

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 25 octobre 2024

Par M. VAILLANT Nolan

**LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS) : IMPACT SOCIÉTAL ET
ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN 2024**

Membres du jury :

Présidente : Madame le Professeur GOFFARD Anne, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur : Monsieur le Docteur REGUEME Alexandre, Assistant spécialiste des hôpitaux, CHU de Lille

Assesseurs : Madame le Docteur COULON Pauline, PH, CHU de Lille
Monsieur le Docteur ODDOUX Olivier, PH, CH de Béthune Beuvry

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services
FABRE

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87

Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

À ma Présidente de jury,

Madame le Professeur GOFFARD Anne

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et d'évaluer mon travail. Je vous remercie également des connaissances que vous m'avez transmises au cours des enseignements de virologie. Soyez assurée de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

À mes assesseurs,

Madame le Docteur COULON Pauline

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour toutes les compétences que tu m'as transmises. Merci pour ta bienveillance, ta gentillesse et pour le temps que tu as pris pour moi. Tu es une personne solaire, et ça change le quotidien d'avoir quelqu'un comme toi parmi ses collègues. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur ODDOUX Olivier

Je suis très touché par ta participation à ce jury de thèse. Ta présence me tenait particulièrement à cœur et me fait honneur. Merci de m'avoir transmis ta passion pour la microbiologie et d'avoir été présent pour moi dans ma vie personnelle. Tu es un modèle pour moi, de par tes qualités humaines et professionnelles. C'est toujours un plaisir de t'avoir au téléphone, que ce soit pour te communiquer des résultats de patients ou pour se raconter nos vies. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur REGUEME Alexandre

Merci d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail et de m'avoir fait confiance. J'ai beaucoup appris à tes côtés, que ce soit sur les bancs de la faculté pour les conférences, pendant mon semestre de virologie, ou encore pour ce travail de thèse. Merci pour ta disponibilité, ton accompagnement, et ta bonne humeur qui ont rendu tous ces moments agréables. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À ma famille,

À mon **grand-père**,

Je te dédie ce travail. Merci pour toutes les valeurs que tu m'as transmises, qui m'ont permis d'en arriver là. Tu es un modèle de détermination et de combativité. Merci pour tout l'amour que tu m'as donné, pour tous les moments passés ensemble. Je sais que de là-haut tu es fier de moi et que tu veilleras toujours sur moi. Je t'aime infiniment.

À ma **grand-mère**,

Merci d'être si prévenante et attentionnée. Nos moments de confidences et de rires sont précieux. Merci de nous avoir transmis les valeurs familiales qui m'ont permis d'être si bien entouré.

À ma **Maman**,

Merci d'avoir consacré ta vie à mon bien-être et à ma réussite. Merci d'avoir toujours cru en moi à chaque étape de mon parcours scolaire et personnel. Merci d'avoir toujours eu les bons mots pour m'apaiser. Merci de m'avoir permis d'avoir confiance en moi et en mes capacités. Tu es une personne exceptionnelle. Comme on aime se le dire si souvent, je t'aime plus que tout et pour la vie.

À mon **Papa**,

Merci d'avoir toujours été présent pour moi et de m'avoir permis d'avoir tout ce dont j'ai toujours eu besoin. Merci pour les valeurs que tu m'as transmises qui font de moi l'homme que je suis. Je sais que je te rends fier et c'est le principal pour moi.

À ma **Marraine**,

Merci de m'avoir accompagné dans mes débuts à l'école. Je me souviendrais toujours des moments où je te récitais mes leçons le soir. Merci de m'avoir toujours considéré comme ton fils et pour tout l'amour et l'affection que tu m'as donnés. Merci d'être autant présente pour moi, tu remplis parfaitement ton rôle de marraine.

À **Olivier**,

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci d'être toujours à l'écoute quand j'en ai besoin, et merci pour tes précieux conseils.

A Nathalie,

Merci d'être toujours présente pour moi et de me considérer comme ton fils.

À Romain, Gillian et Geoffrey,

Merci d'être les frères que je n'ai jamais eus. J'ai eu énormément de chance d'avoir grandi avec vous. Nos moments de chamailleries et nos heures passées ensemble seront à jamais gravés dans ma mémoire.

À Ingrid,

Merci d'être aussi dévouée et attentionnée. Tu as toujours suivi mon cursus et tu as grandement participé à ma réussite. Merci pour toutes les heures passées les samedis soir au cours de réunions de famille où on faisait mes DM de maths.

À Vinciane,

Ou encore à ma jumelle, comme j'ai l'habitude de t'appeler. Merci pour ton soutien à chaque étape de ma vie. On s'est vu grandir et évoluer. Je suis fier de nous.

À Stéphane, Elisabeth, Théo, Léa.

Merci de m'avoir apporté autant d'amour et de joie. Les moments passés ensemble sont inoubliables. Je serai toujours reconnaissant de ce que vous m'avez apporté.

À Link,

Merci pour l'amour que tu nous donnes. Merci d'avoir toujours été à mes côtés pour mes révisions, ou pour la rédaction de ce travail.

À tous mes tontons, tatas, cousins, petits cousins, filleuls,

Merci pour tout l'amour que vous m'apportez et qui me porte chaque jour de la vie. C'est aussi grâce à vous que j'en suis là.

À mes amis rencontrés pendant les années à la fac,

À **Amel,**

Merci de faire partie de ma vie et d'être aussi présente pour moi. Ton soutien pendant les années de pharma m'a été indispensable. J'ai beaucoup appris de toi, tu m'as fait grandement évoluer. Je suis fier de te compter parmi mes amis les plus fidèles.

À **Romane,**

À mon âme sœur amicale. Merci pour tout l'amour que tu me donnes, en étant à 7000 km de moi. Je souhaite à tout le monde d'avoir une amitié aussi fusionnelle que la nôtre. Merci d'être la belle personne que tu es et d'être présente quotidiennement dans ma vie. Nos moments en Martinique sont des souvenirs inoubliables. Je t'aime si fort.

À **Sirine,**

Merci pour ta bonne humeur et ton amitié qui ont embelli chaque jour à la faculté. Merci pour ta confiance et ton soutien. Tu as toujours cru en moi, et parfois plus que moi.

À **Amélie C.,**

Merci pour tous les moments passés ensemble. Merci pour ta bienveillance et pour l'amitié que l'on partage qui est si précieuse.

À **Camilla,**

Merci pour tous nos moments dans la capitale (Marseille bébé), et surtout pour mes réveils musicaux tout en douceur. Merci pour ta bienveillance et merci d'être si attentionnée. Merci énormément pour le temps consacré à la relecture de ce travail.

À **Charlotte,**

Difficile de résumer en quelques lignes ces 18 mois de stages passés ensemble qui nous ont liés si intensément. Merci d'avoir été la collègue que tu as été, ta présence a tellement rendu plus belles mes journées. Tu es une personne solaire et ta présence me donnait beaucoup de motivation. Merci d'avoir été si présente pendant ces années d'internat et pour tous nos rires, à base de fluorochromes (ou de fluorophores). Même si tu as peur que je parte de Lille, je serai toujours là pour toi.

À **Amélie L.,**

Merci pour tous les souvenirs que l'on a créés. Tu as rempli à merveille les rôles de co-interne, d'amie et aussi de chef. Merci de me faire sortir de ma zone de confort, j'ai beaucoup évolué à tes côtés. Merci de m'avoir supporté pendant ce semestre où je préparais ma thèse et pour tous les précieux conseils que tu m'as donnés. Tu comptes beaucoup pour moi et ça va me manquer de ne plus travailler avec toi.

À **Amine,**

Merci d'être toi. Je te l'ai dit à maintes reprises mais si tu n'existais pas, il aurait fallu t'inventer. Merci pour ta joie de vivre à toute épreuve. Tu sais égayer mes journées et me faire rire en toutes circonstances. C'était une chance de t'avoir comme co-interne et j'ai de la chance de te compter parmi mes amis. Ne change jamais.

À **Pauline,**

Merci pour ton empathie et ton sens de l'écoute. Les stages d'externat et d'internat passés ensemble étaient beaucoup plus agréables à tes côtés.

À **Anne-Claire,**

Merci pour ta bonne humeur et pour tes rires qui sont si communicatifs. Merci d'être si prévenante et d'être toujours présente quand j'en ai besoin. Ma vie à Lille ne serait pas la même sans toi, sans nos courses à pied et nos soirées improvisées.

À **Sophie,**

Merci d'être aussi attentionnée, disponible et à l'écoute. Tu as toujours les bons mots. Merci pour nos fous rires à Lille, au Mexique ou ailleurs. J'espère poursuivre la liste.

À **Alizé**,

Merci pour ton oreille attentive, tu as toujours été de bons conseils pour moi. J'adore nos soirées à se raconter nos vies, j'espère qu'elles seront encore nombreuses, que ce soit à Lille ou à Bordeaux.

À **Lucie**,

Merci d'avoir été d'un soutien inégalable au début de mon internat. Tu as toujours été très présente pour moi et je t'en serai toujours reconnaissant.

À **Julien et Doria**,

Merci pour les voyages et moments du quotidien passés ensemble. Nos moments sont précieux et inoubliables.

Merci à **Mehdi, Joan, Juliette, Clara, Marie-Amélie, Daphné, Denys, Ronny, Marc, Melinda, Emeline G, Emeline M, Chloé, Ramzi, Noémie, Emma, Grégoire, Thomas R., Thomas S., Corentin, Manon F., Wissal, Nicolas N., Guillaume, Luc, Max**. Mes années d'internat ont été marquées par nos rires, nos stages, nos plateaux repas partagés en garde, nos soirées. Ces souvenirs sont indélébiles dans ma mémoire.

Merci à tous les chefs rencontrés lors des différents stages, notamment **Marie, Magali, Julien, Belkacem, Anne-France, Mouna, Aurélie, Cyril**. J'ai beaucoup appris à vos côtés, aussi bien humainement que professionnellement. Je vous en remercie infiniment.

Merci à tous les secrétaires et techniciens avec lesquels j'ai travaillé et qui m'ont tant appris. Merci à l'ensemble des techniciens de Saint Philibert, à ceux de la bactério de Béthune, ainsi qu'à ceux de parasitologie, mycologie et virologie du CHU, pour tous les moments où vous m'avez formé et où nous avons ri ensemble. Une pensée particulière à **Cathy, Laurie, Alison, Emeric, Sabine, Élodie, Jade, Rachid, Agathe, Anaïs, Julie, Fernand, Camille, Julia, Angèle, Marie-Jo, Lucas**. Travailler avec vous était un immense bonheur.

Et enfin, à **Sélim**,

Je remercie le destin de t'avoir mis sur mon chemin. Merci de rendre mon quotidien meilleur et mes journées plus belles. Je te suis reconnaissant de notre petite infinité.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	11
SOMMAIRE	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
INDEX DES FIGURES	21
INDEX DES TABLEAUX	22
INTRODUCTION	23
I. GÉNÉRALITÉS SUR LE VRS	24
A. Découverte et historique	24
B. Taxonomie et classification	25
C. Génome	26
D. Structure	28
E. Protéines	29
1. Protéine G	30
2. Protéine F	33
F. Réplication du VRS	37
G. Physiopathologie	39
H. Diagnostic virologique	40
1. Intérêt	40
2. Type de prélèvement	40
3. Culture cellulaire	41
4. Détection des antigènes viraux par immunofluorescence	41
5. Les tests rapides d'orientation diagnostique	42
6. La sérologie	43
7. La biologie moléculaire	43
II. IMPACT DU VRS EN SANTÉ PUBLIQUE	45
A. Chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant	45
1. Epidémiologie	45
2. Clinique	49
3. Coûts et impact	51
B. Chez l'adulte atteint de pathologies chroniques	53
C. Chez l'immunodéprimé	53
D. Chez la personne âgée	55

1. Épidémiologie.....	55
2. Coûts et impact	56
III. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU VRS.....	58
A. Traitement symptomatique.....	58
B. Traitement curatif	60
1. Ribavirine	60
2. Molécules en développement	61
a) Rilematovir (JNJ-53718678)	61
b) Sisunatovir (RV521).....	62
c) Zelicapavir (EDP-938).....	63
d) Ziresovir (AK0529)	63
e) Lumicitabine (ALS-008176)	64
f) Synthèse	65
C. Prévention	66
1. Mesures d'hygiène	66
2. Immunoprophylaxie passive par anticorps monoclonaux	67
a) Palivizumab.....	67
b) Motavizumab.....	68
c) Suptavumab.....	69
d) Nirsevimab	69
e) Clesrovimab	74
3. Vaccination.....	76
a) Historique de la vaccination contre le VRS.....	76
b) Chez la personne âgée.....	77
i. Recommandations.....	78
ii. Arexvy®	79
iii. Abrysvo®	80
iv. mResvia®	81
v. Ad26.RSV.preF-RSV preF	82
vi. MVA-BN-RSV	83
c) Chez la femme enceinte	84
4. Immunisation du nouveau-né : vaccination ou anticorps monoclonal ?	88
IV. CONCLUSION	90
BIBLIOGRAPHIE	92

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché
ARN : acide ribonucléique
ARNm : ARN messenger
ASMR : amélioration du service médical rendu
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
CCA : chimpanzee coryza agent
CDC : centres américains de contrôle et de prévention des maladies
CNR : Centre National de Référence
CV : charge virale
DGS : Direction Générale de la Santé
ECT : électron cryotomographie
EI : évènements indésirables
EUA : Etats-Unis d'Amérique
FDA : Food and Drug Administration
GAG : glycosaminoglycane
GE : gene end
GS : gene start
HAS : Haute Autorité de Santé
HR : heptad repeat
IB : corps d'inclusion
IgG : immunoglobuline de type G
IVRI : infection des voies respiratoires inférieures
JCVI : Joint Committee on Vaccination and Immunisation
MTase : méthyltransférase
ORF : Open Reading Frame
PCR : polymerase chain reaction
PRNTase: polyribonucleotidyltransferase
RdRp : ARN polymérase ARN dépendant
RNP : ribonucléoprotéine
RT-PCR : reverse transcription - polymerase chain reaction
SA : semaines d'aménorrhée
SMR : service médical rendu
SPF : Santé Publique France

TROD : test rapide d'orientation diagnostique

VRS : virus respiratoire syncytial

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Mise en évidence de l'effet cytopathogène du VRS par Robert M. Chanock en 1957 (3).	24
Figure 2. Arbre phylogénétique de l'ordre des Mononegavirales et des Jingchuvirales (5).	25
Figure 3. Schéma de la séquence du génome du VRS. D'après Lay et al. (10).	27
Figure 4. Photographies de virions du VRS obtenues grâce à une technique d'électron cryotomographie (ECT). D'après Ke et al. (11).	28
Figure 5. Représentation schématisée des morphologies du VRS. D'après Ke et al. (11).	29
Figure 6. Schéma de la structure du VRS. D'après Lay et al. (10).	30
Figure 7. Structure de la protéine G du VRS. D'après Battles et al. (20).	31
Figure 8. Maturation de la protéine F. D'après Battles et al. (20).	34
Figure 9. Schéma de l'interaction des domaines HRA et HRB. D'après McLellan et al. (33).	35
Figure 10. Représentation des sites antigéniques de la protéine F du VRS au sein des conformations pré-fusion et post-fusion. D'après Flynn et al. (40).	36
Figure 11. Cycle de réplication virale du VRS. D'après Battles et al. (20).	38
Figure 12. Photomicrographies de coupes histologiques pulmonaires colorées à l'hémaroxyline et à l'éosine. D'après Tan et al. (47).	39
Figure 13. Culture cellulaire de VRS. D'après Ashrafuzzaman et al. (48).	41
Figure 14. Immunofluorescence indirecte du VRS au sein de cellules épithéliales infectées. D'après Sarmiento et al. (49).	42
Figure 15. Graphique représentant le nombre de passages aux urgences et d'hospitalisations suite aux passages aux urgences pour bronchiolite en France métropolitaine chez les enfants de moins de 2 ans, au cours des périodes épidémiques de 2018 à 2023. D'après Santé Publique France (58).	48

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I. Récapitulatif de diverses molécules curatives contre le VRS en cours d'étude.....	65
Tableau II. Efficacité du nirsevimab dans la littérature.	72
Tableau III. Principaux vaccins étudiés chez le sujet âgé.	77
Tableau IV. Avantages et inconvénients des deux stratégies préventives chez le nouveau-né.	88

INTRODUCTION

Le virus respiratoire syncytial (VRS), appartenant à la famille des *Pneumoviridae*, représente l'une des principales étiologies virales à l'origine d'infections des voies respiratoires inférieures, telles que la bronchiolite et la pneumonie, avec des implications significatives en termes de morbidité et de mortalité.

Ce pathogène représente une préoccupation majeure de santé publique, particulièrement chez les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes âgées et les immunodéprimés. Sa saisonnalité automno-hivernale est responsable d'un nombre conséquent de passages aux urgences et d'hospitalisations. L'impact du VRS va au-delà des conséquences médicales, affectant également les systèmes de santé en termes de coûts et de ressources.

Du fait de l'ampleur de son impact sur la santé mondiale, la compréhension approfondie des mécanismes pathogènes, des stratégies de prévention et des options thérapeutiques pour le VRS demeure un domaine de recherche critique.

L'étude des mécanismes physiopathologiques de ce virus constitue un élément indispensable pour appréhender les développements thérapeutiques recherchés pour lutter contre ce pathogène.

En analysant les avancées dans les traitements antiviraux, l'exploration des vaccins potentiels, et l'émergence d'approches thérapeutiques novatrices, ce travail bibliographique vise à offrir un aperçu critique des stratégies récentes et en cours de développement pour lutter contre les épidémies liées au VRS. En mettant en lumière les progrès récents, cette thèse aspire à orienter la pratique clinique en offrant des perspectives actualisées sur la gestion et la prévention du VRS.

I. GÉNÉRALITÉS SUR LE VRS

A. Découverte et historique

D'après certaines études, le VRS bovin et le VRS humain seraient dérivés d'un ancêtre commun (1). Elles suggèrent que le VRS humain aurait émergé il y a environ 550 ans, résultant d'une transmission inter-espèces du VRS bovin vers l'homme.

En 1956, Morris et al. (2) isolent un virus d'un chimpanzé présentant des symptômes respiratoires, ils le nomment CCA (Chimpanzee Coryza Agent). Après avoir cultivé ce nouvel agent, ils ont exposé d'autres chimpanzés aux produits de la culture cellulaire, provoquant chez eux des symptômes similaires et la production d'anticorps dirigés contre le CCA.

En 1957, ce même virus est identifié par Robert M. Chanock (3) chez des enfants atteints d'infections respiratoires basses (4). L'agent isolé dans cette étude se caractérise par l'apparition d'un effet cytopathogène syncytial dans les cultures de cellules KB (lignée cellulaire dérivée de cellules cancéreuses humaines), conduisant à son appellation de "virus respiratoire syncytial". Cet effet se décrit par la formation de *syncytia*, de larges cellules polynucléées produites par la fusion de cellules infectées.

