

Dans l'actualité - 6 octobre 2023

- [Les précédents textes](#)

vaccin RSVPreF (Abrysvo®) chez les femmes enceintes en prévention des infections par le VRS chez leur enfant après la naissance

Moins d'infections sévères et d'hospitalisations, mais de nombreuses inconnues

Chez les nourrissons, le virus respiratoire syncytial (VRS) est à l'origine de la plupart des bronchiolites et des pneumonies. En zone de climat tempéré, dans l'hémisphère nord, ces infections surviennent en général par épidémies entre les mois de novembre et mars (a)(1).

Les infections par le VRS sont rarement graves chez les enfants nés à terme et en bonne santé. Les principaux facteurs de risque de forme grave sont : un âge de 3 mois ou moins pendant l'épidémie d'infections par le VRS, une naissance prématurée avant la 35^e semaine d'aménorrhée, une affection respiratoire chronique ou une cardiopathie congénitale. Les formes graves des infections par le VRS peuvent justifier une hospitalisation, avec parfois des traitements invasifs tels qu'intubation et ventilation assistée, voire causer la mort (1à4) (lire [ici](#)).

Anticorps anti-VRS administrés aux nourrissons : moins d'infections symptomatiques sévères. Le *nirsévimab* (Beyfortus®) et le *palivizumab* (Synagis®) sont des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine de fusion (protéine F) du VRS. Cette protéine participe à la fusion du virus avec les cellules hôtes et à la pénétration du virus dans ces cellules. Dans l'Union européenne, ils sont autorisés dans la prévention des infections par le VRS chez les nourrissons. Chez ceux qui ont des facteurs de risque de forme grave d'infection par le VRS, le *nirsévimab* et le *palivizumab* semblent diminuer la fréquence des infections symptomatiques sévères liées au VRS et celle des hospitalisations qui en découlent. Les résultats d'un essai randomisé, en double aveugle, *nirsévimab* versus placebo vont dans le même sens chez des nourrissons nés à terme et en bonne santé. Le *nirsévimab* et le *palivizumab* exposent surtout à des : réactions d'hypersensibilité, dont de rares réactions anaphylactiques ; des réactions locales ; des fièvres ; des thrombopénies (1,5).

À lire ou relire dans l'Application Prescrire

- ["Nirsévimab \(Beyfortus®\) et prévention des infections par le VRS chez les nourrissons. En cas de risque de forme grave : plus pratique que le palivizumab" n° 479 p. 645-649.](#)

Un vaccin contenant la protéine F du VRS, sans adjuvant, destiné aux femmes enceintes. Mi-2023, le vaccin RSVPreF (Abrysvo®, de la firme Pfizer) a été autorisé dans l'Union européenne chez les femmes enceintes entre la 24^e et la 36^e semaine d'aménorrhée, pour prévenir les infections par le VRS chez leur enfant de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois (b)(6). RSV signifie respiratory syncytial virus, en anglais.

Le vaccin RSVPreF contient 60 microg de protéine F du VRS de sous-groupe A et 60 microg de protéine F de sous-groupe B. Les protéines F contenues dans le vaccin RSVPreF sont sous la forme qu'elles ont avant la

fusion du le virus avec les cellules hôtes (alias PreF pour "préfusion"). Ce vaccin ne contient pas d'adjuvant (4à6).

L'objectif de cette vaccination est d'induire une réponse immunitaire contre la protéine F du VRS chez les femmes enceintes, afin que les anticorps maternels passent dans le sang fœtal, à travers le placenta. Il s'agit d'une immunisation dite passive, par transfert d'anticorps d'un sujet immunisé à un autre qui ne l'est pas. Cette immunisation est polyclonale car les anticorps maternels sont dirigés contre différents antigènes de la protéine F. Avec le *palivizumab* et le *nirsévimab*, l'immunisation est "passive" aussi, mais par injection directe d'anticorps à un sujet non immunisé. Et elle est monoclonale, car ces anticorps sont dirigés contre un seul antigène de la protéine F, avec un risque plus grand de développement de résistances (6à9).

La vaccination des femmes enceintes par le vaccin *RSVPreF* diminue-t-elle le risque d'infection grave chez leur enfant après la naissance, et les risques qui y sont liés (hospitalisations, recours à la ventilation assistée, mortalité) ? L'efficacité de ce vaccin dépend-elle du délai entre la vaccination et la naissance de l'enfant ? La vaccination a-t-elle un intérêt quand l'enfant naît en dehors d'une épidémie d'infections par le VRS ? La vaccination des femmes enceintes est-elle plus efficace pour protéger les nourrissons que l'administration d'anticorps monoclonaux anti-VRS aux nourrissons après la naissance ? Quels sont les effets d'une vaccination au cours de la grossesse associée avec un anticorps monoclonal chez le nourrisson ? Quels sont les effets indésirables de ce vaccin chez les femmes enceintes et chez les enfants ?

