

pour comprendre que le basket, ce n'est plus pour toi?»

Cette nuit-là, rien ne s'est dit entre Pierre-Alain et moi au sujet de mon état physique. Ou plutôt, tout s'est dit sans parole... J'ai décidé, sur-le-champ, à deux heures du matin, en

voyant Pierre-Alain, que je ne ferais plus jamais de basket de ma vie...et m'y suis tenu.

Effet miroir...

Pas si rare dans notre métier, souvent plus discret, que nous nous entendions donner des recommandations d'hygiène de

vie, d'alimentation saine, mâchée tranquillement, de temps de détente suffisant, de sommeil régulier, etc. etc.

Ça ne vous est jamais arrivé? Si votre réponse est non, c'est que vous êtes peut-être dans le déni, si l'on en croit le récent

article d'Eberhard Wolff dans le *Bulletin des médecins suisses* du 19 avril dernier, intitulé, *Le Serment d'hypocrite*? Je vous invite à le lire.

ZOOM

Vaccins contre le RSV: nouveaux arrivants – après SARS-CoV-2 – sur la scène des vaccins

Comme bien résumé dans l'article de Barney S. Graham,¹ l'histoire vaccinale du RSV (virus respiratoire syncytial) remonte à de nombreuses années. Le virus fut découvert en 1956. D'emblée, des efforts ont été déployés pour proposer un vaccin efficace. Malheureusement, les études menées au milieu des années 1960 ont subi un gros coup de frein suite à une épidémie de RSV s'étant déclarée au cours de l'hiver 1966-67 dans le groupe de vaccinés d'âge le plus jeune (< 6 mois, sans primo-infection à RSV): parmi les 31 nourrissons vaccinés, 20 ont été infectés, 16 hospitalisés et 2 sont décédés. Cette aggravation de la maladie, suite à l'administration d'un vaccin contre le RSV, a conduit à l'exploration de multiples approches vaccinales (notamment, virus vivant, administration par vecteur viral, protéines sous-unitaires et nanoparticules). Collectivement, ces études ont suggéré que la structure protéique de F (glycoprotéine de fusion) pourrait être un facteur clé de l'antigénicité du RSV. Ainsi, l'identification de la structure de preF (pre-fusion F protein) a révélé un nouveau site de vulnérabilité à la neutralisation, pouvant être une cible pour le développement vaccinal. Par la suite, il a été démontré que preF est beaucoup plus immunogène (que postF) pour renforcer l'activité neutralisante contre le RSV, et plusieurs études ont démontré que preF est efficace lorsqu'elle est utilisée comme vaccin pendant la grossesse ou chez les adultes plus âgés. Ces concepts vaccinaux basés sur une connaissance fine de la structure virale, dans le cadre du RSV, ont servi au développement rapide des vaccins contre le Covid-19. Considérant ces derniers ainsi que les vaccins contre le RSV dont l'efficacité a aussi été démontrée, nous sommes entrés dans une ère de conception d'antigènes de précision basée sur l'ingénierie des protéines guidée par la structure, arme de choix en vue de combattre à l'avenir de nouveaux pathogènes émergents.

Première étude:² Méthode: étude de phase III en cours, internationale (17 pays), randomisée et contrôlée par placebo (1:1). Inclusion: patient-e-s > 60 ans, avec maladies chroniques, mais en état de santé jugé stable. Exclusion: tout état d'immunodéficience confirmée ou suspectée. Intervention: administration d'une dose unique du vaccin à base de protéine PreF + adjuvant AS01E, ou du placebo, avant la saison du RSV. Issue primaire: efficacité vaccinale contre une infection des voies respiratoires inférieures (VRI) liée au RSV, confirmée par RT-PCR, durant une seule saison virale. Le critère fixé pour atteindre l'objectif primaire

était une limite inférieure > 20% de l'intervalle de confiance relatif à l'estimation de l'efficacité. L'effet du vaccin pour prévenir les maladies sévères, de même que sa sécurité ont aussi été évalués.

Résultats: 24 966 participants ont reçu une injection (vaccin: 12467; placebo: 12499). Âge moyen 69,5 ans. Avec un suivi médian de 6,7 mois, l'efficacité du vaccin contre les infections des VRI était de 82,6% (7 cas dans le groupe vacciné vs 40 cas dans le groupe placebo). L'efficacité contre les atteintes sévères était de 94,1% (1 cas vs 17 cas). À noter que l'efficacité était élevée chez les sujets avec des pathologies

coexistantes (39% avec BPCO, asthme, insuffisance cardiaque chronique, diabète et/ou maladie hépatique ou rénale avancée). Le vaccin était plus réactogène que le placebo, avec des effets indésirables transitoires de gravité légère à modérée.

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

Résultats: 5782 sujets (âge médian: 71 ans) ont reçu une injection (2891 dans chaque groupe). Les participant-e-s ayant présenté une infection des VRI répondant aux définitions des groupes 1, 2 et 3, étaient au nombre de 6, 10 et 13 dans le groupe «vaccin», et 30, 40 et 43 dans le groupe «placebo». L'efficacité du vaccin est donc de respectivement 80,0, 75,0 et 69,8% pour les 3 groupes prédéfinis ($p < 0,001$). Après vaccination, les taux d'anticorps neutralisant contre le RSV ont augmenté d'un facteur 12,1 entre le début de l'étude et le jour 15. Les effets indésirables

étaient plus fréquents dans le groupe vacciné (effets locaux: 37,9 vs 8,4%; effets systémiques: 41,4 vs 16,4%), la plupart de gravité légère à modérée.

Discussion et interprétation:^{2,3} ces 2 études, soutenues respectivement par GSK² et Janssen,³ utilisent 2 stratégies vaccinales différentes – protéine PreF + adjuvant² versus vecteur de type Adénovirus 26³ sans adjuvant – qui sont toutes deux susceptibles d'induire une bonne efficacité dans de larges groupes de populations diverses. Parmi les limitations, on peut signaler la faible représentation des patient-e-s d'âge très élevé (8,2% > 80 ans,² respectivement 2,6% 85 ans³) cible privilégiée de ce type de vaccins. Reste à évaluer la durabilité de l'effet vaccinal dans ce groupe de patient-e-s et, notamment, l'effet d'un vaccin de type vecteur viral (Ad26) dont on sait qu'il suscite – en plus de la réponse humorale – une plus forte réponse cellulaire que les vaccins de type protéique, laquelle réponse semble faire défaut chez les patients plus âgés, source peut-être d'infections à RSV plus sévères.

Pr Pierre-Alexandre Bart

Avec la collaboration du groupe

MIAjour, Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

¹ Graham BS. The Journey to RSV Vaccines — Heralding an Era of Structure-Based Design. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):579-81. DOI: 10.1056/NEJMp2216358.

² Papi A, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):595-608. DOI: 10.1056/NEJMoa2209604.

³ Falsey AR, et al. Efficacy and safety of an Ad26.RSV.preF-RSV preF Protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):609-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2207566.