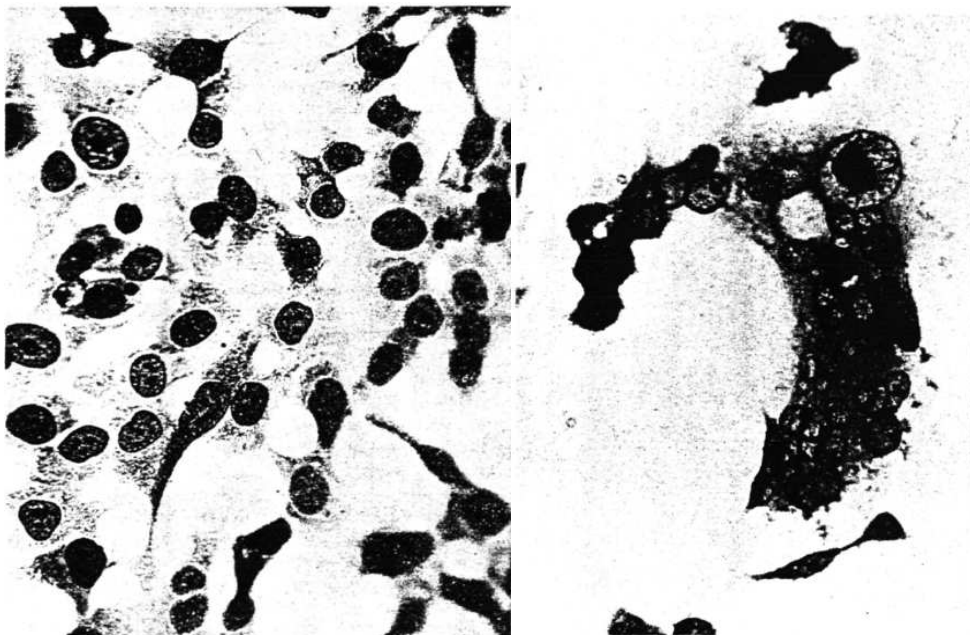


Figure 1. Mise en évidence de l'effet cytopathogène du VRS par Robert M. Chanock en 1957, au May-Grunewald-Giemsa, et au grossissement x360 (3). L'effet cytopathogène est visible sur les cellules KB en contact avec le virus (à droite) en comparaison aux cellules KB normales (à gauche).

B. Taxonomie et classification

Le VRS appartient à l'ordre des *Mononegavirales* qui est un ordre regroupant des virus partageant des caractéristiques structurales et moléculaires communes : ce sont tous des virus enveloppés à ARN simple brin, non segmentés et de polarité négative.

Les virus inclus dans cet ordre appartiennent à onze familles différentes, et peuvent être représentées selon un arbre phylogénétique (figure 2).

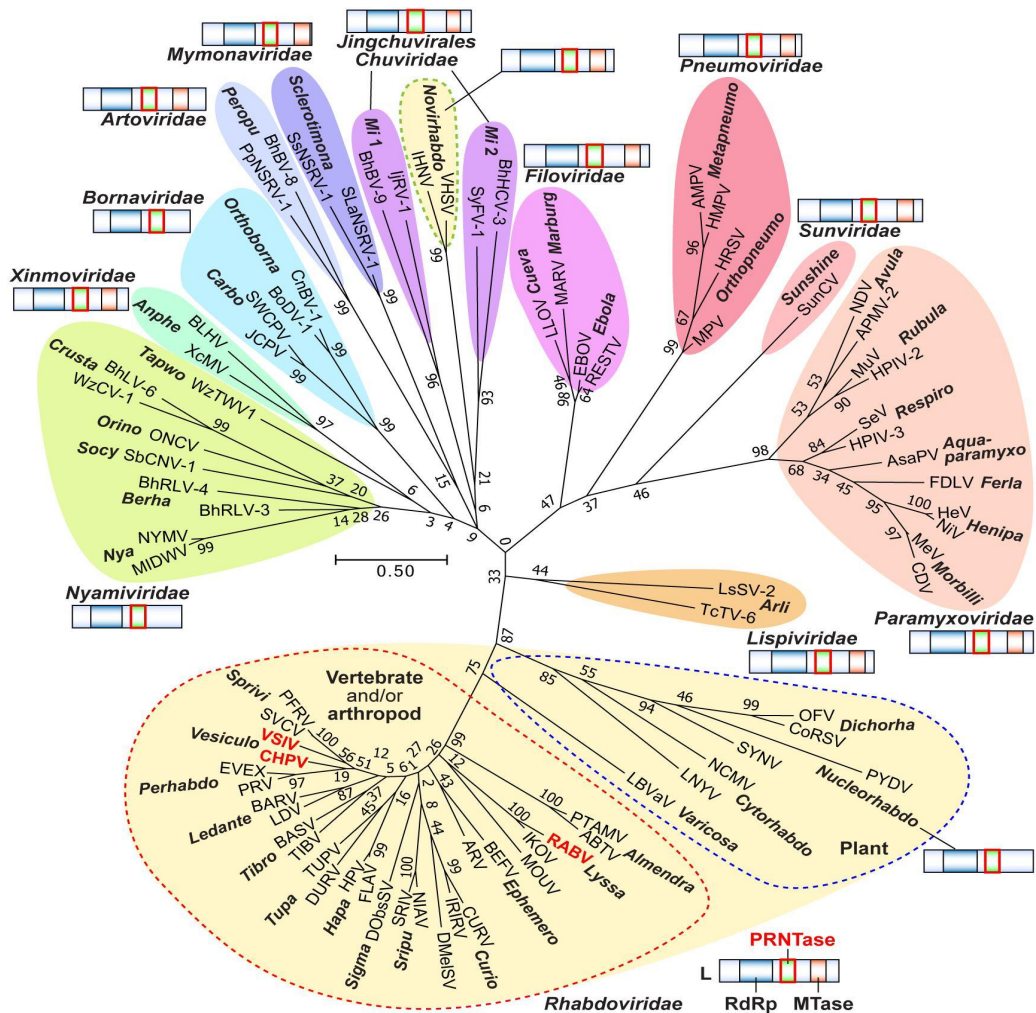


Figure 2. Arbre phylogénétique de l'ordre des *Mononegavirales* et des *Jingchuvirales* (5).

Avant 2016, les pneumovirus faisaient partie de la famille des *Paramyxoviridae* et de la sous-famille des *Pneumoviridae*. Depuis 2016, la sous-famille a été élevée au statut de famille : le VRS appartient donc à la famille des *Pneumoviridae* et du genre *Orthopneumovirus* du fait d'une organisation génomique différente, de l'attachement via la protéine G chez les pneumovirus versus les protéines à activité hémagglutinine H ou HN chez les *Paramyxoviridae* et de l'absence d'un multiple de 6 pour toute délétion ou insertion au sein du génome des pneumovirus, caractéristique des *Paramyxoviridae* (5–7) .

C. Génome

Le VRS est un virus enveloppé à ARN simple brin, non segmenté, de polarité négative (3' - 5'). Son génome, d'une taille de 15,2 kb est composé de 10 gènes codant pour 11 protéines. De l'extrémité 3' à 5', la séquence génétique (schématisée en figure 3) est composée des gènes suivants :

- NS1 et NS2 : codent respectivement pour les protéines non structurales NS1 et NS2 ;
- N : code pour la nucléoprotéine ;
- P : code pour la phosphoprotéine ;
- M : code pour la protéine de matrice ;
- SH : code pour une petite protéine hydrophobe ;
- G : code pour la glycoprotéine G ;
- F : code pour la glycoprotéine de fusion ;
- M2 : code pour deux protéines : M2-1 et M2-2 ;
- L : code pour la protéine *large*.

En partie 3', le génome débute par une région non codante promotrice ou *leader* (*Le*), en amont du gène NS1, qui permet la fixation de la polymérase pour débiter la transcription de l'ARN en ARNm monocistronique coiffé et polyadénylé ainsi que la réplication du génome en antigénome (5'-3') (8).

Au niveau 5', en aval du gène codant pour la protéine L, une séquence extragénique terminale non codante appelée *trailer* (*Tr*) est importante, elle aussi, pour le démarrage de la synthèse d'ARN du fait de sa complémentarité de base avec l'extrémité 3' de l'antigénome. De plus, cette séquence possède une région qui inhibe la formation des granules de stress dans la cellule hôte, lui conférant une résistance aux réponses de l'organisme (9).

La transcription des différents ORF (Open Reading Frame), ou cadres de lecture, est séquentielle. Les cadres de lecture des gènes viraux sont séparés par des signaux de début de gène, *gene start* ou GS, et de fin de gène, *gene end* ou GE. L'ARN polymérase débute la transcription du premier cadre de lecture au niveau du GS puis termine au niveau du GE en polyadénylant l'ARNm. La polymérase peut ensuite initier la transcription du second cadre de lecture ou alors s'arrêter, et ce à chaque ORF. Ainsi, la transcription a pour but la production d'ARNm monocistroniques coiffés et méthylés en 5' et polyadénylés à leur extrémité 3'. La traduction de l'ARNm viral est réalisée avec des composants de l'hôte pour la synthèse des protéines.

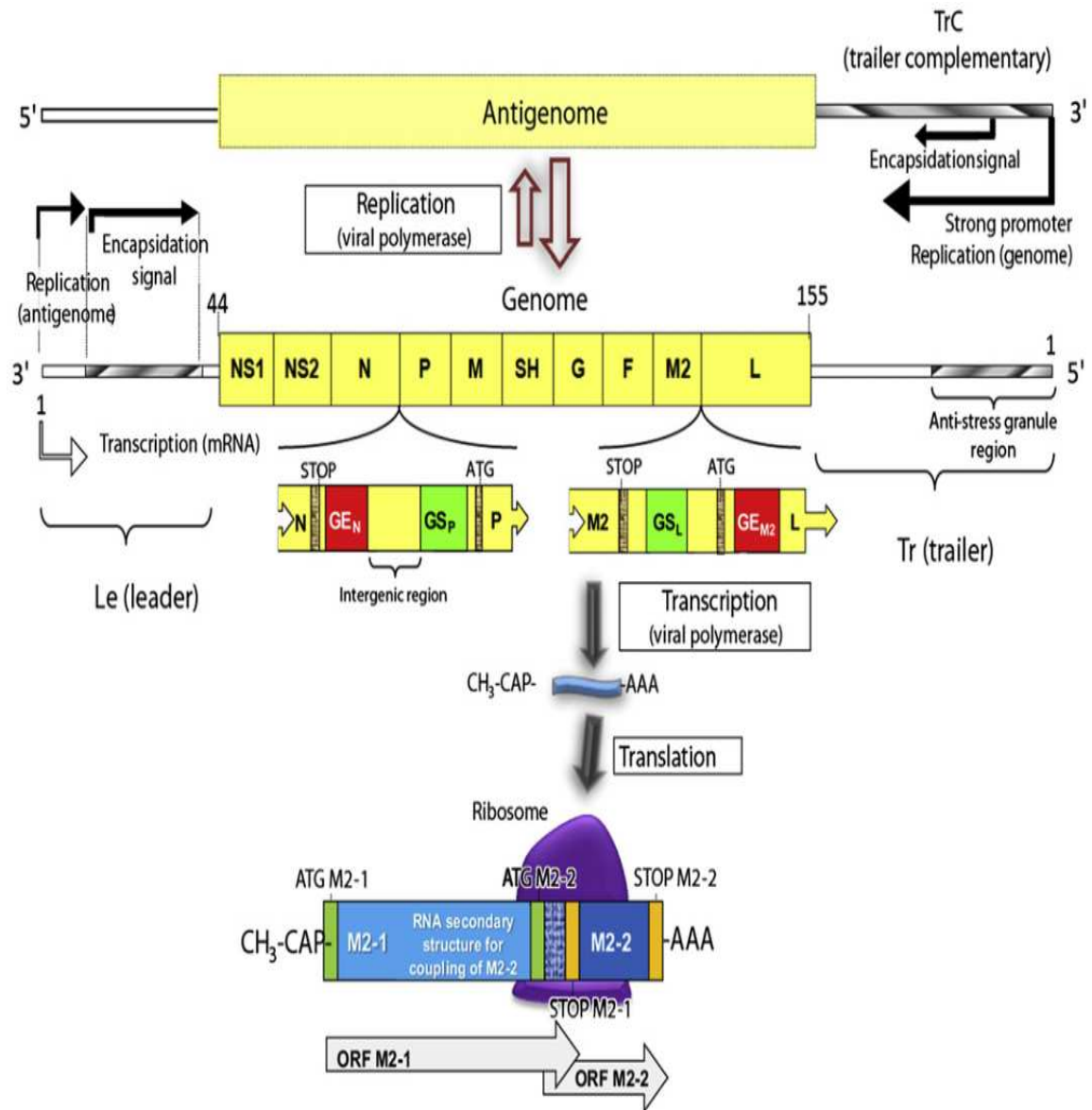


Figure 3. Schéma de la séquence du génome du VRS. D'après Lay et al. (10).

D. Structure

Le VRS peut se présenter sous différentes formes et tailles : filamenteuse (100 nm à 1 μ m), sphérique ou intermédiaire. Cette variabilité morphologique est causée par la protéine de matrice M qui forme une couche structurée sous la membrane des parties filamenteuses mais pas sous les membranes des parties sphériques, où la protéine M est détachée de la membrane virale.

Le VRS s'assemble et se détache de la cellule infectée sous forme de filaments. La forme filamenteuse possède une protéine de fusion F sous forme pré-fusion, prête à libérer le peptide de fusion après clivage, alors que la forme sphérique est dotée d'une protéine F sous forme post-fusion, incapable d'infecter une cellule hôte. Les particules sphériques du VRS pourraient être le résultat de réarrangements morphologiques des particules filamenteuses, provoqués par la disruption, les dommages ou d'autres événements (11).

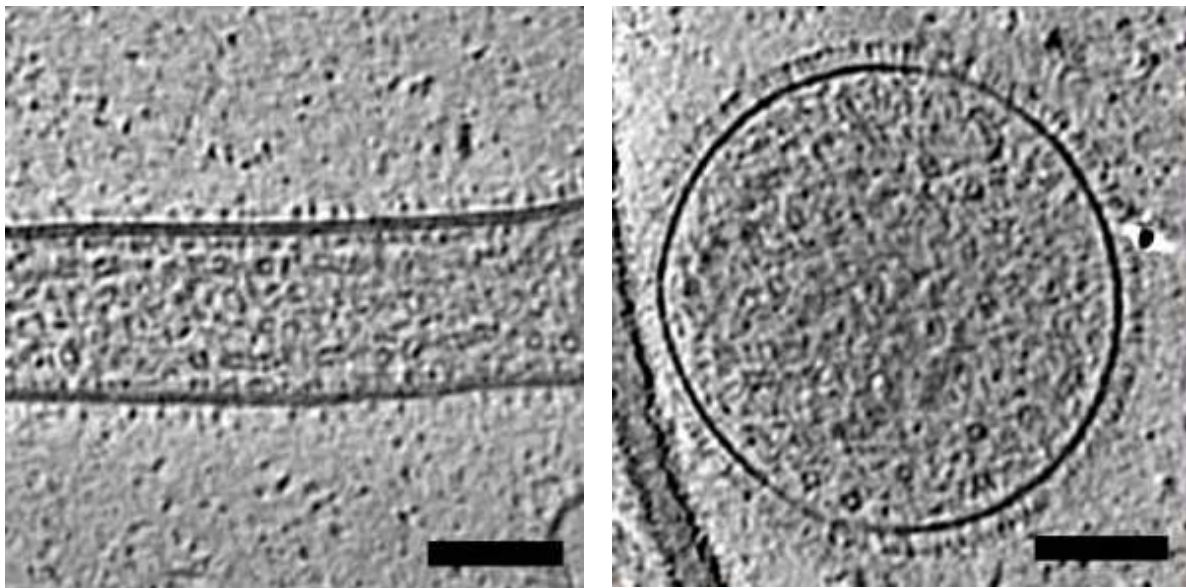


Figure 4. Photographies de virions du VRS obtenues grâce à une technique d'électron cryotomographie (ECT) décrivant la morphologie filamenteuse (à gauche) et sphérique (à droite). L'échelle est de 100 nm. D'après Ke et al. (11).

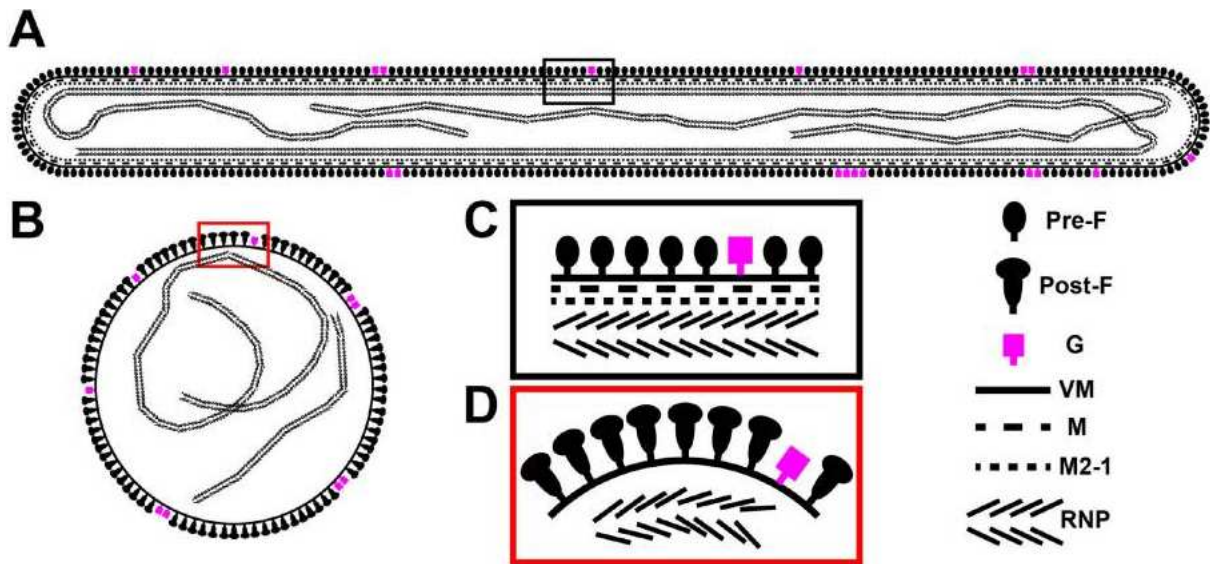


Figure 5. Représentation schématique des morphologies du VRS. En A et C, particule virale filamenteuse ainsi qu'une vue agrandie de la membrane. En B et D, particule sphérique ainsi qu'une vue agrandie de la membrane. D'après Ke et al. (11).

E. Protéines

L'enveloppe virale est une bicouche lipidique dérivée de la membrane plasmique des cellules hôtes infectées. Elle renferme trois protéines formant des spicules de 15 nm :

- La glycoprotéine G qui joue un rôle dans l'attachement aux cellules hôtes ;
- La glycoprotéine de fusion F qui est responsable de la fusion et de l'entrée dans la cellule ;
- La petite protéine hydrophobe SH qui forme un canal ionique pentamérique. Son rôle est encore mal connu. Elle semble favoriser la dysfonction ciliaire de l'épithélium nasal (12).

Le VRS comprend six autres protéines structurales :

- La protéine *large* L qui possède toutes les activités enzymatiques nécessaires à la transcription et à la réplication du génome viral :
 - La synthèse d'ARN via l'activité ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) ;
 - L'ajout de coiffes via son activité polyribonucleotidyltransferase (PRNTase) ;
 - La méthylation via son activité méthyltransférase (MTase) ;
- La nucléoprotéine N qui forme un complexe N-ARN pour former la ribonucléocapside (NC) hélicoïdale servant de matrice au complexe de réplication virale.