Un essai randomisé qui n'a pas pris en compte certaines situations à risque de formes graves. Du fait d'un développement concomitant, le vaccin *RSVPreF* n'a pas été comparé au *nirsévimab*. L'évaluation clinique du vaccin repose surtout sur un essai randomisé, en double aveugle, versus placebo (4,5,10).

Cet essai a été réalisé dans 18 pays répartis sur les deux hémisphères. Il a inclus 7 392 femmes enceintes, entre juin 2020 et septembre 2022, qui ont reçu soit une injection intramusculaire unique de vaccin *RSVPreF*, soit une injection intramusculaire d'un placebo. Selon le protocole de l'essai, l'injection était prévue entre la 24^e et la 36^e semaine d'aménorrhée. Au moment de cette injection, la moitié des femmes enceintes étaient âgées de 29 ans ou plus, et étaient à 31 semaines d'aménorrhée ou plus. Certaines femmes enceintes n'ont pas été incluses dans l'essai, notamment celles qui avaient des antécédents ou des facteurs de risque de complications pendant la grossesse, tels qu'une grossesse multiple. Or, ces femmes sont à risque élevé d'accouchement prématuré, un des facteurs de risque de forme grave d'infection par le VRS chez les nourrissons (4).

Selon le protocole de l'essai, les nourrissons n'ont pas été inclus dans l'analyse si leur mère avait reçu le vaccin ou le placebo moins de 14 jours avant l'accouchement. Au total, 6 975 nourrissons ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Environ 95 % d'entre eux sont nés à terme, c'est-à-dire à 37 semaines d'aménorrhée ou plus. Les autres facteurs de risque de forme grave d'infections par le VRS ne sont pas précisés dans les documents recensés début octobre 2023 par notre recherche documentaire, notamment l'âge des nourrissons au moment de l'épidémie d'infections par le VRS (4,10).

Moins de formes sévères dans les 3 mois à 6 mois après la naissance. Selon le protocole de l'essai, la mortalité des nourrissons n'était pas un critère d'évaluation du vaccin *RSVPreF* (4).

Le critère principal d'évaluation a été le nombre d'infections symptomatiques sévères par le VRS, constatées par un professionnel de santé et confirmées par un test biologique. Après un suivi d'environ 9 mois pour près de la moitié des nourrissons, il y a eu : 6 infections

symptomatiques sévères par le VRS (0,2 %) dans le groupe vaccin versus 33 (0,9 %) dans le groupe placebo au cours des 3 premiers mois de vie, soit une diminution relative du risque d'environ 82 % (intervalle de confiance (IC) à 99,5 % : 41 % à 96 %) ; et 19 cas (0,5 %) versus 62 (1,8 %) dans les 6 premiers mois, soit une diminution relative du risque de 69 % (IC à environ 97,6 % : 44 % à 84 %). Ces différences sont statistiquement significatives selon le protocole de l'essai (4).

Selon une analyse de faible niveau de preuves car non prévue au protocole, dans les 6 premiers mois de vie, la diminution du risque d'infection symptomatique sévère par le VRS a paru plus grande quand le vaccin avait été administré entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée plutôt qu'entre la 24^e et la 27^e semaine d'aménorrhée (4,5).

Diminution des hospitalisations en lien avec une infection par le VRS dans les 6 premiers mois de vie, mais pas à un an. Des hospitalisations en lien avec une infection par le VRS ont été rapportées : chez 10 nourrissons (0,3 %) dans le groupe vaccin versus 31 (0,9 %) dans le groupe placebo dans les 3 premiers mois de vie, soit une diminution relative du risque d'hospitalisation liée au VRS d'environ 68 % (IC à environ 99,2 % : 16 % à 90 %) ; et chez 19 nourrissons (0,5 %) versus 44 (1,3 %) dans les 6 premiers mois, soit une diminution relative du risque de 57 % (IC à environ 99,2 % : 10 % à 81 %). Ces différences sont statistiquement significatives selon le protocole de l'essai (4).

Toutefois, quand on prend en compte la première année de vie, la diminution relative du risque d'hospitalisation en lien avec une infection par le VRS n'est pas statistiquement significative (4).

