une utilisation chez les adultes âgés de 60 ans ou plus	29/06/2023 : EMA en cours Date de dépôt sur Sésame : 6/07/2023
GSK (Arexvy)	Vaccin recombinant de la glycoprotéine F trimérique de préfusion de l'antigène spécifique du VRS, stabilisée dans la conformation de préfusion. La glycoprotéine est associée à l'adjuvant AS01E pour renforcer la réponse immunitaire	Approbation de la FDA le 3 mai 2023 pour son utilisation chez les adultes âgés de 60 ans ou plus	6/06/2023 : obtention AMM européenne (EMA) 10/07/2023 : autorisation de l'agence de réglementation des médicaments et des produits de santé en Grande Bretagne Date de dépôt sur Sésame : 13/07/2023
Bavarian Nordic A/S (MVA-BN-VRS)	Vaccin recombinant incorporant cinq antigènes du VRS pour stimuler une large réponse immunitaire contre les deux sous-types de VRS (A et B).	Désigné comme thérapie révolutionnaire* le 14 février 2023	28/06/2023 : statut PRIME [†] accordé par l'EMA 24/07/2023 : arrêt essai phase-3 pour manque d'efficacité
Novavax (Resvax)	Vaccin à nanoparticules recombinantes de la protéine de fusion F, avec adjuvant d'aluminium	Compte tenu du fait que l'essai de phase 3 n'a pas atteint ses critères d'évaluation principaux, la FDA et l'EMA ont recommandé de mener un essai clinique supplémentaire de phase 3 pour confirmer l'efficacité.	
Janssen-Cilag (Ad26.VRS.preF/protéine VRS préF)	Vaccin recombinant comprenant : • un adénovirus de sérotype 26 (Ad26) incompétent en matière de réplication contenant un transgène d'acide désoxyribonucléique (ADN) codant pour la protéine F stabilisée par conformation avant la fusion dérivée de la souche A2 du VRS ; • la protéine F recombinante, pré-fusion, stabilisée par	Nov.2020 : éligible à la présentation d'une demande d'AMM (CHMP de l'EMA) 30/11/2022 : dépôt sur Sésame 29/03/2023 : interruption du programme de développement du vaccin [†]	

conformation, dérivée de la souche A2 du VRS.

EMA : agence européenne des médicaments ; FDA : food and drug administration ; GSK : Glaxosmithkline

(*) : La désignation de traitement révolutionnaire par la FDA est conçue pour accélérer la mise au point et l'examen réglementaire de médicaments destinés à traiter une maladie grave

(†) : PRIME est un programme géré par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour renforcer le soutien au développement de médicaments qui ciblent un besoin médical non satisfait

(‡) : Quelques éléments pris en considération pour stopper le programme de développement : défis et incertitudes inhérents à la recherche et au développement de produits (y compris l'incertitude du succès clinique et de l'obtention des approbations réglementaires); incertitude quant au succès commercial; difficultés et retards de fabrication; concurrence (y compris les progrès technologiques) nouveaux produits et les brevets obtenus par les concurrents.

Références bibliographiques

1. Haber N. Infections à virus respiratoire syncytial du sujet âgé. *Méd Mal Infect* 2018;48(6):377-82.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.01.008>
2. Krilov LR, Roberts NJ, Respiratory Syncytial Virus (RSV) Update. *Viruses* 2022;14(10).
<http://dx.doi.org/10.3390/v14102110>
3. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140(6):543-6.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140200053026>
4. Bergeron HC, Tripp RA. Immunopathology of RSV: An updated review. *Viruses* 2021;13(12).
<http://dx.doi.org/10.3390/v13122478>
5. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza and other respiratory viruses* 2023;17(1):e13031.
<http://dx.doi.org/10.1111/irv.13031>
6. Deschamps K. Estimation de l'incidence des infections respiratoires dues au VRS chez les personnes de 65 ans et plus vues en consultation de médecine générale en France métropolitaine [thèse] Paris: Faculté de Médecine; 2020.
7. Réseau Sentinelles. Bilan d'activité 2021. Janvier à décembre 2021. Paris; 2022.
<https://www.sentiweb.fr/document/5740>
8. Descamps A, Loubet P, Lenzi N, Galtier F, Lainé F, Lesieur Z, *et al.* Complications intra-hospitalières et des évolution post-hospitalière des infections à virus respiratoire syncytial chez l'adulte. *Med Mal Infect* 2020;50:S12.
9. Loubet P, Lenzi N, Valette M, Foulongne V, Krivine A, Houhou N, *et al.* Clinical characteristics and outcome of respiratory syncytial virus infection among adults hospitalized with influenza-like illness in France. *Clin Microbiol and Infect* 2017;23(4):253-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.014>
10. Celante H. Pronostic des patients adultes hospitalisés pour une infection respiratoire à Virus Respiratoire Syncytial : étude de co-horte observationnelle rétrospective multicentrique [thèse] Paris: Université Paris Est Créteil Val de Marne Faculté de Médecine; 2021.
11. Sivier V, Odelin MF, Gonthier R, Pozzetto B. Place des viroses respiratoires dans les hyperthermies de sujets âgés hospitalisés au cours d'une saison hivernale. *Rev Med Interne* 2001;22(12):1180-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0248-8663\(01\)00489-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0248-8663(01)00489-1)
12. Loubet P, Voiriot G, Houhou-Fidouh N, Neuville M, Bouadma L, Lescure FX, *et al.* Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: A single-center retrospective study. *J Clin Virol* 2017;91:52-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.04.001>
13. Hababou Y, Taleb A, Recoing A, Moreau F, Simon I, Muller de Schongor F, *et al.* Molecular investigation of a RSV outbreak in a geriatric hospital. *BMC Geriatr* 2021;21(1):120.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12877-021-02064-6>
14. Tin Tin Htar M, Yerramalla MS, Moïsi JC, Swerdlow DL. The burden of respiratory syncytial virus in adults: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2020;148:e48.
<http://dx.doi.org/10.1017/s0950268820000400>
15. Nguyen-Van-Tam JS, O'Leary M, Martin ET, Heijnen E, Callendret B, Fleischhackl R, *et al.* Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev* 2022;31(166).
<http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0105-2022>
16. European Medicines Agency. Abrysvo. Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccine (bivalent, recombinant) [20/07/23]. Amsterdam: EMA; 2023.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-abrysvo_en.pdf
17. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on the quality, safety and efficacy of respiratory syncytial virus vaccines. Dans: WHO Expert Committee on

Biological Standardization. Geneva: WHO; 2020.
p. 99-199.

[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/respiratory-syncytial-virus-\(rsv\)-vaccines/annex_2_rsv_vaccines_trs_1024.pdf?sfvrsn=5d7aefa7_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/respiratory-syncytial-virus-(rsv)-vaccines/annex_2_rsv_vaccines_trs_1024.pdf?sfvrsn=5d7aefa7_3&download=true)