- La phosphoprotéine P qui possède un rôle de cofacteur permettant la liaison de la protéine L sur la nucléocapside ;
- La protéine de matrice M qui tapisse la face interne de la particule virale et qui est impliquée dans l'assemblage et le bourgeonnement de la particule virale ;
- La protéine M2-1 qui a un rôle indispensable de facteur d'élongation de la transcription du VRS (13) ;
- La protéine M2-2 qui régule la balance entre transcription et réplication de l'ARN (14).

Le VRS est constitué aussi de 2 protéines non structurales (NS1 et NS2) qui ont un rôle dans le contrôle de la réponse immunitaire de l'hôte en agissant comme des antagonistes des interférons de type I et inhibant ainsi la réponse immunitaire innée (15).

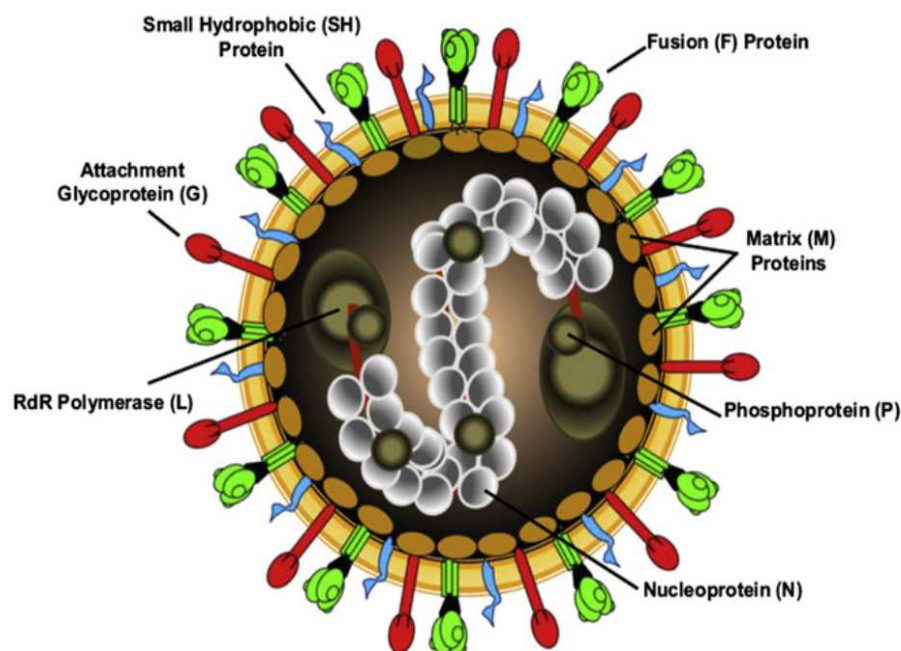


Figure 6. Schéma de la structure du VRS. D'après Lay et al. (10).

1. Protéine G

La protéine G est une glycoprotéine de type II constituée d'environ 300 acides aminés. Son rôle principal consiste en l'attachement de la particule virale à la membrane cellulaire, en se liant notamment aux glycosaminoglycanes (GAGs) comme les héparanes sulfates, ainsi qu'au récepteur CX3CR1.

La protéine G est produite sous deux formes :

- une forme transmembranaire de taille complète, constituée d'un domaine cytoplasmique N-terminal, d'une partie transmembranaire et d'un ectodomaine C-terminal. Le domaine extracellulaire est constitué de deux régions *mucin-like* reliées entre elles par une courte région centrale contenant 4 cystéines formant 2 ponts disulfures, d'une protéine de liaison à l'héparine et d'un motif CX₃C (16). Cette courte région centrale, hautement conservée pour le VRS, correspond au domaine de reconnaissance du CX₃CR1. Les régions *mucin-like* sont liées à des atomes d'azote et d'oxygène qui vont constituer 60% de la masse moléculaire de la glycoprotéine mature (17).
- une forme soluble sécrétée (sG) par les cellules infectées synthétisée au cours d'une initiation de traduction alternative de la protéine complète (18). La forme soluble pourrait posséder des propriétés immunomodulatrices et agir comme un leurre antigénique vis-à-vis des anticorps neutralisants, empêchant ainsi la neutralisation de la protéine G présente sur les virions infectieux (19).

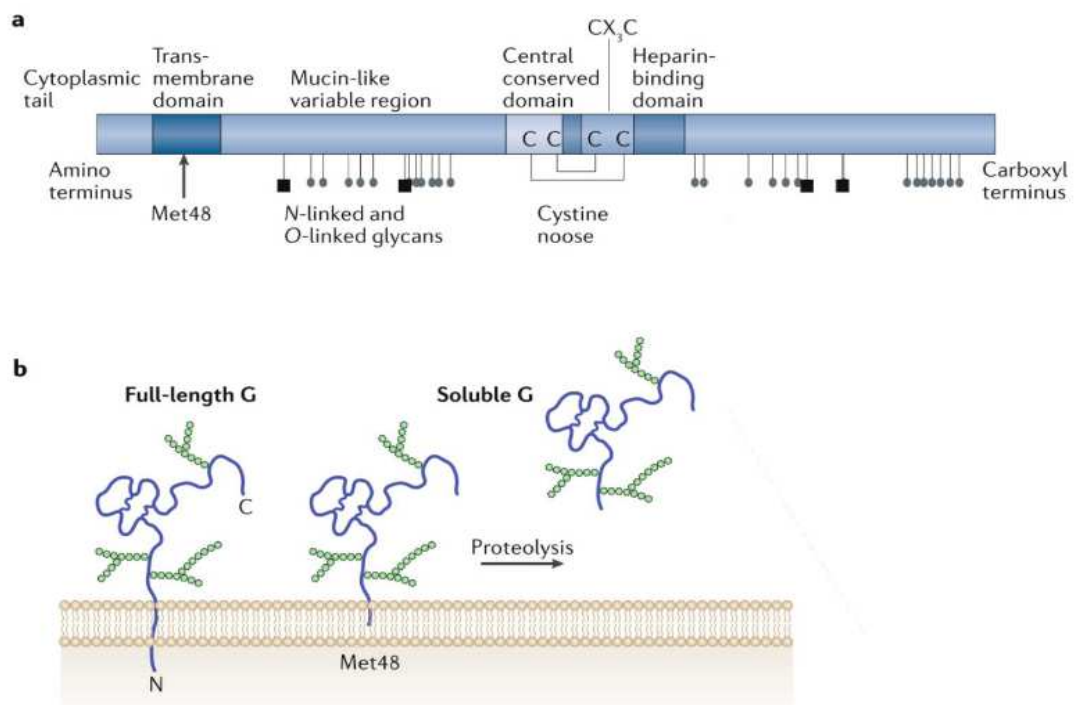


Figure 7. Structure de la protéine G du VRS. (a) Schéma de l'organisation de la protéine G. (b) Schéma des deux formes de la protéine G : à gauche, la forme complète et à droite, la forme soluble après protéolyse. Les hexagones verts représentent des glycanes liés à l'oxygène. D'après Battles et al. (20).

La protéine G est la protéine la plus variable du VRS. Sa grande variabilité de séquence, due aux régions *mucin-like*, est à l'origine de la classification en groupes antigéniques du VRS, le VRS-A et le VRS-B. Au cours des 20 dernières années, des mutations ayant lieu au niveau du gène codant l'ectodomaine de la protéine G ont généré des génotypes émergents détectés à l'échelle mondiale, à l'instar du génotype de Buenos Aires (BA) en 1999 et du génotype de l'Ontario (ON1) en 2010 :

- Le génotype BA diffère des autres VRS-B en raison d'une insertion de 60 nucléotides disposés comme une répétition en tandem dans la deuxième région *mucin-like* (21). Dans de nombreuses régions du monde comme au Brésil en 2005 ou encore à Madrid en 2007, ce génotype est devenu l'un des génotypes prédominants du VRS-B (22).
- Le génotype ON1, devenu l'un des génotypes dominants du VRS-A dans de nombreuses régions, est distinct du VRS-A suite au même type d'insertion que pour le génotype BA, mais de 72 nucléotides (23).

La propagation rapide de ces génotypes émergents à l'échelle mondiale suggère que ces événements de duplication confèrent un avantage sélectif à ces génotypes (24), qui est une liaison accrue à la surface cellulaire (25).

Cette protéine d'attachement a également un rôle dans la pathogénicité du virus. En effet, de nombreuses études sur les séquences du gène G ont révélé que les génotypes composés de duplications nucléotidiques, comme le génotype ON1, présentaient une infectiosité supérieure aux virus où cette duplication était absente (25). De même, le VRS-A est associé à des tableaux cliniques plus sévères et à des taux d'admissions en soins intensifs plus importants que le VRS-B (26).

2. Protéine F

La protéine F est une glycoprotéine transmembranaire de fusion de type I constituée de 574 acides aminés, qui subit des modifications post-traductionnelles par l'ajout de 5 ou 6 glycanes liés à l'azote selon les souches (27). L'ectodomaine de la protéine F est très conservé entre les souches de VRS (seulement 5% de différence entre VRS-A et VRS-B (20)).

La conservation des séquences de la protéine de fusion contraste avec la variation observée pour les autres virus à protéines de fusion de classe I comme pour le VIH ou l'hémagglutinine du virus de la grippe. Ainsi, la protéine F ne subit pas de dérive antigénique en tant que stratégie d'échappement immunitaire aux anticorps neutralisants synthétisés lors d'une infection, ce qui en fait une cible plus intéressante pour l'obtention de vaccins contrairement au VIH.

Son rôle est double :

- elle facilite l'attachement du virion à la cellule via la nucléoline ou via les intégrines (28) ;
- sa fonction principale est la fusion des membranes virales et cellulaires.

En premier lieu, elle se présente sous forme de 3 monomères inactifs F0. Une étape de clivage a lieu à l'intérieur des cellules au niveau de deux sites polybasiques, ce qui entraîne l'élimination d'un peptide glycosylé de 27 acides aminés (peptide 27) (29). Ce clivage est réalisé par une protéase de type furine au sein de l'appareil de Golgi, qui produit deux sous-unités : F1 (partie C-terminale) et F2 (partie N-terminale), ayant une masse moléculaire respectivement de 55kDa et 15kDa dans leur forme glycosylée (30). Les deux sous-unités sont liées par deux ponts disulfures (31) afin de former un hétérodimère. L'association de ces trois hétérodimères donne place à une forme sphéroïde mature de la protéine F en forme pré-fusion, située à la surface du virion.

Au centre de la cavité de cette forme sphéroïde de pré-fusion se trouvent les peptides de fusion, localisés en partie N-terminale de chaque sous-unité F1.

La sous-unité F1 présente trois domaines :

- les domaines HR-A et HR-B, en hélice α , tous les deux situés en partie C-terminale de F1 ;
- le peptide de fusion FP, localisé en partie N-terminale de F1.

Ces deux domaines HR-A et HR-B (régions heptatidiques, motif de 7 acides aminés où les acides aminés en position 1 et 7 sont hydrophobes) forment respectivement des structures en formes de trimères d'épingles à cheveux, semblables à ceux que l'on retrouve dans les protéines de fusion de plusieurs virus enveloppés, notamment à la protéine gp41 du VIH ou encore à la protéine F du virus parainfluenzae de type 5 (32). Chaque monomère présente, au sein de sa sous-unité F1, la succession des régions suivantes : FP-HRA-HRB-TM (TM : domaine transmembranaire).

La forme de pré-fusion, instable, propulsera en surface le peptide de fusion sous l'influence de certains signaux d'activation. Lors du déclenchement, le pré-HRA se replie en longue hélice HRA et se trimérise. Ensuite, les trois domaines HRB se lient à la triple hélice HRA, formant un faisceau de 6 hélices en épingle à cheveux (6HB). La bipolarité de ces domaines permet le repliement des domaines HRA avec HRB (figure 9).

L'interaction de ces deux domaines pour chaque monomère formant le 6HB, rapproche les membranes virales et cellulaires. La protéine F acquiert ainsi une conformation stable et irréversible nommée post-fusion (33) .

Ensuite, il y a formation d'un pore permettant l'entrée de la nucléocapside virale dans le cytoplasme de la cellule hôte.

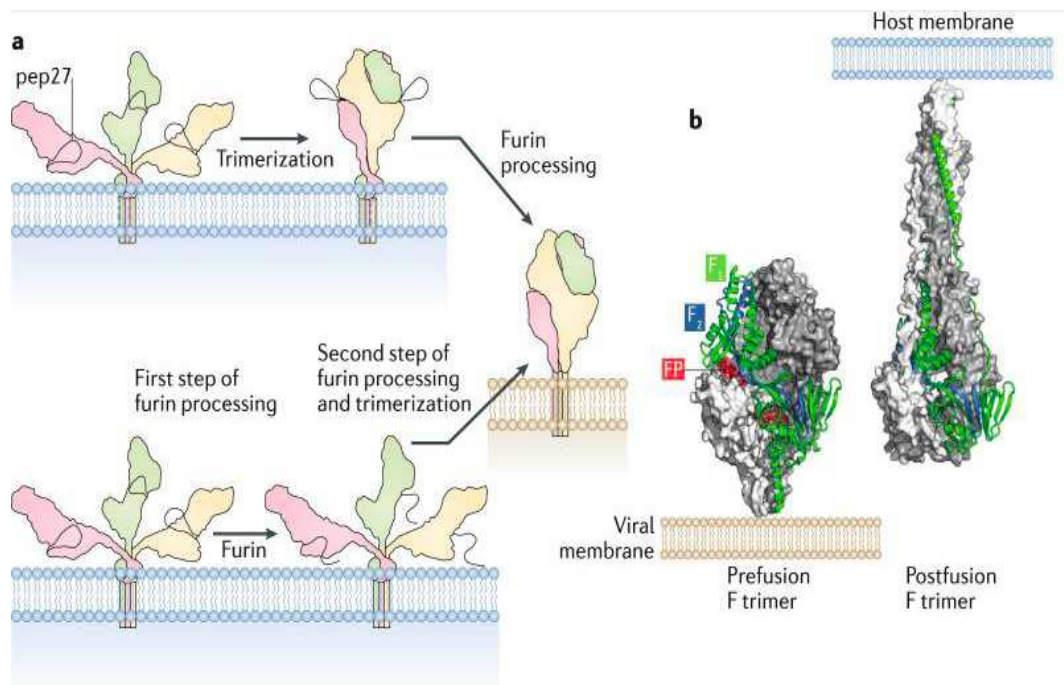


Figure 8. Maturation de la protéine F. (a) Étapes de clivage et de trimérisation. (b) Protéine F sous forme pré-fusion et post-fusion. FP : peptide de fusion ; F1 : partie C-terminale d'un monomère ; F2 : partie N-terminale d'un monomère. D'après Battles et al. (20).

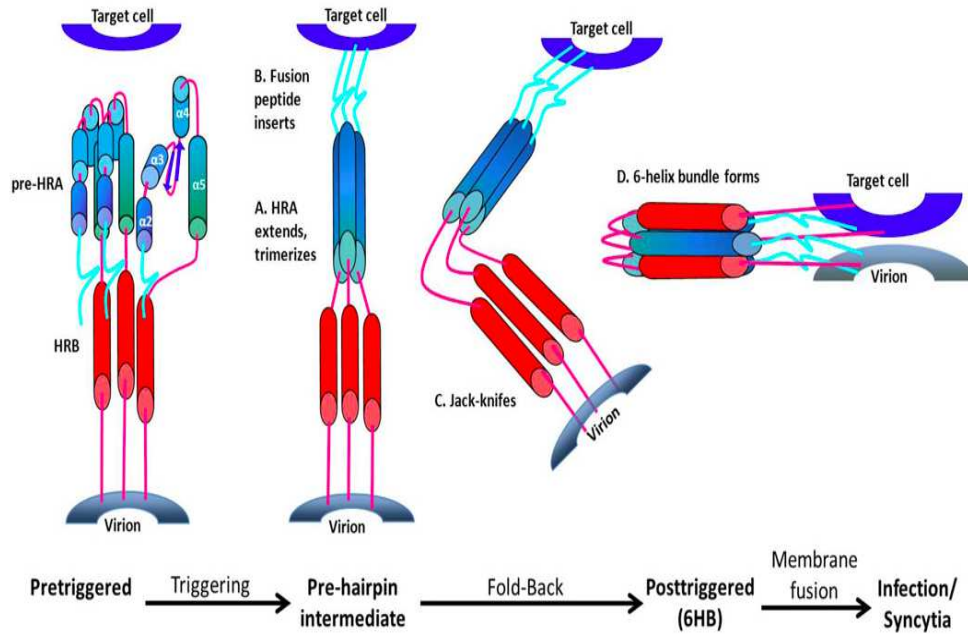


Figure 9. Schéma de l'interaction des domaines HRA (en bleu) et HRB (en rouge) formant un faisceau stable de 6 hélices (6HB) permettant la fusion des membranes virales et cellulaires. D'après McLellan et al. (33).

En raison de sa conservation de séquence et de sa capacité à induire des anticorps monoclonaux puissants, la protéine F est devenue la cible principale pour le développement de thérapeutiques.

Plusieurs sites antigéniques ciblés par les anticorps ont été identifiés, comme décrit en figure 10 : Ø, I, II, III, IV et V

- Le site antigénique Ø est le premier site antigénique identifié. Il est situé à l'apex de la forme pré-fusion et absent de la forme post-fusion (34). Il est la cible d'anticorps monoclonaux dont le D25 qui est utilisé pour bloquer la protéine F dans la conformation pré-fusion, ce qui a permis d'obtenir la structure cristallographique de la protéine et de donner naissance au nirsevimab (35) ;
- Le site antigénique I a une structure conservée entre la conformation pré-fusion et post-fusion. Il a été démontré que les anticorps liant ce site sont très faiblement voir non neutralisants (36) ;
- Le site antigénique II est présent dans chacune des conformations. Le palivizumab et le motavizumab sont des anticorps monoclonaux qui ciblent ce site antigénique (37) ;

- Le site antigénique III a mis en évidence un prototype d'anticorps monoclonal MPE8 qui est unique de par sa neutralisation croisée de multiples virus de la famille des *Pneumoviridae* (38) ;
- Le site antigénique IV qui a une structure similaire entre les deux conformations, est la cible du clesrovimab (37) ;
- Le site antigénique V, seulement présent dans la conformation pré-fusion à l'image du site Ø, est la cible du suptavumab (37).

Plus de 60 % des anticorps monoclonaux neutralisants les plus puissants se lient aux sites Ø et V, ce qui indique que ces zones sont cruciales pour la reconnaissance par le système immunitaire et la neutralisation du virus (39).