Pic d'anticorps chez la mère 14 jours après la vaccination. Un essai randomisé, versus placebo, ayant inclus 579 femmes enceintes, a évalué différentes doses et compositions du *vaccin RSVPreF* (notamment avec ou sans adjuvant) administré entre la 24^e semaine et la 36^e semaine d'aménorrhée (5).

Dans cet essai, la quantité d'anticorps neutralisants anti-VRS dans le sang maternel a augmenté progressivement au cours des 2 premières semaines après la vaccination, pour atteindre un pic au 14^e jour. Les femmes ayant reçu le vaccin identique à celui autorisé ont eu une quantité d'anticorps neutralisants 22 fois supérieure à celle des femmes ayant reçu le placebo. Cette quantité a ensuite diminué progressivement dans le sang maternel pour atteindre, 6 mois après la naissance, un niveau encore 5 fois supérieur à celui des femmes ayant reçu le placebo (5).

À la naissance, la quantité d'anticorps neutralisants présents dans le sang des nourrissons du groupe vaccin était 13 fois supérieure à celle des nourrissons du groupe placebo. Cette quantité a ensuite diminué pour atteindre, 6 mois après la naissance, un niveau 7 fois supérieur à celui des nourrissons du groupe placebo (5).

Quand la vaccination de la femme enceinte a eu lieu dans les 2 semaines avant l'accouchement, le transfert d'anticorps de la mère à l'enfant a paru moindre que dans le cas d'une vaccination plus précoce, la production d'anticorps maternels n'étant pas encore maximale (5).

Effets indésirables communs aux vaccins : douleurs au site d'injection, fatigues, maux de tête, douleurs musculaires. Les effets indésirables prévisibles du *vaccin RSVPreF* sont ceux communs aux vaccins : réactions locales au site d'injection ; réactions générales avec notamment des fièvres, frissons, fatigues, maux de tête, douleurs musculaires. Des maladies auto-immunes telles que des syndromes de Guillain-Barré sont aussi à rechercher, quelques cas ayant été observés avec certains vaccins (11).

Dans l'essai chez 7 392 femmes enceintes, dans les 7 jours suivant la vaccination, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 43 % des femmes dans le groupe vaccin versus 10 % dans le groupe placebo,

surtout des douleurs. Des réactions générales ont été rapportées chez 64 % des femmes du groupe vaccin versus 59 % dans le groupe placebo, notamment des : fatigues (46 % versus 44 %), maux de tête (31 % versus 28 %), douleurs musculaires (27 % versus 17 %). Ces réactions locales et générales ont été le plus souvent légères à modérées, d'une durée d'au moins 2 jours chez la moitié des femmes (4).

Éclampsies, accouchements prématurés, petits poids de naissance ?

Depuis la vaccination jusqu'à 6 mois après l'accouchement, des événements indésirables graves ont été rapportés chez 16 % des femmes du groupe vaccin versus 15 % dans le groupe placebo. Les événements graves survenus plus souvent dans le groupe vaccin ont été notamment des prééclampsies (1,8 % versus 1,4 %) et des souffrances fœtales (1,8 % versus 1,6 %). 4 événements indésirables graves dans le groupe vaccin versus 1 dans le groupe placebo ont été considérés comme en lien avec le vaccin selon les investigateurs de l'essai. Dans le groupe vaccin, il s'agissait de : un cas de douleurs graves des extrémités, une menace d'accouchement prématuré suivie finalement d'une naissance à terme, un lupus érythémateux systémique, une éclampsie survenue à 38 semaines d'aménorrhée et améliorée après traitement mais sans précision sur les conséquences pour l'enfant à naître. Une femme est morte d'une hémorragie du post-partum dans le groupe vaccin, sans lien avec le vaccin selon les investigateurs, versus aucune dans le groupe placebo (4).

Des accouchements prématurés ont été rapportés chez 5,7 % des femmes du groupe vaccin versus 4,7 % dans le groupe placebo. La plupart ont eu lieu après 34 semaines d'aménorrhée. Des données de l'essai d'immunogénicité chez 579 femmes vont dans le même sens, avec 5,3 % des nourrissons nés prématurément dans le groupe du vaccin identique à celui autorisé versus 2,6 % dans le groupe placebo. Du fait de cet éventuel risque d'accouchement prématuré, l'Agence étatsunienne du médicament (FDA) préconise de vacciner les femmes enceintes uniquement entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée (4,12).