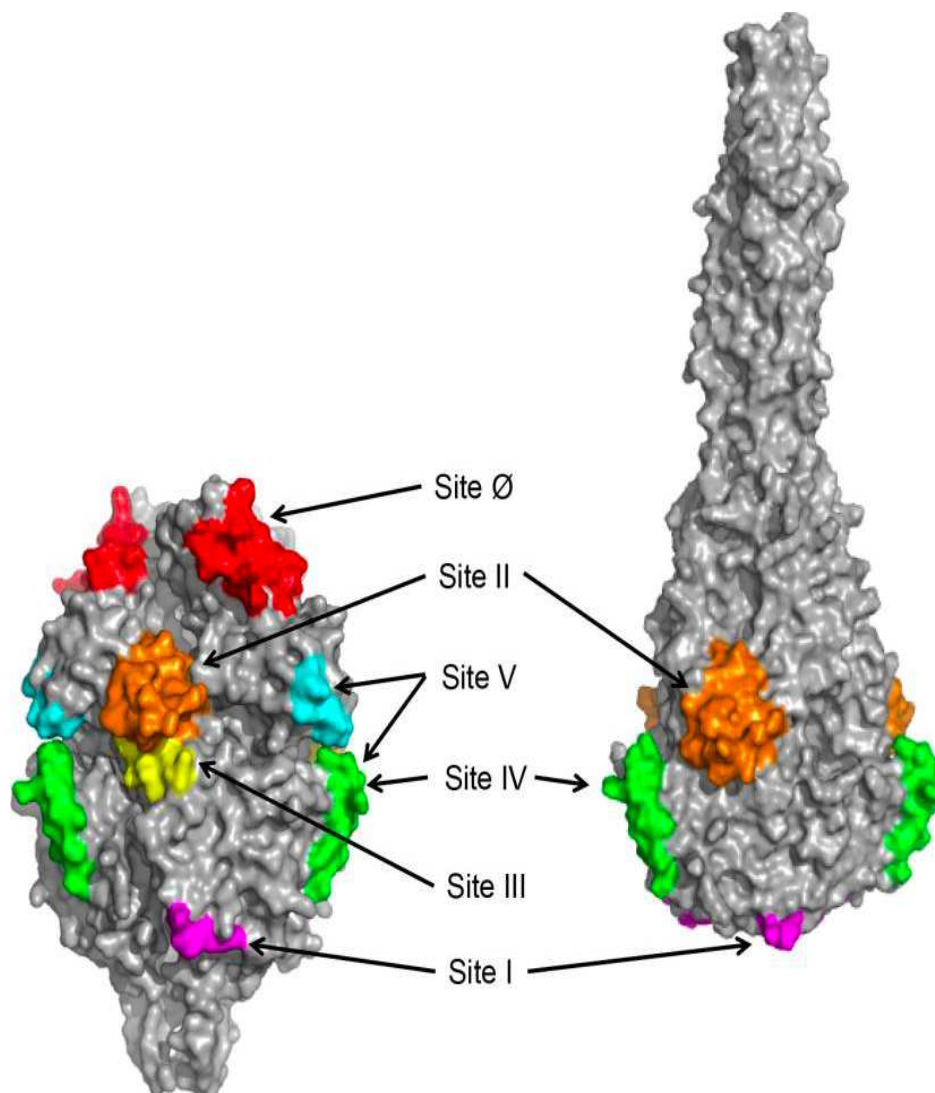


Figure 10. Représentation des sites antigéniques de la protéine F du VRS au sein des conformations pré-fusion (à gauche) et post-fusion (à droite). Les sites antigéniques sont mis en évidence par différentes couleurs : site Ø, rouge ; site I, magenta ; site II, orange ; site III, jaune ; site IV, vert ; site V, cyan. D'après Flynn et al. (40).

F. Réplication du VRS

Les mécanismes de réplication restent encore mal connus à ce jour. Le VRS infecte les surfaces apicales des cellules épithéliales ciliées des voies aériennes et des pneumocytes alvéolaires de type I et II (41).

Après liaison du virus à la cellule via les protéines G et F, une étape d'endocytose ou de macropinocytose a lieu (20). Une vésicule d'endocytose est ainsi formée et le complexe ribonucléoprotéique RNP (composé de la nucléocapside et des protéines L, P et M2-1) est libéré dans le cytoplasme par fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe virale. La fusion est conditionnée par un changement conformationnel majeur de la protéine F qui passe alors d'un état "pré-fusion" à une conformation "post-fusion".

Les étapes de transcription et de réplication du génome viral se déroulent dans le cytoplasme de la cellule infectée, au sein des corps d'inclusions cytoplasmique (IBs). Ces corps d'inclusions correspondent à des inclusions sphériques au sein du cytoplasme, induites par le virus, et où sont concentrés les produits viraux. Récemment, il a été démontré que les IBs présentaient les propriétés d'organites sans membrane obtenus par séparation de phase liquide-liquide (42). La compartimentation des étapes de la synthèse de l'ARN viral dans les IBs induite par le virus est en effet une caractéristique commune des *Mononegavirales*.

La protéine L est responsable de la transcription des premiers ARNm viraux à partir de l'ARN génomique parental. La transcription commence par la reconnaissance de la séquence Le de l'extrémité 3' du génome, puis, la protéine L initie la synthèse de l'ARN à partir du 1er ou du 3ème nucléotide de cette séquence (43). Elle va ensuite transcrire séquentiellement les différents gènes, en initiant et en terminant la transcription de chaque cadre de lecture par les GS et GE qui encadrent chacun des gènes codant pour une protéine (10).

Les ARNm viraux sont coiffés en 3' et polyadénylés en 5' par la polymérase virale et possèdent ainsi les mêmes caractéristiques que les ARNm cellulaires. Ils seront donc traduits dans le cytoplasme de la cellule infectée afin de produire des protéines virales.

Les intermédiaires de réplication seront générés dans un deuxième temps. La protéine L initie la réplication sur le nucléotide terminal de l'extrémité 3' de la séquence Le du génome, afin de lier le brin naissant à la nucléoprotéine et ainsi de le protéger des RNases sous forme encapsidé. La protéine L ignore les signaux GS et GE pour répliquer jusqu'à la fin du génome. La polymérase virale assure la réplication du

génom viral en antigénome qui sert de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques viraux.

Le passage de la transcription à la réplication n'est pas encore totalement élucidé, mais il serait médié par M2-2 (14). Un niveau élevé de monomère de nucléoprotéine dans le cytoplasme de la cellule infectée a été supposé être un signal de passage à la réplication. Cependant, il a été observé qu'un niveau élevé de nucléoprotéine augmente la réplication mais aussi la transcription des ARNm en même temps (44).

Après association aux protéines du complexe RNP et à la protéine de matrice M, les génomes synthétisés gagnent les sites de bourgeonnement où se sont concentrées les glycoprotéines virales afin de former de nouvelles particules virales bourgeonnantes à la surface de la membrane plasmique (20). Les virions se détachent et sont libérés dans un processus de maturation dépendant de la protéine M sous forme de particules filamenteuses. Avec le temps, la couche M se dissocie de la membrane virale, créant des régions non filamenteuses et conduisant à des particules sphériques ou pléiomorphes du virus, formes considérées moins infectieuses (11).

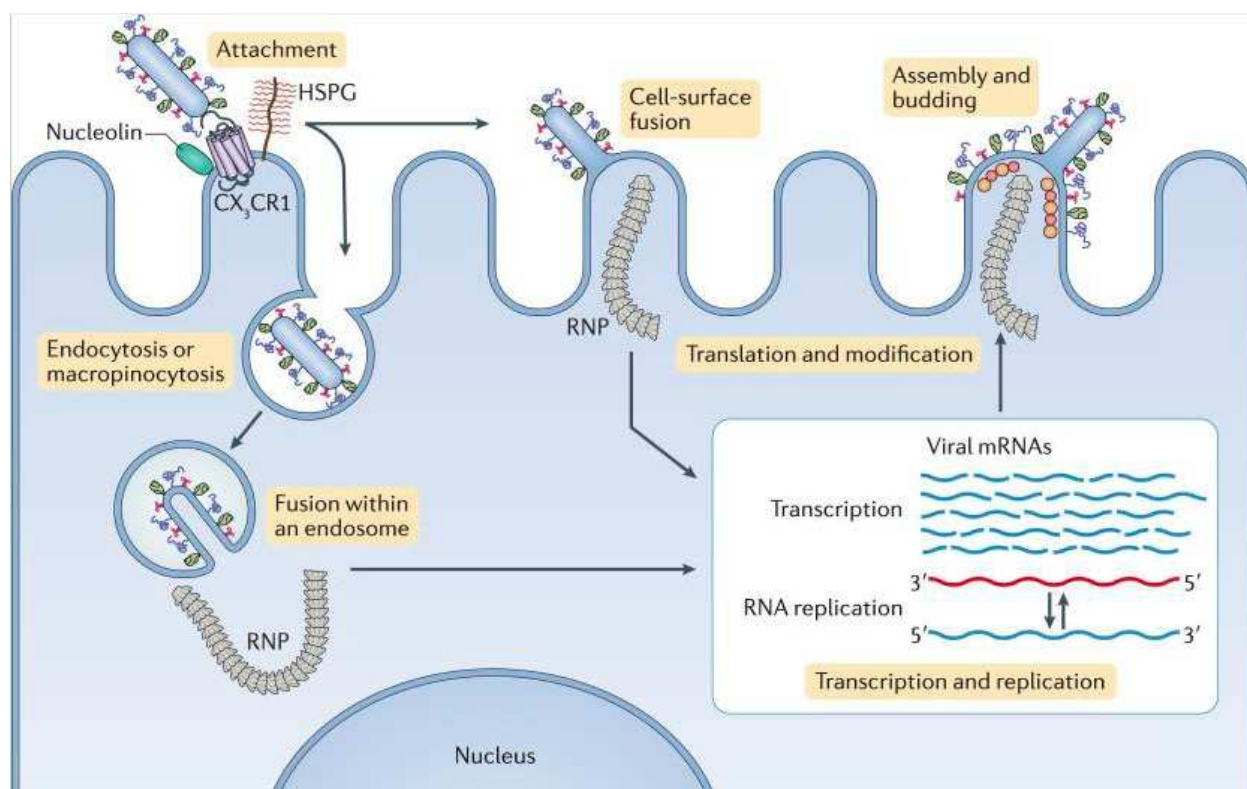


Figure 11. Cycle de réplication virale du VRS. La zone blanche au sein du cytoplasme correspond aux corps d'inclusion cytoplasmique (IBs), zones où ont lieu les étapes de transcription et de réplication virale. HSPG : protéoglycane à héparane sulfate ; RNP : ribonucléoprotéine. D'après Battles et al. (20).

G. Physiopathologie

L'infection par le VRS est marquée par plusieurs étapes successives (45) :

- Le VRS se fixe sur les cellules épithéliales de la muqueuse nasale et pharyngée et les infecte ;
- Ces cellules épithéliales du nasopharynx se détachent et sont aspirées, transportant le virus vers les cellules des voies respiratoires inférieures, ce qui propage l'infection le long du tractus respiratoire ;
- La réplication du virus entraîne une desquamation des cellules épithéliales, une infiltration de cellules inflammatoires, un œdème, une augmentation des sécrétions muqueuses et une altération de l'action ciliaire. Des études in vitro ont montré que l'infection par le VRS provoquait une diminution de la fréquence des battements de cils des cellules épithéliales dans les 30 minutes suivantes l'infection, jusqu'à une perte complète des battements dans les 3 à 5 jours (46) ;
- L'élimination des cellules épithéliales infectées par le VRS dans la lumière accélère l'élimination du virus mais contribue également à l'obstruction des voies respiratoires par un ensemble de débris composés de mucus, de cellules desquamées et de fibrine. L'obstruction est favorisée par la perte de clairance muco-ciliaire. Ainsi, les alvéoles pulmonaires sont dilatées par l'air piégé en leur sein, ce qui engendre une atélectasie locale.

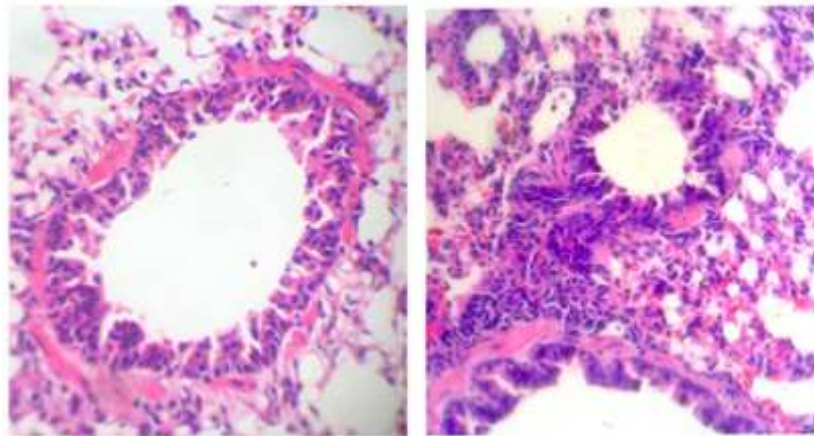


Figure 12. Photomicrographies de coupes histologiques pulmonaires colorées à l'hématoxyline et à l'éosine. A gauche, une coupe de bronchiole d'un animal sain. A droite, une coupe de bronchiole d'un animal 7 jours après une infection par le VRS. Les zones péribronchiques et l'interstitium pulmonaire environnant des animaux du groupe VRS sont infiltrés par de nombreuses cellules inflammatoires. On observe une différence nette de lumière entre les deux bronchioles, provoquée par l'œdème. D'après Tan et al. (47).

H. Diagnostic virologique

1. Intérêt

Actuellement, le diagnostic virologique des infections respiratoires communautaires est généralement réservé aux cas d'infections symptomatiques nécessitant une hospitalisation. Des recommandations ont récemment été émises en décembre 2023 par la Société Française de Microbiologie. Dans ce contexte, le diagnostic virologique joue un rôle crucial en permettant :

- de caractériser le virus responsable de la pathologie ;
- de mettre en place un traitement antiviral adéquat s'il existe ;
- d'éviter la prescription injustifiée d'antibiotiques ;
- de mettre en œuvre des mesures d'isolement strictes pour prévenir le risque d'infections nosocomiales.
- d'établir des recensements épidémiologiques pour identifier les pathogènes circulant à différentes échelles (locale, régionale, nationale) grâce à divers réseaux de surveillance. A l'instar du réseau Sentinelles pour la médecine de ville, du réseau RENAL (Réseau National des Laboratoires) pour le milieu hospitalier et RELAB (Réseau de Laboratoire) pour la biologie privée, les données collectées peuvent être analysées et restituées de manière hebdomadaire dans un bulletin épidémiologique, consultable en ligne.

2. Type de prélèvement

Le VRS est majoritairement recherché au niveau de l'épithélium respiratoire via un écouvillonnage nasopharyngé, ou par lavage-aspiration nasal chez le jeune enfant. En fonction du contexte clinique, il peut être recherché dans des prélèvements des voies respiratoires inférieures, tels que des aspirations trachéales et liquides de lavage bronchoalvéolaire.

La qualité du prélèvement est cruciale pour l'efficacité des techniques de détection du VRS, et dépend largement de la concentration en cellules épithéliales. En effet, lors de l'infection cellulaire par ces virus, les particules virales restent liées aux membranes des cellules infectées ou non encore infectées. Il est donc essentiel que le prélèvement recueille suffisamment de cellules respiratoires, que ce soit par aspiration ou par grattage. La compétence de l'opérateur est donc un facteur déterminant.

3. Culture cellulaire

L'isolement viral en culture cellulaire consiste à inoculer une couche de cellules par un prélèvement respiratoire et de surveiller l'apparition d'un effet cytopathogène résultant de la multiplication virale, qui peut se manifester plusieurs jours voire plusieurs semaines après l'inoculation.

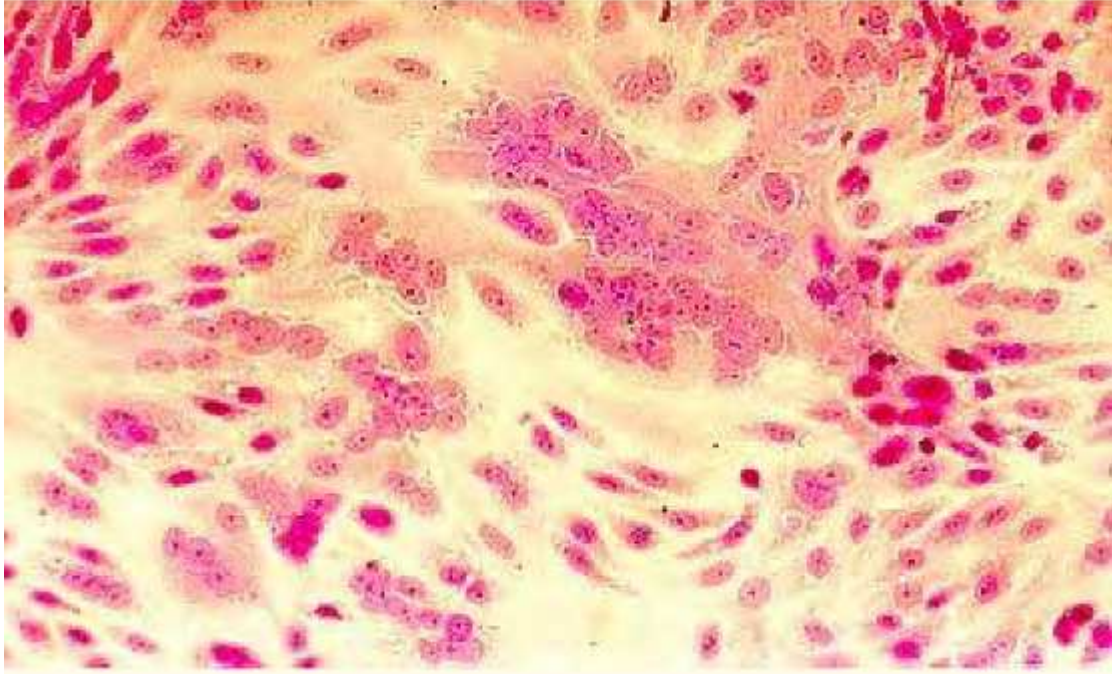


Figure 13. Culture cellulaire de VRS, mis en évidence par la formation de syncytia.

D'après Ashrafuzzaman et al. (48).

De par ses contraintes (technique complexe, temps de culture, pré-analytique, risque de contamination, ...) et les avancées technologiques, elle a été remplacée dans les laboratoires de biologie médicale par des techniques de biologie moléculaire qui permettent un rendu en quelques heures. Elle est toutefois maintenue dans des laboratoires de recherche, mais également au CNR des virus respiratoires notamment pour caractériser les souches circulantes.

4. Détection des antigènes viraux par immunofluorescence

L'immunofluorescence est une méthode qui vise à détecter la présence d'antigènes viraux dans les prélèvements en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques liés à la fluorescéine. Des inclusions vertes sont observées dans les cellules infectées au microscope à fluorescence. Cette méthode nécessite une expertise technique, car l'interprétation des lames est souvent délicate, et elle requiert l'utilisation d'un microscope à fluorescence, limitant son application aux laboratoires spécialisés.

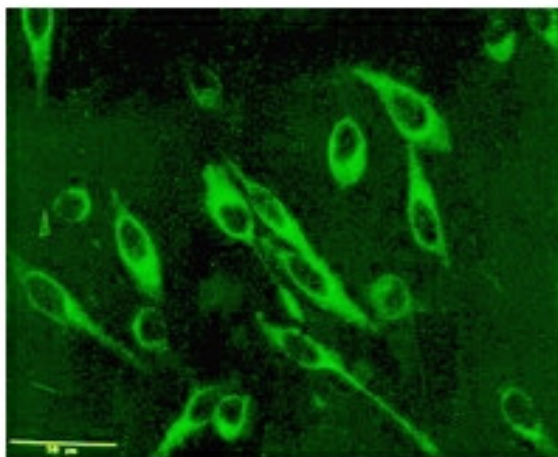


Figure 14. *Immunofluorescence indirecte du VRS au sein de cellules épithéliales infectées. D'après Sarmiento et al. (49).*

5. Les tests rapides d'orientation diagnostique

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) par technique immunochromatographique correspondent à une méthode permettant de détecter la présence d'antigènes viraux en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques (anti-VRS) fixés sur une membrane. Après dépôt du prélèvement respiratoire et en cas de présence du virus, l'antigène viral migre par capillarité et un complexe antigène-anticorps se forme. Le complexe est révélé par une bande colorée, résultant d'une réaction enzyme-substrat ou d'un second anticorps selon les tests.

Les principales caractéristiques de ces tests sont qu'ils fournissent un résultat en 10 à 30 minutes et qu'ils sont simples d'utilisation, sous forme de tests unitaires. Ainsi, ils peuvent être réalisés par un opérateur non spécialisé, soit au laboratoire de biologie médicale, soit directement à proximité du patient, au cabinet médical ou en pharmacie.

Le rapport datant de mai 2023 de la Haute Autorité de Santé évaluant l'intérêt des TROD a rendu son expertise concernant les TROD VRS (50), et révèle :

- Une excellente spécificité de l'ordre de 98%
- Des niveaux de sensibilité moyenne, avoisinant les 75% chez l'enfant contre 20% chez l'adulte. Ces valeurs diffèrent de celles transmises par les laboratoires.

La sensibilité varie selon l'âge du patient, la durée des symptômes et la souche de VRS en cause. En effet, la sensibilité diminue avec l'âge des patients, c'est pourquoi ces tests sont recommandés seulement chez le nourrisson. De plus, un génotype B et des symptômes prolongés sont associés significativement à des faux-négatifs, ce qui montre leur manque de sensibilité (51).

6. La sérologie

La sérologie présente très peu d'intérêt dans le diagnostic virologique des infections respiratoires du fait de l'apparition d'anticorps plusieurs jours après le début de l'infection.

On constate chez les nourrissons plusieurs facteurs limitant l'intérêt de cet examen (52) :

- une production d'anticorps inconstante ou en quantité insuffisante à cause du système immunitaire non pleinement développé ;
- une disparition de l'immunité souvent au bout de quelques mois, ce qui favorise les récurrences de bronchiolites ou de pneumonies ;
- La présence quasi-constante d'anticorps anti-VRS d'origine maternelle pouvant compliquer l'interprétation des résultats de la sérologie chez l'enfant.

Les tests sérologiques sont plus utiles pour confirmer une infection passée plutôt que pour diagnostiquer une infection actuelle. Cela peut être pertinent pour des études épidémiologiques ou pour évaluer l'immunité dans une population.

7. La biologie moléculaire

Le diagnostic virologique d'une infection au VRS repose de nos jours sur la biologie moléculaire grâce à la RT-PCR (Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction).

Pour le VRS, les deux gènes les plus fréquemment recherchés sont les gènes de la nucléocapside (N) ou de la protéine de fusion (F) (53). La sensibilité des techniques de RT-PCR est largement supérieure à celle de la culture cellulaire. Les techniques

de PCR sont devenues la méthode de diagnostic de référence en raison de leurs performances diagnostiques élevées.

La recherche du VRS est fréquemment associée à celle d'autres agents pathogènes responsables d'infections respiratoires par l'intermédiaire de PCR multiplexes qui sont des techniques permettant l'amplification simultanée de plusieurs cibles d'agents pathogènes. Il existe des techniques recherchant les principaux agents épidémiques que sont les virus de la grippe, le VRS et le SARS-CoV2, mais aussi des PCR multiplexes à visée syndromique qui recherchent un groupe spécifique de pathogènes lié à un syndrome clinique particulier, tel qu'un syndrome respiratoire.

Le séquençage du génome entier du VRS est un outil intéressant pour mieux appréhender l'épidémiologie du VRS et ainsi fournir des éléments importants susceptibles d'avoir un impact sur la sensibilité et l'efficacité des différentes stratégies thérapeutiques.

Il est intéressant de séquencer le gène de la glycoprotéine d'attachement G, en raison de sa variabilité, mais aussi de séquencer le gène F étant donné qu'il constitue la cible de la plupart des vaccins et traitements par anticorps monoclonaux.

Cette analyse n'est pas réalisée en routine mais dans certains laboratoires dont les CNR (Centre Nationaux de Référence).

II. IMPACT DU VRS EN SANTÉ PUBLIQUE

Le VRS est un virus strictement humain et ubiquitaire. Il touche l'ensemble de la population, du nouveau-né à l'adulte. Les symptômes les plus fréquents d'une infection par le VRS sont une congestion nasale, une toux légère et une fièvre modérée ou absente. Toutefois, selon l'âge du patient, son système immunitaire et son terrain physiopathologique, la sévérité clinique de l'infection peut varier de la simple rhinite au syndrome de détresse respiratoire aiguë. Chaque année, les épidémies représentent un enjeu de santé publique majeur au niveau mondial, lié aux saturations des services de soin et aux coûts nécessaires pour faire face à ce fardeau.

A. Chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant

1. Epidémiologie

Le VRS est la première cause mondiale d'infections respiratoires chez le nourrisson. C'est un virus quasi obligatoire : presque tous les enfants sont infectés au moins une fois dans les deux années suivant la naissance (54).

Il est la principale étiologie des bronchiolites du nourrisson faisant de lui l'une des principales causes d'hospitalisation due aux IVRI (infection des voies respiratoires inférieures) et la deuxième cause de mortalité infantile après le paludisme au niveau mondial (54,55).

La transmission est interhumaine et se fait généralement par :

- Contact direct via les sécrétions orales ou nasopharyngées
- Contact indirect par l'intermédiaire d'objets préalablement contaminés par une personne infectée.

Le R_0 (taux de reproduction de base) est estimé à environ 3 (56).

En France, la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans soit environ 480 000 nourrissons par an (57). La surveillance est coordonnée par Santé Publique France (SPF) dans le cadre de la surveillance des infections respiratoires aiguës, à l'aide de différents acteurs :

- Les données de la médecine ambulatoire (SOS Médecins) ;
- Les données des services d'urgences (OSCOUR®) ;

- Le réseau Sentinelles, mis en place par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) qui est un réseau de médecins généralistes et de pédiatres répartis sur tout le territoire français participant à la veille sanitaire ;
- Le réseau RENAL (Réseau National des Laboratoires), qui transmet les données des centres hospitaliers pour la surveillance à l'hôpital au CNR des virus des infections respiratoires ;
- Le réseau RELAB (Réseau de laboratoires privés), qui est un réseau de surveillance basé sur les données des laboratoires de biologie médicale en ville qui sont également en lien avec le CNR des virus des infections respiratoires.

Les épidémies sont saisonnières. Elles débutent généralement, pour les régions tempérées comme la France métropolitaine, en novembre et se terminent en avril avec un pic d'incidence en fin d'année (54). Les VRS-A et B sont présents simultanément mais l'un peut dominer pendant une saison épidémique. Pour exemple, pendant la saison 2023-2024, le VRS-A a dominé. Le VRS circule concomitamment avec d'autres virus respiratoires saisonniers tels que les virus de la grippe sur plusieurs semaines.

Depuis l'émergence du SARS-CoV2, la saisonnalité des épidémies de bronchiolite a été très perturbée :

- L'épidémie de la saison 2020-2021 a commencé très tardivement, début février 2021 avec une amplitude inférieure à la saison précédente et avec une nouvelle augmentation atypique de mai à août ;
- Les épidémies de 2021-2022 et 2022-2023 ont débuté début octobre soit 6 semaines plus tôt qu'habituellement. Celle de 2022-2023 a connu une durée prolongée et une forte intensité (presque deux fois supérieure aux valeurs relevées au cours des épidémies précédentes en nombre de passages aux urgences pédiatriques et d'hospitalisations) ayant pour conséquence une tension exceptionnelle sur le système de soins pédiatriques et ambulatoires. Le bilan annuel de SPF de la surveillance hivernale 2022-2023 permet de dénombrer (58) :
 - Environ 73 000 passages aux urgences pour bronchiolite ;
 - 26 000 hospitalisations après passage aux urgences pour bronchiolite ;
 - Près de 11 000 actes SOS Médecins pour bronchiolite.
- La saison 2023-2024 a été classée en situation épidémique à compter de mi-octobre, soit 4 semaines plus tôt qu'en moyenne, mais deux semaines plus

tardivement que les deux saisons précédentes. Le bulletin de SPF réalisant le bilan de la saison soulève plusieurs points (59) :

- L'intensité de l'épidémie est comparable à celle des épidémies avant l'émergence du SARS-CoV2, mais est largement inférieure à celle de la saison 2022-2023. En effet, la proportion d'hospitalisations pour bronchiolite des nourrissons de moins de 2 ans après passage aux urgences est dans des niveaux comparables aux épidémies prises en référence.
- La part des hospitalisations pour bronchiolite parmi l'ensemble des hospitalisations après passage aux urgences chez les moins de 2 ans est de 44,3% au pic épidémique fin novembre ;
- La campagne d'immunisation par nirsevimab a été débutée avant l'épidémie, à compter de mi-septembre 2023.

Dans les territoires d'outre-mer, la saisonnalité des épidémies est sensiblement identique à celle de la France métropolitaine avec 1 mois ou 2 de décalage sauf la Guyane qui n'a pas de saisonnalité marquée. En effet, la Guyane connaît deux périodes où la circulation du virus est plus intense : de juin à juillet, lorsque le VRS circule en Amérique du Sud, et de septembre à janvier, en raison de l'importation du virus depuis la métropole par le tourisme.

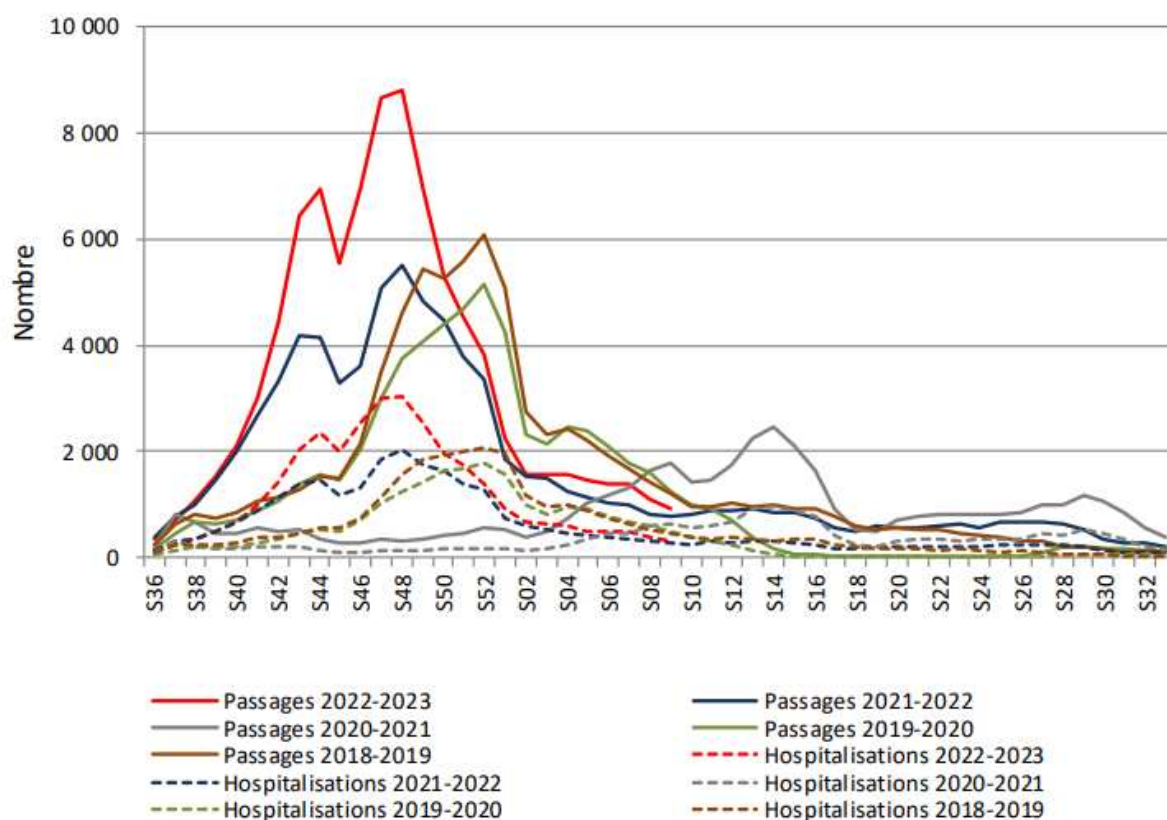


Figure 15. Graphique représentant le nombre de passages aux urgences et d'hospitalisations suite aux passages aux urgences pour bronchiolite en France métropolitaine chez les enfants de moins de 2 ans, au cours des périodes épidémiques de 2018 à 2023. D'après Santé Publique France (58).

La mortalité dans les pays industrialisés est faible, estimée à 0,1% (60). Elle est plus élevée chez les sujets immunodéprimés et les porteurs de malformations congénitales. Cependant, le taux de passages aux urgences et d'hospitalisations est non négligeable et entraîne un engorgement des services de soins pendant les périodes épidémiques.

En Europe, le réseau européen RESCEU estime 250 000 hospitalisations pour infections respiratoires dues au VRS chez les enfants de moins de 5 ans. La bronchiolite y représente près de 2% des hospitalisations des nourrissons (61).

Aux Etats-Unis d'Amérique (EUA), chaque année, 20% des nourrissons subissent une consultation à la suite d'une maladie causée par le VRS, soit environ 800 000 nourrissons (45).

Au niveau mondial, le VRS est responsable chaque année, chez les enfants de moins de 5 ans de (60,61) :

- 33 millions d'épisodes d'infections aiguës des voies respiratoires basses ;
- 3,6 millions d'hospitalisations ;
- Entre 26 000 et 101 000 décès, avec de nombreuses disparités et une proportion plus importante dans les pays défavorisés. En effet, plus de 97 % des décès attribuables au VRS surviennent dans les pays à revenu faible et intermédiaire ;
- D'une admission sur 5 en réanimation pour infection aiguë des voies respiratoires inférieures.

2. Clinique

L'incubation de la maladie est d'environ 4 jours. L'infection est progressive : elle commence par le nez, les sinus, l'oreille moyenne puis enfin les bronches. C'est pourquoi il peut y avoir différentes présentations cliniques au cours d'une infection par le VRS : des infections de la sphère ORL (rhinites et otites) et des voies respiratoires basses (bronchiolites).

La symptomatologie est marquée par des symptômes pseudo-grippaux et des manifestations affectant les voies respiratoires supérieures (congestion nasale, rhinorrhée, toux). Chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 2 ans, le tableau clinique peut évoluer vers une bronchiolite qui est le syndrome clinique le plus courant associé à une infection sévère par le VRS.

La bronchiolite est une inflammation des petites voies aériennes pulmonaires. Elle est cliniquement définie par un premier épisode aigu de gêne respiratoire survenant en période épidémique, chez un nourrisson de moins de 2 ans, au décours immédiat d'une rhinopharyngite peu ou pas fébrile, associant une toux, une dyspnée obstructive avec polypnée, un wheezing (respiration sifflante) et/ou des râles sibilants et/ou sous-crépitaux à prédominance extra-respiratoires. Elle est le plus souvent bénigne avec une guérison spontanée en une dizaine de jours. Cependant, des formes sévères peuvent survenir.

Les enfants nés à terme et en bonne santé, sans aucun facteur de risque, représentent 85% des enfants hospitalisés pour une infection à VRS (55). Cependant, un ensemble de facteurs peuvent favoriser l'apparition de la maladie, voir accentuer la sévérité :

- Facteurs liés à l'hôte :
 - Les prématurés sont exposés davantage de par leur manque d'exposition au passage transplacentaire des anticorps maternels permettant de les protéger, qui a lieu durant le dernier trimestre de grossesse ;
 - Un âge précoce est également un facteur de risque de gravité. En effet, 2/3 des hospitalisations surviennent entre 30 et 90 jours après la naissance, ce qui correspond au moment où les immunoglobulines maternelles ayant traversé la barrière transplacentaire ont une concentration sanguine insuffisante pour protéger le nourrisson (45) ;
 - Les pathologies associées (bronchodysplasie, cardiopathie congénitale, mucoviscidose, immunodépression) ;
 - Une naissance juste avant ou pendant la saison épidémique.
- Facteurs liés au virus : les infections par le VRS-A sont généralement plus sévères que celles liées au VRS-B.
- Facteurs environnementaux : la pollution, le tabagisme passif, le niveau socioéconomique bas ou l'absence d'allaitement maternel majorent le risque d'infection.

La gravité des bronchiolites à long terme s'explique par leurs conséquences sous forme d'anomalies prolongées de l'arbre respiratoire à l'image de sifflements répétés, d'asthme ou de manifestations allergiques (54). L'infection à VRS au cours des premiers mois de vie serait associée à un risque accru d'asthme jusqu'à l'adolescence voire le début de l'âge adulte. Les mécanismes qui en seraient la cause seraient multifactoriels et pourraient être liés à l'absorption d'allergènes aéroportés favorisée par les lésions épithéliales causées par le VRS (62). En effet, les enfants présentant des antécédents d'IVRI à VRS auraient un risque estimé de 2 à 12 fois plus élevé de développer de l'asthme (63). Une étude écossaise portant sur plus de 740 000 nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de 18 ans a révélé que les enfants hospitalisés pour une infection à VRS au cours des deux premières années de leur vie présentaient un risque trois fois plus élevé d'être hospitalisés pour asthme et utilisaient deux fois plus de médicaments antiasthmatiques que les enfants témoins (64).

Le VRS est aussi impliqué dans 5 à 40% des pneumonies du jeune enfant et 10 à 30% des bronchites de l'enfant (65).

3. Coûts et impact

L'impact du VRS sur les dépenses est significatif, tant pour les systèmes de santé que pour les familles.

En France, les coûts directs des hospitalisations dues au VRS chez les nourrissons varient selon l'âge, la saisonnalité et le statut prématuré, avec une prédominance des nourrissons de moins d'un an, notamment ceux nés pendant la saison du VRS. Les coûts d'hospitalisations comprennent les frais de séjour, les soins intensifs pour les cas graves, et les traitements médicamenteux. Les nourrissons de moins d'un an ont représenté 80% du fardeau économique associé au VRS. SPF a estimé environ 26 000 hospitalisations annuelles : les coûts directs sont estimés à plus de 100 millions d'euros (66). En plus des coûts liés aux hospitalisations, il existe des dépenses relatives aux consultations chez les pédiatres et les médecins généralistes. Le développement de nouveaux vaccins et traitements préventifs engendre des coûts supplémentaires qui sont nécessaires pour diminuer l'impact des épidémies sur les systèmes de santé. Enfin, les tests diagnostiques et les soins de suivi représentent des coûts additionnels non négligeables.