Dans l'essai chez 7 392 femmes enceintes, un faible poids de naissance (c'est-à-dire inférieur ou égal à 2 500 g) a été rapporté chez 5,1 % des nouveau-nés du groupe vaccin versus 4,4 % dans le groupe placebo (4).

Mort d'un nourrisson prématuré : en lien avec le vaccin ? De la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans, des événements indésirables ont été rapportés chez 41 % des enfants du groupe vaccin, versus 39 % dans le groupe placebo, notamment des : affections liées à la grossesse et la période périnatale (17 % versus 16 %), détresses respiratoires (1,9 % versus 1,8 %), ictères néonataux (7,2 % versus 6,8 %) (4).

18 morts fœtales ont été rapportées : 10 (0,3 %) dans le groupe vaccin versus 8 (0,2 %) dans le groupe placebo. Aucune de ces morts fœtales n'a été considérée comme en lien avec le vaccin, selon les investigateurs de l'essai et la FDA (4).

Entre la naissance et l'âge de 2 ans, 17 enfants sont morts, 5 (0,1 %) dans le groupe vaccin versus 12 (0,3%) dans le groupe placebo. Selon les investigateurs, aucune mort n'a été considérée comme en lien avec le vaccin. Toutefois, dans le groupe vaccin, un des nourrissons est mort du fait de complications d'une grande prématurité (naissance à 27 semaines d'aménorrhée). Selon la FDA, un lien entre cette prématurité et le vaccin ne peut pas être exclu (4).

Éviter l'administration concomitante avec d'autres vaccins. Dans un essai randomisé chez des femmes non enceintes, l'administration concomitante du vaccin RSVPreF et du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire a diminué la réponse immunitaire contre la coqueluche par rapport à une administration séparée de ces vaccins. La réponse immunitaire contre le VRS, quant à elle, a été du même ordre

que les deux vaccins aient été administrés de façon concomitante ou séparée (4,6).

Par ailleurs, dans un essai randomisé chez des adultes âgés de 65 ans ou plus, le vaccin *RSVPreF* et un vaccin de la grippe saisonnière ont été administrés soit de façon concomitante, soit séparément. Il a été observé une diminution de la réponse immunitaire contre le VRS et contre le virus de la grippe quand l'administration était concomitante par rapport à l'administration séparée. Mais cette diminution n'a pas été considérée comme statistiquement significative selon le protocole de l'essai (6).

Les conséquences cliniques de ces observations ne sont pas connues, mais elles incitent à la prudence quand on envisage d'administrer plusieurs vaccins chez une femme enceinte (4). Le résumé des caractéristiques (RCP) préconise un intervalle minimum de 2 semaines entre l'administration du vaccin *RSVPreF* et celle du vaccin *diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire*. Malgré l'absence de précision, il semble prudent de respecter le même intervalle pour d'autres vaccins (6).

En l'absence de données disponibles, on ne sait pas si l'efficacité du vaccin *RSVPreF* est diminuée chez les femmes enceintes prenant un immunodépresseur (4).

Une solution à reconstituer, dans un flacon unidose. La solution vaccinale est à reconstituer en ajoutant le solvant, conditionné dans une seringue préremplie, dans le flacon de poudre. Après reconstitution, le flacon contient une dose vaccinale de 0,5 ml (6).

Une dose unique est à administrer par voie intramusculaire, dans la partie supérieure du bras.

Selon le RCP, le flacon non entamé est à conserver « *au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)* ». Il peut être conservé jusqu'à 5 jours à température ambiante, sans dépasser 30 °C. Après dilution, il est à administrer immédiatement « *ou dans les 4 heures qui suivent s'il est conservé à une température comprise entre 15 °C et 30 °C* » (6).

En pratique : une autre option pour prévenir les infections graves par le VRS, avec de nombreuses inconnues. Un essai randomisé chez environ 7 000 femmes enceintes en bonne santé a montré que le vaccin *RSVPreF* diminue le risque d'infection symptomatique sévère par le VRS et le risque d'hospitalisation liée à cette infection au cours des 6 premiers mois de vie de leur enfant, au prix surtout de réactions locales au site d'injection, et peut-être de prématurités. Une diminution du risque d'hospitalisation liée à une infection par le VRS au-delà des 6 premiers mois de vie n'est pas démontrée. Cet essai n'était pas conçu pour mettre en évidence un effet sur la mortalité de ces nourrissons. Les effets à plus long terme sont inconnus.