Des coûts indirects sont également à noter :

- Une situation anxiogène pour les nourrissons et les familles pouvant engendrer une désorganisation des familles avec une multiplication des arrêts de travail pour enfants malades au cours des saisons épidémiques ;
- Les épidémies peuvent surcharger les structures sanitaires pédiatriques d'urgences, d'hospitalisations et de soins critiques, augmentant la demande de lits et de personnel médical. Cela peut détourner les ressources des autres services de santé ;
- Les campagnes de prévention pour sensibiliser le public nécessitent des investissements en communication et en éducation.

Une analyse rétrospective observationnelle italienne, basée sur 2,6 millions de patients dont 120 000 enfants âgés de moins de 5 ans de 2010 à 2018, a permis de mettre en évidence le taux d'incidence annuel des hospitalisations liées au VRS. Il est de 175 à 195 pour 100 000 personnes avec un pic chez les nouveau-nés de 689 à 806 pour 100 000 habitants. Leur analyse économique a révélé que les coûts des soins de santé par patient et par an étaient largement supérieurs chez les patients infectés par le VRS par rapport à la population générale : 3605 euros contre 344 euros (55).

Aux Etats-Unis d'Amérique (EUA), les coûts d'hospitalisation sont plus élevés par rapport aux autres pays du monde. En effet, chaque année, les coûts liés au VRS sont estimés à 1,2 milliard de dollars pour les personnes âgées de plus de 18 ans (67) et à environ 700 millions de dollars pour les nourrissons (68).

Au niveau mondial, chaque année, près de 5 milliards d'euros (61) sont dépensés par les gouvernements du monde entier pour lutter contre ce virus : ces chiffres font du VRS une priorité de santé mondiale.

En conclusion, l'impact du VRS sur les nouveau-nés et les enfants représente un réel fléau pour les familles et les systèmes de santé. Les milliers de décès et les millions d'hospitalisations à l'échelle mondiale sont à l'origine de dépenses importantes dans l'ensemble des pays du monde, nécessitant le développement de thérapeutiques capables de prévenir l'intensité des épidémies.

B. Chez l'adulte atteint de pathologies chroniques

La fréquence des infections respiratoires à VRS chez les adultes représente 1 à 10% de l'ensemble des infections respiratoires selon les études de la littérature. Chez les patients atteints de pathologies chroniques, le VRS représente 2 à 14% des infections respiratoires (69).

Une revue systématique de 20 études publiées entre 1996 et 2020 a estimé que les adultes présentant une comorbidité (mucoviscidose, insuffisance cardiaque congestive, BPCO) avaient un risque estimé 4,1 fois plus important de développer une IVRI due au VRS, par rapport aux adultes sains, avec une létalité d'environ 11,7% dans les pays industrialisés (70).

Les comorbidités constituent un facteur de risque essentiel d'hospitalisation pour cause de VRS dans la population adulte. En France, au cours de la saison épidémique 2023-2024, 94% des patients admis en réanimation suite à une infection au VRS présentaient au moins une comorbidité (59).

Au Danemark et en Ecosse, les chercheurs ont constaté que le risque d'hospitalisation pour cause de VRS était multiplié par 2 à 4 chez les adultes atteints de BPCO, de cardiopathie ischémique, d'accident vasculaire cérébral et de diabète, par 1,5 à 3 chez les asthmatiques et par 3 à 7 chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique (71).

Les estimations des taux d'hospitalisation pour IVRI associées au VRS chez les adultes présentant une comorbidité sont rares. L'impact du virus dans cette population est sous-estimé de par l'absence de surveillance épidémiologique et l'hétérogénéité dans les pratiques de dépistage.

C. Chez l'immunodéprimé

Le VRS provoque des infections respiratoires graves chez les patients immunodéprimés (patients sous chimiothérapie, sous immunosuppresseurs, greffés d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, ...).

Une étude américaine menée par Nowalk et al. révèle que chez les patients âgés de plus de 18 ans, les patients immunodéprimés étaient les plus touchés par les hospitalisations dues au VRS (72).

En période épidémique, il est l'un des virus respiratoires communautaires les plus souvent isolés dans les atteintes respiratoires des sujets bénéficiant d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou chez qui a été diagnostiqué une hémopathie maligne, susceptible d'entraîner le décès de ces patients (73). Le VRS est responsable d'environ 30 à 49% des infections virales respiratoires dans cette population (74). La plupart des infections à VRS se présentent comme des infections des voies respiratoires supérieures (65%), pouvant évoluer en IVRI. La présence d'une neutropénie et d'une lymphopénie sont des facteurs de risque de développer une IVRI et de décès dans les 90 jours suivant l'infection par le VRS. Chez les receveurs de CSH, la complication à long terme la plus largement décrite est une réduction de la fonction pulmonaire par diminution du VEMS (volume maximal expiratoire en 1 seconde). La mortalité s'élève à 18% pour les patients avec hémopathie maligne (73). Elle est estimée chez les patients receveurs de CSH par un score, le RSV-ISI (Immunodeficiency scoring index for RSV), qui est validé pour prédire le risque de mortalité et le risque de progression en IVRI chez ces patients (75). La mortalité est de 29% pour les patients présentant un score élevé (73).

De graves complications ont été décrites après infection par le VRS chez des patients transplantés pulmonaires, comme l'aggravation de l'échec de l'allogreffe ou encore le développement du syndrome de la bronchiolite oblitérante (BOS). Une étude multicentrique rétrospective sur 9 années a été réalisée sur une population d'adultes ayant subi une transplantation pulmonaire et ayant contracté le VRS. Parmi les infections confirmées à VRS, 74% ont nécessité une hospitalisation. Trois mois après l'infection, 28,8% des patients ont présenté un dysfonctionnement de l'allogreffe pulmonaire dont 7,9% un rejet aigu du greffon. Le taux de létalité dans ce cadre est compris entre 10 et 20% (76).

En conclusion, chez le sujet immunodéprimé, le VRS est à l'origine d'infections respiratoires graves et d'une possible dégradation de l'état du patient pouvant conduire à son décès.

D. Chez la personne âgée

1. Épidémiologie

Dans cette catégorie de patients immunosénescents, les infections des voies respiratoires sont fréquentes. Le VRS peut entraîner des infections respiratoires graves, nécessitant souvent des hospitalisations.

Il a été constaté en France, au cours de la saison épidémique 2023-2024, chez les personnes âgées de 60 ans et plus, un taux de positivité du VRS de 5 % contre 23,7 % pour le SARS-CoV-2 et 15,1 % pour les virus grippaux (77). En Europe, le taux de positivité cumulé pour la saison 2023-2024 chez les personnes âgées de 65 ans et plus était de 18,7% pour le VRS, 49,7% pour le virus de la grippe et 79,1% pour le SARS-CoV2 ; à l'inverse des enfants de 0 à 4 ans chez qui le taux de positivité cumulé est plus élevé pour le VRS (71,3 %), tandis qu'il est de 15,3 % pour le virus de la grippe et de 6,1 % pour le SARS-CoV-2.

L'étude américaine menée par Nowalk et al. révèle que les plus de 65 ans seraient 8 fois plus touchés par les hospitalisations dues au VRS que la population des 18 à 64 ans (72). La revue systématique avec méta-analyse de Savic et al. a estimé 5,2 millions de cas, 470 000 hospitalisations et 33 000 décès à l'hôpital liés au VRS chez les adultes âgés de 60 ans et plus dans les pays à revenu élevé (78).

En France, chez les adultes de 18 ans et plus, 2 499 hospitalisations ont eu lieu durant la saison 2021-2022 et 11 936 au cours de la saison 2022-2023. Les adultes âgés de 65 ans et plus, selon les données de SPF, représentaient 77 % des hospitalisations pour infection à VRS parmi les adultes de 18 ans et plus (7 % de 60-64 ans, 9 % de 65- 69 ans, 10 % de 70-74 ans, 11 % de 75-79 ans et 47 % de 80 ans et plus). Une part importante de comorbidités a été mise en évidence chez 78,6% des patients hospitalisés : hypertension artérielle (46 % des cas), insuffisance cardiaque (34 %), BPCO (29 %), diabète (22 %) et immunodépression (29 %) (77).

Le taux de létalité hospitalière est estimé à 7,13 % dans la méta-analyse de Savic et al. (78). L'âge de plus de 85 ans, les signes de gravité tels que l'insuffisance respiratoire aiguë, la nécessité d'une ventilation mécanique invasive ou non ont été identifiés comme des facteurs associés à la mortalité intra-hospitalière. Même s'il est

connu comme un agent pathogène pédiatrique, 78 à 82% de tous les décès associés au VRS surviennent chez des personnes de plus de 65 ans (79).

Aux EUA, les centres américains de contrôle et de prévention des maladies (CDC) estiment que le VRS est responsable chaque année aux EUA de 60 000 à 160 000 hospitalisations et de 6 000 à 10 000 décès chez les personnes âgées (80).

2. Coûts et impact

Les études menées dans les pays à revenu élevé révèlent un fardeau économique important chez les plus de 65 ans, notamment aux EUA, de l'ordre de milliards de dollars annuellement. L'impact économique du VRS dans cette population a été évalué en France :

- Nuttens et al. ont estimé un fardeau économique annuel de 104 millions d'euros en s'appuyant sur des données hospitalières entre 2015 et 2019 (81).
- Durant la saison 2022-2023, et pour la population âgée de 65 ans et plus, les dépenses sont estimées à 110,45 millions d'euros.

Cependant, les évaluations économiques menées sur les données disponibles sous-estiment les coûts liés aux soins en ville, aux décompensations et aux déclin fonctionnels.

En effet, les personnes âgées sont fréquemment hospitalisées en raison d'une maladie due au VRS et peuvent souffrir d'une perte de fonction qui n'est pas prise en compte dans l'estimation des coûts. Les personnes âgées hospitalisées à cause du VRS présentent un déclin fonctionnel aigu qui peut se prolonger. Ce déclin a été évalué par différents scores dans une étude réalisée par Branche et al. (79) dont les principaux sont :

- L'indice ADL (activity of daily living) mesurant la performance à la réalisation des tâches de base nécessaires pour prendre soin de soi comme l'utilisation des toilettes, l'habillage et la mobilité ;
- L'échelle IADL (Instrumental activity of daily living) qui évalue les tâches plus complexes nécessaires pour vivre de manière indépendante dans la communauté comme faire ses courses ou gérer ses finances afin d'évaluer un déclin cognitif ou physique subtil.

Dans l'étude, ces deux scores ont diminué significativement entre la pré-hospitalisation (2 semaines avant l'hospitalisation) et l'admission. Ils sont restés diminués à la sortie de l'hôpital. Environ 33% des sujets ont vu leurs scores diminuer à 6 mois. De plus, 14% des sujets ont eu besoin d'un niveau de soin plus élevé à la sortie de l'hospitalisation. Aussi, il a été montré que les taux de réadmission à l'hôpital sont élevés dans les 30 jours suivant la sortie de l'hôpital (82).

L'infection à VRS chez les personnes âgées est un véritable problème de santé publique, encore sous-évalué. Les données citées montrent que chez les 65 ans et plus, les infections à VRS sont responsables d'un fardeau hospitalier important avec un possible impact post-infection sur l'état de santé des personnes âgées. Le VRS sévissant concomitamment avec la grippe et le SARS-CoV-2, il semble important de développer une prophylaxie contre ces infections chez les personnes âgées.

III. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU VRS

La prise en charge du VRS repose sur une approche combinant prévention et traitement. Les infections à VRS peuvent nécessiter l'utilisation de traitements symptomatiques et curatifs pour améliorer l'état clinique du patient. La vaccination, bien que très récemment développée, représente une avancée majeure dans la lutte contre ce virus, en particulier chez les populations à risque telles que les nourrissons et les personnes âgées. En complément, l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques offre une protection passive en neutralisant le virus, réduisant ainsi la gravité des infections. Ces deux stratégies, lorsqu'elles sont intégrées dans un plan de prévention global, permettent de diminuer l'incidence et les complications liées au VRS.

A. Traitement symptomatique

Face à une disparité majeure entre les pratiques, la HAS a émis en 2019 des recommandations de bonne pratique pour uniformiser la prise en charge du premier épisode de bronchiolite aigue chez le nourrisson de moins de 12 mois (83).

La prise en charge repose sur des soins de support comme la désobstruction des voies aériennes supérieures plusieurs fois par jour, ou encore l'oxygénothérapie dans les formes modérées à graves. En cas de difficulté à manger chez l'enfant, un fractionnement des repas peut être mis en place. En absence d'amélioration, une alimentation entérale ou une hydratation par voie intraveineuse peuvent être envisagées. Les antipyrétiques peuvent être administrés en cas de fièvre mal supportée.

Des traitements médicamenteux ne sont pas recommandés (83,84) :

- Les bronchodilatateurs sont parfois prescrits par les médecins. Ce sont des agonistes β -2 adrénergiques qui agissent en relâchant le muscle lisse des voies aériennes et en soulageant l'obstruction. Ils n'améliorent pas la saturation en oxygène et ne réduisent ni les hospitalisations ni leur durée ;
- Le sérum salé hypertonique nébulisé augmente la clairance mucociliaire. Il agirait en créant un gradient osmotique qui attire l'eau de la muqueuse et de la

sous-muqueuse dans la couche de mucus, réduisant ainsi potentiellement l'œdème des voies respiratoires. L'hydratation de la couche de mucus aide à mobiliser les sécrétions et, lorsqu'elle est associée à la stimulation d'une toux efficace, elle devrait atténuer l'obstruction des voies respiratoires. Cependant, il n'a pas été démontré qu'il améliorerait la respiration sifflante ou le débit d'air. Les résultats des essais cliniques portant sur l'efficacité du sérum physiologique hypertonique dans la bronchiolite virale sont également décevants ;

- Les corticoïdes sont aussi prescrits sans preuve d'efficacité. Leurs propriétés anti-inflammatoires sont limitées dans le contexte de l'infection par le VRS. Leur utilisation dans les études cliniques n'a pas montré d'effet bénéfique sur la réduction des scores cliniques, des taux d'hospitalisation ou de la durée du séjour à l'hôpital ;
- L'antibiothérapie systématique est sans effet et à l'origine de l'antibiorésistance.

La toux étant indispensable pour évacuer les sécrétions bronchiques, des traitements à l'instar des antitussifs et des fluidifiants bronchiques sont contre-indiqués à cause des complications respiratoires liées à l'aggravation de l'encombrement bronchique chez les nourrissons de moins d'un an. La kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique qui était largement pratiquée est désormais non recommandée dans les formes légères et modérées. Elle est contre-indiquée dans les formes graves (83).

Concernant les autres populations, les traitements symptomatiques ont pour but de réduire les manifestations cliniques bénignes. Les antipyrétiques, les antitussifs (contre la toux sèche) et la décongestion nasale peuvent soulager les patients. Les formes graves d'atteinte des voies respiratoires inférieures nécessitent une oxygénothérapie voire une assistance respiratoire (77).

B. Traitement curatif

La prise en charge curative des maladies à VRS se limite actuellement à la ribavirine, dont l'efficacité est controversée. D'autres molécules sont en cours de développement.

1. Ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine à large spectre qui inhibe la réplication des virus à ADN et à ARN. Elle est administrée par voie orale, intraveineuse, ou en aérosol. Les administrations par aérosols ne sont pas utilisées en France en raison du risque tératogène. Cette molécule est à l'origine d'une toxicité hématologique (anémie hémolytique dose-dépendante et réversible) et d'effets indésirables potentiels (bronchospasmes, essoufflement, éruptions cutanées, céphalées, vomissements).

Chez le nourrisson, l'utilisation de la ribavirine est abandonnée en raison de sa forte toxicité et de son efficacité contestable. Les essais cliniques menés chez des enfants sans comorbidités n'ont pas montré de bénéfices évidents. Une revue Cochrane de 2007 étudiant 12 essais cliniques de ribavirine contrôlés par placebo a conclu qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la mortalité, la gravité de la maladie, l'amélioration de l'oxygénation ou la durée de l'hospitalisation avec l'utilisation du médicament (85). Ces résultats, associés aux effets secondaires, ont conduit à ne pas recommander la ribavirine chez les enfants précédemment en bonne santé qui contractent une infection par le VRS (62). L'utilisation de ribavirine chez les enfants immunodéprimés est pratiquée dans certains centres en dépit de preuves concrètes d'efficacité dans cette population (86).

Une revue de la littérature publiée en 2022 a révélé que la mortalité était significativement plus faible chez les sujets avec maladie hématologique sous ribavirine, mais qu'elle ne différenciait pas chez les transplantés pulmonaires. Aussi, elle indique que la ribavirine orale augmente la clairance virale (87).

Une étude rétrospective sur 280 patients allogreffés de CSH présentant une infection à VRS révèle que le traitement par aérosols de ribavirine au stade d'infection des voies respiratoires hautes est un facteur significatif de réduction du risque d'IVRI, de mortalité toute cause et de mortalité associée au VRS (88).

La quatrième conférence européenne sur les infections liées à la leucémie (ECIL-4) a établi des recommandations de traitement par ribavirine et des indications de posologie chez les patients d'hématologie. Ils recommandent de traiter les patients subissant une greffe de CSH présentant une infection des voies respiratoires supérieures à VRS avec des facteurs de risques de progression vers une IRVI. Ce traitement peut être accompagné de perfusion d'immunoglobulines de type G polyvalentes (89).

2. Molécules en développement

Plusieurs études sont menées afin de tenter de développer un traitement curatif efficace contre le VRS. Les principales caractéristiques de ces candidats antiviraux sont résumées dans le tableau I. Toutes les études citées sont randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo.

a) Rilematovir (JNJ-53718678)

Le rilematovir est un inhibiteur de fusion du VRS. Il se lie à la protéine F dans sa conformation pré-fusion. Ainsi, la fusion entre la membrane virale et la membrane plasmique de la cellule hôte est inhibée, empêchant l'entrée du virus au sein de la cellule. L'administration se fait par voie orale. Le rilematovir a démontré une activité antivirale contre les souches de VRS-A et de VRS-B in vitro (90).

Le rilematovir semble permettre une réduction modeste de la charge virale du VRS dans les sécrétions nasales. En effet, la réduction moyenne de l'aire sous la courbe de la charge virale jusqu'au jour 5 était respectivement de -1,25 et -1,23 log₁₀ copies x jour / mL pour les doses faibles et fortes de rilematovir par rapport au placebo. Le délai médian pour la résolution des symptômes clés du VRS était légèrement plus court dans les groupes hospitalisés et traités avec le rilematovir par rapport au placebo. Dans la cohorte de patients hospitalisés, le temps médian pour la disparition des symptômes était de 6,01 jours pour la faible dose de rilematovir, 5,82 jours pour la forte dose, et 7,05 jours pour le placebo. Cependant, dans la cohorte d'enfants consultant en ambulatoire, ces temps étaient de 6,45 jours pour la faible dose, 6,26

jours pour la forte dose, et 5,85 jours pour le placebo. Le temps nécessaire pour obtenir une première charge virale indétectable était de 9,73 jours pour le groupe forte dose et de 11,69 jours pour le groupe faible dose contre 13,79 jours dans le groupe placebo (91).