Début octobre 2023, les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer à quel moment la vaccination est optimale par rapport à la date prévue de l'accouchement et la période d'épidémie d'infections par le VRS. On ne sait pas non plus quelle est la place de ce vaccin par rapport à un anticorps monoclonal anti-VRS, ni l'intérêt ou non de les associer. Et surtout, on ne sait pas quel est l'intérêt de vacciner les femmes à risque de complications pendant la grossesse, celles-ci ayant été exclues de l'essai alors qu'elles sont les plus susceptibles de donner naissance à des enfants prématurés, donc à risque de forme grave d'infection par le VRS.

En pratique, selon les données d'évaluation clinique disponibles, dont certaines de faible niveau de preuves, et les données épidémiologiques des infections par le VRS en France, le vaccin *RSVPreF* semble avoir une balance bénéfices-risques favorable, surtout quand son administration a lieu entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée. Cependant, il est prudent de limiter cette vaccination aux femmes enceintes dont l'accouchement est prévu avant le début de la période épidémique des infections par le VRS ou au cours de cette période. Les parents sont à

informer des bénéfices, des risques et des inconnues sur ce vaccin, et sur les anticorps monoclonaux disponibles par ailleurs, pour leur permettre un choix éclairé entre d'une part l'injection de ce vaccin à la femme enceinte et d'autre part l'administration d'un anticorps monoclonal anti-VRS directement au nourrisson après la naissance. Le choix de la vaccination pendant la grossesse a peut-être l'avantage de limiter le risque de développement de résistances du VRS, alors que le choix d'attendre la naissance permet de mieux cibler la prévention en injectant les anticorps monoclonaux uniquement aux nourrissons ayant des facteurs de risque de forme grave d'infection par le VRS.

**Élaboré par la Rédaction
Prescrire 6 octobre 2023**

a- Dans ce texte, nous employons le terme nourrissons pour désigner l'ensemble des enfants âgés de moins de 2 ans, y compris les nouveau-nés âgés de moins de 28 jours.

b- Le vaccin RSVPreF a été autorisé aussi chez les adultes âgés de 60 ans ou plus, comme un autre vaccin proche, le vaccin RSVPreF3 (Arexvy®) (réf. 6,13). Nous analyserons le dossier d'évaluation de ces vaccins dans cette situation dans un autre texte.

Sources :

1- Prescrire Rédaction "[Nirxévimab \(Beyfortus®\) et prévention des infections par le VRS chez les nourrissons. En cas de risque de forme grave : plus pratique que le palivizumab](#)" Rev Prescrire 2023 ; **43** (479) : 645-649.

2- Piedimonte G et Anderson M "Respiratory syncytial virus infection" *BMJ Best Practice* 24 novembre 2022 : 66 pages.

3- Prescrire Rédaction "[Bronchiolite chez un nourrisson](#)" Premiers Choix Prescrire, actualisation juillet 2022 : 5 pages.

4- US FDA - CBER "STN 125768/0. BLA Clinical review memorandum" 21 août 2023 : 90 pages.

5- EMA - CHMP "Public assessment report for Abrysvo. EMEA/H/C/0060027/0000" 20 juillet 2023 : 151 pages.

6- Commission européenne "RCP-Abrysvo" 23 août 2023.

7- Prescrire Rédaction "[Anticorps monoclonaux : leur intérêt en pratique médicale](#)" Rev Prescrire 1984 ; **4** (40) : 14.

8- Ministère de la santé et des services sociaux du Québec "Immunologie de la vaccination. Fonctionnement du système immunitaire". Site www.mss.gouv.qc.ca consulté le 27 septembre 2023 : 6 pages.

9- Prescrire Rédaction "[Variant Omicron BQ.1.1 et antiviraux. Inactivité des anticorps monoclonaux, mais activité de l'association nirmatrelvir + ritonavir maintenue](#)" Rev Prescrire 2023 ; **43** (472) : 135 (version numérique complète : 2 pages).

10- Kampmann B et coll. "Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants" *N Eng J Med* 2023 ; **388** (16) : 1451-1464 + supplementary appendix : 39 pages + protocol : 434 pages. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>

11- Prescrire Rédaction "[Dans l'actualité. Vaccin covid-19 à ARN messager tozinaméran \(Comirnaty® des firmes Pfizer et BioNTech\) et personnes âgées : quelques données, beaucoup d'incertitudes](#)" 23 décembre 2020.

12- US FDA "Full prescribing information-Abrysvo" août 2023.

13- Commission européenne "RCP-Arexyv" 6 juin 2023.