Les effets indésirables étaient similaires entre les groupes rilematovir et placebo, avec la plupart des effets classés comme étant légers à modérés (91). La réduction du délai des symptômes semble se confirmer chez les adultes non hospitalisés dans une étude de phase 2, estimant le délai médian de résolution des principaux symptômes à 7,1 jours pour le groupe sous rilematovir 500mg, 7,6 jours dans le groupe sous rilematovir 80mg et 9,6 jours pour le groupe sous placebo (92).

b) Sisunatovir (RV521)

Le sisunatovir est une molécule inhibitrice de la protéine de fusion du VRS. Son administration se fait par voie orale. Il a été démontré une puissante efficacité *in vitro* contre les isolats cliniques du VRS-A et B et une efficacité antivirale chez le modèle murin (93).

Dans un modèle de provocation par une souche de VRS-A chez des adultes en bonne santé, la molécule permet une réduction significative de la charge virale, une amélioration des symptômes et une réduction de la production de mucus. La réduction moyenne de l'aire sous la courbe de la charge virale par rapport au placebo est de 63,05% pour le groupe RV521 350 mg contre 55,25% pour le groupe sous RV521 200 mg. Le temps pour l'obtention d'une charge virale indétectable est respectivement de 2,5 jours, 3 jours et 4,5 jours pour les groupes RV521 350mg, 200mg et placebo. Les aires sous la courbe des scores de symptômes totaux ont été réduits en moyenne de 78,42% et de 70,84% pour les groupes RV521 350mg et RV521 200mg par rapport au placebo. Le poids quotidien du mucus nasal a été réduit significativement avec le sisunatovir : 0,61g dans le groupe placebo contre 0,27g dans le groupe sous la dose de 350mg et 0,33g dans le groupe sous la dose de 200mg (94).

De plus, les données d'innocuité et de tolérance sont favorables. Ces résultats permettent la réalisation de prochaines études approfondies dans des populations cibles vulnérables et naturellement infectées par le VRS (94).

c) Zelicapavir (EDP-938)

Le zelicapavir est un inhibiteur de la réplication du VRS, en ciblant la nucléoprotéine virale. Il a démontré de puissantes activités antivirales in vitro et dans des modèles de primates non humains (95).

La molécule semble permettre une diminution significative de la charge virale moyenne, une réduction des symptômes et de la production de mucus (96). L'étude a été divisée en deux parties :

- Une première caractérisée par l'administration de 600mg par jour en une prise dans un premier groupe, de 300mg deux fois par jour après une dose de charge de 500mg dans un deuxième groupe ou d'un placebo. L'aire sous la courbe de la charge virale moyenne dans ces groupes était de 204,0, 217,7 et 790,2 log₁₀ copies.heure/mL respectivement. L'aire sous la courbe du score total moyen des symptômes était de 124,5, 181,8 et 478,8 score.heure respectivement.
- Une deuxième marquée par la prise de 300mg une fois par jour après une dose de charge de 600mg, ou de 200mg deux fois par jour après une dose de charge de 400mg ou d'un placebo. L'aire sous la courbe de la charge virale moyenne dans ces groupes était de 173,9, 196,2 et 879,0 log₁₀ copies.heure/mL respectivement. L'aire sous la courbe du score total moyen des symptômes était de 99,3, 89,6 et 432,2 score.heure respectivement.

Les profils d'innocuité des quatre schémas posologiques étudiés étaient similaires au profil du placebo. Aucun événement indésirable grave n'a conduit à l'interruption du traitement.

d) Ziresovir (AK0529)

Le ziresovir est un inhibiteur de la protéine de fusion administré par voie orale. In vitro, il a été démontré une activité antivirale contre tous les isolats cliniques de VRS collectés sur différents continents au cours de différentes saisons d'infection (97).

Chez des nourrissons de 1 à 24 mois hospitalisés pour une infection par le VRS, la molécule à un dosage de 2mg/kg a montré une réduction significative de la charge

virale médiane par rapport au placebo de 1.25 log₁₀ PFUe (équivalent Plaque Forming Unit)/mL à 72h de la prise, et de 1.73 log₁₀ PFUe/mL à 96h.

Cette posologie a permis une réduction du score respiratoire de Wang, score permettant de classer la sévérité de la bronchiolite chez le nourrisson, de -4.0 contre -2.0 dans le groupe placebo, avec un profil de sécurité favorable. De manière intéressante, dans une analyse post hoc, 8 patients sur 11 (73%) recevant AK0529 à une dose de 2 mg/kg deux fois par jour ont atteint la rémission de la maladie au jour 5, telle que définie par un score respiratoire de Wang ≤1. En revanche, seuls 5 patients sur 16 (31%) dans le groupe placebo ont atteint la rémission de la maladie (p <0,0412) (97).

e) Lumicitabine (ALS-008176)

La lumicitabine est un inhibiteur de la polymérase virale administrée per os. C'est une prodrogue de l'ALS-008112 qui est un analogue nucléosidique de la cytidine. L'ALS-008112, après pénétration au sein des cellules épithéliales des voies respiratoires, est tri-phosphorylée et inhibe la réplication du VRS par terminaison de chaîne.

Une étude par provocation humaine chez des adultes en bonne santé infectés expérimentalement a été réalisée (98). 62 patients ont été répartis dans 4 groupes recevant toutes les 12 heures soit un placebo, soit une dose de charge de 750 mg suivie de 9 doses d'entretien de 500 mg (groupe 1), soit une dose de charge de 750mg suivie de 9 doses d'entretien de 150mg (groupe 2) ou soit 10 doses de 375mg (groupe 3).

Les aires sous la courbe de la charge virale pour les groupes 1, 2, 3 et placebo étaient respectivement de 59,9, 73,7, 133,4 et 500,9 log₁₀ PFUe.heures/mL. Ces valeurs représentent des réductions respectives de 88,0%, 85,3% et 73,4% de l'aire sous la courbe de la charge virale par rapport au placebo.

Les délais d'indéteçtabilité de la charge virale étaient de 7,2 jours pour le placebo et de 1,3 jours, 1,4 jours et 2,3 jours pour les groupes 1, 2 et 3 respectivement.

Les aires sous la courbe du score des symptômes du premier jour au 16^{ème} jour (en score.heure) étaient de 606,9 pour le placebo et de 111,7, 73,2 et 113,1 pour les groupes 1, 2, 3 respectivement.

Les aires sous la courbe du poids du mucus du premier jour jusqu'au 12^{ème} jour (en gramme.jour) étaient de 18,6 pour le placebo et de 3,0, 5,9, 5,4 pour les groupes 1, 2 et 3 respectivement.

Aucun évènement indésirable cliniquement significatif lié au traitement n'a été observé.

Cette molécule présente donc une efficacité antivirale intéressante avec un profil de sécurité favorable sans évènement indésirable grave.

f) Synthèse

Tableau I. Récapitulatif de diverses molécules curatives contre le VRS en cours d'étude.

Etude	Antiviral	Cible	Population	Efficacité (Phase II)
Ferrero et al. (91)	Rilematovir (JNJ-53718678)	Protéine F sous conformation pré-fusion	Enfants âgés entre 28 jours et 3 ans atteints d'une infection à VRS	Diminution modeste de la charge virale (CV) et du délai médian de résolution des symptômes chez enfants hospitalisés + Réduction délai d'indélectabilité
DeVincenzo et al. (94)	Sisunatovir (RV521)	Protéine F	Provocation humaine chez des adultes en bonne santé	Diminution de la CV + Réduction des symptômes et du mucus
Alaa Ahmad et al. (96)	Zelicapavir (EDP-938)	Nucléoprotéine virale		
Huang et al. (97)	Ziresovir (AK0529)	Protéine F	Nourrissons de 1 à 24 mois hospitalisés pour infection à VRS	Diminution de la CV et du score respiratoire de Wang à la dose de 2mg/kg
DeVincenzo et al. (98)	Lumicitabine (ALS-008176)	Polymérase virale	Provocation humaine chez des adultes en bonne santé	Diminution de : CV, délai d'indélectabilité + Réduction des symptômes et du mucus

Différentes stratégies sont employées afin d'interrompre le cycle de réplication du VRS, en cherchant à inhiber la nucléoprotéine, la polymérase virale ou encore la protéine de fusion. D'après ces études très récentes, ces molécules semblent prometteuses. Des données de phase III à plus grande échelle sont néanmoins nécessaires.

C. Prévention

1. Mesures d'hygiène

La première mesure préventive consiste à éviter les lieux de forte circulation virale. En effet, le confinement et les mesures barrières mises en place lors de la pandémie de SARS-CoV2 ont eu un effet spectaculaire sur les contaminations et le nombre de bronchiolites. Ils ont permis une diminution de 78% des cas de bronchiolite (99).

Les principales règles d'hygiène afin d'éviter la transmission aux nourrissons sont :

- Se laver les mains avant de s'occuper d'un nourrisson ;
- Porter un masque en cas de rhume et éviter le contact du nourrisson avec les personnes enrhumées ;
- Éviter les endroits confinés et très fréquentés comme les transports en commun ;
- Éviter l'exposition au tabac ;
- Aérer les pièces ;
- Laver régulièrement les biberons, tétines, doudous.

2. Immunoprophylaxie passive par anticorps monoclonaux

La prévention par anticorps monoclonal vise à l'immunisation des nouveau-nés et des nourrissons contre le VRS. Plusieurs anticorps monoclonaux ont émergé. Si certains ont été abandonnés au cours des études, deux sont actuellement disponibles en France : le palivizumab et le nirsevimab.

a) Palivizumab

Le palivizumab, développé sous le nom de Synagis® par la firme AstraZeneca, est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG1 utilisé depuis de nombreuses années qui cible le site II de la protéine F. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 13 août 1999. Il est indiqué pour prévenir les formes graves d'infections à VRS chez les prématurés et les nourrissons à haut risque.

Deux études ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du palivizumab :

- L'étude MedImmune-CP048 a été réalisée de 1998 à 2002 chez des enfants âgés de moins de 2 ans porteurs d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative. Au total, 1287 enfants ont été randomisés. Le nombre d'hospitalisations liées à une infection au VRS était inférieur sous palivizumab (5,3% versus 9,7% sous placebo) soit une réduction relative de 45% des hospitalisations liées au VRS. De plus, elle révèle une réduction de 56% du nombre total de jours d'hospitalisation dues au VRS. Certains EI (fièvre, infection, réaction au point d'injection, conjonctivite) ont été plus fréquents dans le groupe palivizumab mais aucun EI grave lié au traitement n'a été rapporté (100) ;
- L'étude IMpact RSV révèle que le palivizumab a entraîné une réduction de 55% des hospitalisations dues au VRS chez les enfants nés prématurés ou avec une dysplasie broncho-pulmonaire par rapport au groupe placebo. Aucune différence significative n'a été observée dans les événements indésirables rapportés entre les deux groupes (101).

Les recommandations de la DGS du 3 juillet 2024 pour la saison 2024-2025 indiquent que la population éligible à ce traitement comprend, conformément à son AMM, les enfants à risque élevé d'infection à VRS selon les critères suivants :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

L'ensemble de la population cible représente seulement moins de 1% des nourrissons.

La posologie est d'une dose mensuelle de 15mg/kg administrée tout au long de l'épidémie. La première dose doit être injectée avant le début de l'épidémie. L'injection se fait par voie intramusculaire dans la cuisse du nourrisson.

Le flacon de 0,5 mL coûte 272,32 euros et il est pris en charge à 100% dans les indications précisées précédemment.

b) Motavizumab

Le motavizumab est un anticorps monoclonal humanisé de deuxième génération qui diffère du palivizumab par 13 acides aminés, augmentant l'affinité de l'anticorps pour la protéine F. Ainsi, il obtient une activité neutralisante environ 20 fois supérieure à celle du palivizumab in vitro (102).

Même si son efficacité a été prouvée, la FDA a rejeté en 2010 la mise sur le marché du traitement en raison de réactions cutanées importantes signalées lors de l'utilisation du motavizumab et d'une absence de supériorité en terme d'efficacité clinique par rapport au palivizumab (103).

c) Suptavumab

Le suptavumab est un anticorps monoclonal humain qui cible le site V de la protéine pré-fusion du VRS (37). Il possède une activité neutralisante in vitro très puissante, 10 fois supérieure à celle du palivizumab pour le VRS-A et 5 fois plus puissante pour la neutralisation du VRS-B (104). Il a subi un arrêt de développement à cause de la variabilité génétique apportée par un nouveau mutant du VRS-B en 2013 et qui est désormais devenu majoritaire. Des substitutions émergentes d'acides aminés sur le site V (L172Q et S173L) ont ainsi rendu la neutralisation du VRS inefficace par cet anticorps (104).

d) Nirsevimab

Le nirsevimab (Beyfortus®), développé par Sanofi et AstraZeneca, est un anticorps monoclonal qui dispose d'une AMM européenne depuis le 15 septembre 2022 dans une indication plus large : la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez tous les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison épidémique du VRS.

C'est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG1 kappa à action prolongée qui cible un épitope hautement conservé du site Ø de la conformation pré-fusion de la protéine F du VRS, neutralisant les VRS-A et les VRS-B. La protéine F étant bloquée en conformation pré-fusion, le virus est incapable de pénétrer dans les cellules des voies respiratoires et de se répliquer. En neutralisant le virus, il aide à prévenir les infections graves et les complications associées au VRS (105,106).

Le nirsevimab présente une activité neutralisante 50 fois supérieure au palivizumab. Des mutations "YTE" (M252Y/S254T/T256E) dans la partie Fc (fragment cristallisable) de l'anticorps correspondant à trois substitutions d'acides aminés allongent la demi-vie de l'anticorps de sorte qu'une seule administration puisse conférer une protection pendant toute la saison du VRS, contrairement à une injection mensuelle pour le palivizumab. Cela constitue un avantage considérable pour ce traitement (82,106).

Il se présente sous la forme d'une seringue préremplie qui s'injecte en intramusculaire au niveau de la face antéro-latérale de la cuisse. Deux dosages sont disponibles selon le poids : 50 mg en cas de poids <5kg ou 100 mg pour les patients de plus de 5 kg. L'administration du traitement se fait de préférence le plus précocement possible : avant la sortie de la maternité ou au cabinet médical, sur ordonnance. Il peut être administré le même jour qu'un autre vaccin (107).

La commission de transparence de la HAS a considéré que le nirsevimab était un traitement de première intention. Pour la population éligible au palivizumab, elle a conclu à un service médical rendu (SMR) faible et à une absence d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) par rapport au palivizumab. Pour la population non éligible au palivizumab, le SMR est modéré et l'amélioration du service médical rendu est mineure (ASMR IV) (108).

Ainsi, pour la saison 2023-2024, l'Etat français s'est procuré un stock de 200 000 doses de Beyfortus®, en misant sur un taux d'adhésion de 30%. Le traitement fut mis à disposition de manière précoce dans les maternités et les officines via un stock d'Etat grâce à des négociations avec le laboratoire Sanofi. Le tarif du traitement était de 3,57 euros TTC avec une prise en charge à 100% sans avance de frais pour les patients dans le cadre de cette procédure exceptionnelle (109). La première campagne d'immunisation passive par nirsevimab a été mise en place le 15 septembre 2023 par les pouvoirs publics français pour les nourrissons nés à partir du 6 février 2023. Les professionnels de santé et les parents ont fortement adhéré à ce traitement : 8 parents sur 10 acceptent l'injection du traitement au nourrisson en maternité (61). Il a été très plébiscité en ville, ce qui a conduit à des ruptures de stock dans les officines afin de favoriser les stocks en maternité. En plus des 200 000 doses commandées, 50 000 doses supplémentaires ont été fournies par Sanofi.

Pour la saison 2024-2025, le prix du traitement est paru au Journal officiel le 30 avril 2024 après les négociations de tarifs et s'élève à 401,80 euros, quel que soit le dosage (110). Le SMR étant modéré, le remboursement pris en charge par la sécurité sociale est de 30% dans certaines indications (anciennement vignette bleue), puis le complément est remboursé par la mutuelle (111) :

- Prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque tels que définis par les recommandations nationales, et

non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;

- Prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;
- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

Pour prévenir l'épidémie de 2024-2025, la Direction Générale de la Santé (DGS) a diffusé, pour informer les professionnels de santé le 3 juillet 2024, les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination et l'éligibilité des populations à une immunisation contre les infections à VRS pour la saison 2024-2025. Elle informe que pour le nirsevimab, sont éligibles tous les nourrissons nés à partir du 1^{er} janvier 2024 pour la métropole, la Guyane, la Martinique, Saint Martin et Saint Barthélemy ; à partir du 1^{er} février 2024 pour la Réunion et la Guadeloupe ; et à partir du 15 mars 2024 pour Mayotte.

Concernant la mise à disposition du nirsevimab, il est disponible dans les officines en ville à compter de la semaine 35 pour la métropole, la Réunion, la Guadeloupe, la Martinique, Saint Martin et Saint-Barthélemy ; à partir de la semaine 33 pour la Guyane et de la semaine 45 pour Mayotte. Le nirsevimab fait l'objet d'une distribution par les grossistes-répartiteurs via le circuit classique du médicament. De plus, l'administration du Beyfortus® est proposée à tous les nouveau-nés dans les établissements dotés de maternité à partir du 15 septembre 2024.

L'efficacité du nirsevimab a été largement prouvée par de nombreuses études énumérées dans le tableau II ci-dessous, attestant son intérêt à l'utiliser à grande échelle.

Tableau II. Efficacité du nirsevimab dans la littérature.

	Population étudiée	Diminution des consultations	Diminution des hospitalisations	Diminution des séjours pour bronchiolite grave
Griffin et al. (106)	N = 1453	70,1%	78,4%	Non décrit
Hammit et al. (112), étude MELODY	N = 1490	74,5%	62,1%	Non décrit
Muller et al. (113)	N = 3012	76,4%	76,8%	78,6%
Drysdale et al. (114), étude HARMONIE	N = 8058	Non décrit	83,2%	75,7%

Le profil de tolérance du nirsevimab a été étudié également et se révèle rassurant :

- L'étude MELODY a mis en évidence des événements indésirables (EI) liés au traitement chez 1,0% des enfants ayant bénéficié du traitement contre 1,4% des enfants du groupe ayant reçu un placebo. Les EI étaient équilibrés dans les deux groupes (112) ;
- L'étude HARMONIE montre que des EI liés au traitement sont survenus chez 2,1 % dans le groupe nirsevimab par rapport au groupe sans intervention préventive. Des EI (rhinopharyngites, toux, rhinorrhée, bronchiolites) ont été rapportés chez 36,8 % des patients dans le groupe nirsevimab et chez 33,0% des patients dans le groupe sans intervention (114) ;
- L'étude MEDLEY a évalué la tolérance du nirsevimab versus le palivizumab. Les fréquences des EI graves étaient similaires entre les deux groupes. Les EI graves et les décès, bien que légèrement plus fréquents dans le groupe nirsevimab, n'ont pas été jugés liés au traitement (115).

Depuis la mise sur le marché du nirsevimab, plusieurs études en vie réelle ont été réalisées en France :

- L'étude d'efficacité du nirsevimab réalisée par SPF dans la prévention des cas graves de bronchiolite à VRS admis en réanimation au cours de la période épidémique 2023-2024 a été menée sur 288 nourrissons de moins d'un mois et comorbides de moins de 5 mois. L'efficacité du traitement dans la prévention des formes graves de bronchiolite à VRS était estimée entre 75,9% et 80,6%

(116), proche de celles estimées dans les essais cliniques. Une modélisation de l'impact de l'administration du nirsevimab sur l'épidémie survenue en France pendant cette période épidémique révèle que le traitement a permis d'éviter 5800 hospitalisations pour bronchiolite à VRS après passage aux urgences, dont 4200 chez les enfants âgés de 0 à 2 mois, soit une réduction de 23% du nombre total d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS par rapport au scénario sans administration. Avec 215 000 doses administrées au 31 janvier 2024, l'efficacité du nirsevimab contre les hospitalisations pour bronchiolite à VRS a été estimée à 73%, soit à une hospitalisation évitée pour 39 doses administrées. Cela démontre la pertinence de l'administration du nirsevimab pour réduire la charge hospitalière associée à la bronchiolite à VRS (117).

- L'étude ENVIE est une étude observationnelle prospective menée dans six hôpitaux, incluant des enfants de moins de 12 mois hospitalisés pour bronchiolite à VRS entre le 15 octobre et le 10 décembre 2023. 690 cas (hospitalisés pour bronchiolite à VRS) et 345 témoins (hospitalisés pour d'autres maladies) furent inclus. Après ajustement, l'efficacité du nirsevimab pour prévenir l'hospitalisation due à la bronchiolite à VRS a été estimée à 83,0 % (118).

Plusieurs pays ont également conduit des études d'efficacité en vie réelle du nirsevimab au cours de la saison épidémique précédente (61) :

- Au Luxembourg, l'immunisation passive avec le nirsevimab a débuté dans les quatre maternités du Luxembourg en octobre 2023 permettant une couverture vaccinale néonatale de 84%. Une étude réalisée à l'hôpital pédiatrique national du Luxembourg analysant les hospitalisations pédiatriques liées au VRS entre 2022 et 2023 montre (119):
 - Une baisse significative des admissions chez les nourrissons de moins de 6 mois après l'introduction du nirsevimab ;
 - Un âge moyen des enfants hospitalisés en augmentation (14,4 mois contre 7,8 mois en 2022) ;
 - Une durée de séjour d'hospitalisation qui diminue (3,2 jours contre 5,1 jours 2022) ;
- En Espagne, la mise en place d'un programme de vaccination universelle contre le VRS pour tous les nourrissons nés à partir du 1^{er} avril 2023 a permis une couverture vaccinale de 78,7% à 98,6% selon les données de 9 hôpitaux des régions de Valence, Murcie et Valladolid participant à l'étude en vie réelle.

L'efficacité mesurée contre les admissions pour une IVRI à VRS était de 84,4% (120) ;

- En Galice, communauté espagnole intégrant un programme de vaccination universelle chez les nourrissons par nirsevimab, l'étude NIRSE-GAL a été menée et révèle une efficacité du nirsevimab en vie réelle contre les hospitalisations liées aux infections à VRS à 82%. L'efficacité contre les formes sévères d'infections liées au VRS nécessitant une oxygénothérapie s'élève à 86,9%. Le nombre de personnes à immuniser pour éviter une hospitalisation liée au VRS a été estimé à 25. Les hospitalisations pour IVRI liées au VRS ont été réduites de 89,8% (121).
- Aux EUA, le CDC a recommandé à partir d'août 2023 l'utilisation du nirsevimab pour les nourrissons de moins de 8 mois et pour les nourrissons âgés de 8 mois à 19 mois présentant un risque accru de maladie grave due au VRS. Elle a été évaluée sur une période restreinte (du 1^{er} octobre 2023 au 29 février 2024) et sur une cohorte de 699 nourrissons. L'efficacité du nirsevimab contre les hospitalisations liées au VRS a été estimée à 90% (122).

Des études sont en cours pour connaître s'il existe des échappements au traitement. L'observatoire des polymorphismes du VRS dans le contexte de l'introduction d'une prophylaxie par nirsevimab (POLYRES) analyse de manière exhaustive les variants du VRS chez les nourrissons de moins de 1 an dans le contexte d'une utilisation généralisée du nirsevimab. Le but est de connaître s'il y a une émergence de mutations d'échappement suite à l'administration de cet anticorps. Les résultats seront publiés prochainement.

e) Clesrovimab

C'est un anticorps monoclonal de type IgG1 à demi-vie prolongée (présentant les mutations YTE) qui fait actuellement l'objet d'essais de phase 3. Il cible le site IV de la protéine F. Il se lie préférentiellement à la conformation pré-F plutôt qu'à la conformation post-F et démontre une grande puissance in vivo contre les sous-types A et B du VRS.

Plusieurs évaluations ont déjà été faites (123) :

- La demi-vie est comprise entre 73 et 88 jours chez l'adulte ;
- L'anticorps est bien toléré, avec un profil de sécurité similaire au placebo ;
- Le clesrovimab injecté est retrouvé dans le compartiment nasal. Il est capable de neutraliser le VRS in vitro.

Des données sont disponibles à partir d'essais réalisés chez des adultes en bonne santé, et des études de modélisation prévoient des niveaux élevés de protection contre le VRS jusqu'à 150 jours à une dose ≥ 75 mg chez les nourrissons. Ainsi, le clesrovimab pourrait fournir une protection tout au long d'une saison épidémique (82). Une étude d'efficacité de phase 2b/3 chez des nourrissons sains prématurés et à terme (NCT04767373) devrait être publiée prochainement, et une comparaison de phase 3 avec le palivizumab chez des nourrissons à haut risque (NCT04938830) en 2026.

3. Vaccination

La vaccination contre le VRS a pour but de diminuer la sévérité de l'infection et ainsi d'éviter les hospitalisations et les décès liés au VRS engorgeant le système de santé. Depuis peu, la vaccination de certaines catégories de sujets fragiles est possible, avec des objectifs différents. Les personnes âgées peuvent recevoir une injection afin de se protéger eux-mêmes, et les femmes enceintes afin de protéger leur futur nourrisson.

a) Historique de la vaccination contre le VRS

Le domaine des vaccins contre le VRS a débuté en 1960 par un candidat VRS inactivé au formol (FI-RSV). L'injection du vaccin chez des enfants séronégatifs a entraîné une aggravation des symptômes cliniques respiratoires lors d'une infection ultérieure par le VRS au lieu de provoquer une protection. Cependant, il n'y avait pas de phénomène d'aggravation de la maladie chez les nourrissons ayant déjà été infectés par le VRS (124).

La détermination structurelle des deux principales conformations de la protéine F (pré-fusion et post-fusion) a permis d'expliquer l'incapacité des vaccins antérieurs à protéger. En effet, les particules de VRS inactivées par le formol sont stabilisées sous la conformation post-fusion, alors que le VRS infectieux présente à la fois des conformations pré-fusion et post-fusion. La conformation pré-fusion présente les sites antigéniques les plus immunogènes, très sensibles à la neutralisation. Ainsi, pour avoir une activité neutralisante significative, les anticorps synthétisés doivent cibler la conformation pré-fusion (125).

Pendant plusieurs décennies, quelques candidats vaccins vivants atténués et purifiés à base de protéines de fusion ou de sous-unités ont été testés en phase finale, mais les résultats obtenus en termes d'efficacité n'ont pas été satisfaisants.

La cartographie des sites antigéniques a révélé que les sites Ø et V sont des cibles majeures pour les anticorps les plus neutralisants. Ainsi, les vaccins à base de la protéine F doivent conserver ces deux sites antigéniques.

b) Chez la personne âgée

Plusieurs candidats vaccins destinés à la protection des personnes âgées ont atteint les études de phase III. L'efficacité vaccinale est définie par la diminution du nombre de malades dans un groupe de personnes vaccinées par rapport à un groupe contrôle non vacciné. Les principaux vaccins sont résumés dans le tableau III ci-dessous :

Tableau III. Principaux vaccins étudiés chez le sujet âgé.

	Caractéristiques	Immunogénicité	Efficacité vaccinale
RSVPreF3 OA (Arexvy® de GSK) (126)	1 ^{er} vaccin contre le VRS approuvé par la FDA Protéine pré-F recombinante + adjuvant AS01 _E	Multiplication des titres de neutralisation d'un facteur 10,2 pour le VRS-A, d'un facteur 8,6 pour le VRS-B et d'un facteur 13,1 pour les IgG spécifiques du RSVPreF3 entre le début de l'étude (avant injection) et 1 mois après l'injection	82,6% contre IVRI 94,1% contre IVRI graves
RSVPreF (Abrysvo® de Pfizer) (127,128)	Approuvé par la FDA en 2023 2 protéines pré-F pour les deux sous-groupes VRS-A et VRS-B	Multiplication des titres de neutralisation de 7,2 à 13,2 fois pour le VRS-A et de 6,9 à 14,9 fois pour le VRS-B entre le début de l'étude (avant injection) et 1 mois après l'injection	66,7-85,7% contre IVRI
Ad26.RSV. preF-RSV preF (129)	Adénovirus à réplication déficiente codant pour la protéine pré-F stabilisée combinée à la protéine recombinante pré-F	Multiplication des titres de neutralisation d'un facteur 12,1 pour le VRS-A, 9,4 pour le VRS-B et d'un facteur 8,6 pour les IgG spécifiques de la protéine pré-F entre le début de l'étude et 15 jours après l'injection	De 69,8% contre les IVRI à 80,0% contre les IVRI graves
ARNm-1345 (mResvia® de Moderna) (130–132)	Approuvé le 31 mai 2024 par la FDA Code pour la protéine pré-F	Multiplication des titres d'anticorps neutralisants de 12,1 à 16,6 pour le VRS-A, de 8,7 à 12,6 pour le VRS-B, et de 8,4 à 12,1 pour les anticorps dirigés contre la protéine pré-F entre le début de l'étude (avant injection) et 1 mois après l'injection	83,7% contre IVRI avec au moins 2 signes cliniques

i. Recommandations

La HAS a publié un rapport en date du 04 juillet 2024 sur la stratégie vaccinale des infections par le VRS chez le sujet âgé. Elle recommande l'utilisation des vaccins Arexvy® ou Abrysvo® (77) :

- Chez les sujets âgés de 75 ans et plus ;
- Chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies cardiaques ou respiratoires chroniques susceptibles de décompenser suite à une infection par le VRS.

Ces deux vaccins ont obtenu une AMM européenne en 2023 pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS chez les adultes âgés de 60 ans et plus.

A la date du 02 octobre 2024, Arexvy® est commercialisé en France, mais il n'est pas remboursable. Le vaccin Abrysvo® est disponible mais n'est remboursable à ce jour que chez la femme enceinte éligible. En effet, pour la personne âgée, la commission de transparence de la HAS a émis un avis favorable le 28 août 2024 au remboursement de chacune de ces deux spécialités à hauteur de 30% par l'Assurance Maladie compte-tenu de leurs SMR qui sont modérés. Les étapes de négociations entre les fabricants et le CEPS (Comité économique des produits de santé) sont en cours afin de pouvoir inscrire ces deux spécialités sur la liste des spécialités remboursables.

La vaccination peut être réalisée concomitamment à celle de la grippe saisonnière ce qui permet d'améliorer la couverture vaccinale des personnes âgées. Les études réalisées montrent que (133,134) :

- L'injection concomitante de ces vaccins et d'un vaccin antigrippal a démontré la non-infériorité en terme d'immunogénicité par rapport à chacun d'eux administré seul ;
- Il n'existe actuellement aucune étude de co-administration (Arexvy® ou Abrysvo®) avec d'autres vaccins comme les vaccins contre la Covid-19.

La HAS ne se prononce pas sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination de rappel après la primovaccination.

A l'étranger, les recommandations divergent légèrement :

- Aux EUA : la vaccination (Arexvy® et Abrysvo®) est recommandée chez l'adulte à partir de 60 ans (en s'appuyant sur une prise de décision clinique partagée), et une vaccination est préférentielle chez les patients présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie (135) ;
- En Autriche : la vaccination (Arexvy® et Abrysvo®) est recommandée chez l'adulte à partir de 60 ans, et à partir de 18 ans chez l'adulte présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie (136) ;
- En Belgique et Norvège : la vaccination (Arexvy® et Abrysvo®) est recommandée chez les sujets âgés de 60 ans et plus présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie (137) ;
- En Suède : la vaccination (Arexvy® et Abrysvo®) est recommandée chez les sujets âgés de 60 ans et plus présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie, et chez les sujets âgés de 75 ans et plus (138) ;
- En Irlande : la vaccination est recommandée pour les adultes de 65 ans et plus (139) ;
- Au Royaume-Uni : la vaccination (Arexvy® et Abrysvo®) est recommandée à partir de 75 ans (140);

Il est à noter qu'aucun des pays ayant élaboré une recommandation ne recommande le rappel annuel à ce jour.

Les enquêtes d'acceptabilité concernant la vaccination contre le VRS chez l'adulte, menées aussi bien en France qu'à l'international, rapportent une majorité d'avis plutôt favorables à la vaccination. Cependant, l'évaluation du niveau de connaissances à l'égard de l'infection par le VRS dans ces enquêtes est jugée faible.

A titre d'exemple, les données de couverture vaccinale des vaccins contre les virus respiratoires chez les personnes de plus de 65 ans sont de 54% pour la grippe et de 30,2% pour le SARS-CoV2 lors de la saison épidémique 2023-2024 (141).

ii. Arexvy®

Arexvy® (RSVpreF3 OA) est une suspension injectable qui comporte l'antigène RSVPreF3 qui est une protéine F recombinante en forme pré-fusion (conservé parmi les sous-types A et B) associé à l'adjuvant AS01E. Il a été développé par les

laboratoires GSK. Une dose unique de 0,5mL doit être injectée par reconstitution par voie intramusculaire uniquement, de préférence dans le muscle deltoïde.

Le vaccin RSVPreF3 OA était plus réactogène que le placebo, mais la plupart des effets indésirables pour lesquels des rapports ont été sollicités étaient transitoires et de gravité légère à modérée. L'incidence des effets indésirables graves et des maladies potentielles à médiation immunitaire était similaire dans les deux groupes dans les études (126).

Les données d'immunogénicité du vaccin Arexvy® disponibles à ce jour chez les sujets âgés de 60 ans et plus sont issues de l'étude de phase I/II (RSV 0A=ADJ-002) et des études de phase III (RSV 0A=ADJ 004 et RSV 0A=ADJ 006). Les analyses de ces données indiquent (77,142,143) :

- Qu'une primovaccination, réalisée avec une seule dose, induit des taux d'anticorps anti-VRS-A, anti-VRS-B et d'Ig spécifiques du RSVPreF3 plus élevés que dans le groupe placebo un mois après la vaccination. Ces taux, mesurés à un an et à 18 mois après la vaccination, diminuent régulièrement dans le temps, tout en restant supérieurs à ceux mesurés avant la vaccination.
- Une dose de rappel, réalisée 12 mois après une primovaccination avec une seule dose, entraîne une nouvelle augmentation des taux des anticorps anti-VRS-A, VRS-B, et des IgG anti- RSVPref3 mesurés un mois plus tard. Néanmoins, ces taux mesurés un mois après la dose de rappel sont à des niveaux inférieurs à ceux obtenus un mois après la première dose.

iii. Abrysvo®

Abrysvo® est une solution injectable commercialisée par Pfizer. C'est un vaccin recombinant bivalent sans adjuvant composé de deux antigènes F stabilisés en forme pré-fusion, 847A et 847B représentant respectivement les deux sous-groupes A et B du VRS (60µg de chaque antigène). Une dose unique de 0,5mL doit être injectée après reconstitution par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras.

Le profil de tolérance est rassurant selon les études cliniques et principalement dans l'étude RENOIR (128):

- L'incidence des réactions locales était plus élevée avec le vaccin (12,1 %) qu'avec le placebo (6,6 %) et l'incidence des réactions systémiques étaient de 10,5% dans le groupe vacciné contre 6% dans le groupe placebo ;
- Des taux similaires d'effets indésirables liés au traitement ont été rapportés dans 1,4 % dans le groupe vacciné contre 1,0% dans le groupe placebo ;
- Des effets indésirables graves ont été signalés chez environ 2,3% des participants de chaque groupe.

iv. mResvia®

mRESVIA® est un vaccin à base d'ARNm développé par Moderna pour protéger les personnes âgées contre le VRS. Il a été approuvé par la FDA en mai 2024, marquant une étape importante en tant que premier vaccin à ARNm approuvé pour une maladie autre que le COVID-19. Le vaccin contient 50µg d'une séquence d'ARNm modifiée qui code pour la protéine F du VRS sous conformation pré-fusion. L'ARNm, encapsulé au sein de nanoparticules lipidiques, est délivré dans les cellules humaines. Il sera traduit en protéine pré-fusion reconnue comme étrangère par le système immunitaire, induisant des anticorps pour se défendre contre ce virus.

Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension liquide de 0,5 mL. L'administration est unique, par voie intramusculaire.

L'étude ConquerRSV sur le vaccin ARNm-1345, réalisée sur une cohorte de plus de 35 000 participants, révèle des données de sécurité acceptables. Les participants du groupe ARNm-1345 ont eu une incidence plus élevée de réactions indésirables locales sollicitées (58,7 % contre 16,2 %) et de réactions indésirables systémiques (47,7 % contre 32,9 %) que ceux du groupe placebo. Cependant, la plupart des réactions étaient légères ou modérées et transitoires. Des événements indésirables graves sont survenus chez les participants de chacun des groupes d'essai en proportion équivalente (130).

Concernant l'efficacité du vaccin, elle était de 83,7% contre les maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS avec au moins deux signes ou symptômes

et de 82,4 % contre la maladie avec au moins trois signes ou symptômes. Le vaccin est plus efficace contre les IVRI à VRS-A que celles à VRS-B (130).

mResvia® est recommandé aux EUA depuis le 26 juin 2024 par l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) pour tous les adultes de plus de 75 ans et pour ceux âgés de 60 à 74 ans présentant un risque accru de maladie sévère à VRS (131). De plus, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA (Agence européenne des médicaments) a donné un avis favorable à ce nouveau traitement pour la prévention chez les adultes de 60 ans et plus. Cette approbation a permis l'obtention d'une AMM européenne le 23 août 2024.

v. Ad26.RSV.preF-RSV preF

Un vaccin à adénovirus utilise l'adénovirus comme vecteur pour transporter le matériel génétique codant une protéine du pathogène ciblé, stimulant ainsi une réponse immunitaire sans causer la maladie. L'ADN codant la région d'intérêt est inséré dans l'ADN de l'adénovirus. Une fois injecté dans le corps, l'adénovirus pénètre dans les cellules humaines, où son ADN est libéré et transcrit en ARN messager (ARNm). Cet ARNm est ensuite traduit en protéines par les cellules hôtes, ce qui déclenche une réponse immunitaire spécifique sans que le virus lui-même se réplique ou cause d'infection. Pour l'Ad26.RSV.preF-RSV preF, le gène d'intérêt est la protéine pré-F stabilisée. L'ajout de la protéine pré-fusion du VRS a amélioré davantage la réponse humorale (129).

Les vaccins à adénovirus font l'objet de recherche depuis plusieurs décennies et ont émergés au cours des épidémies d'Ebola et de la pandémie de SARS-CoV2. Ils présentent de nombreux avantages comme une stimulation importante de l'immunité cellulaire et humorale, une rapidité de développement et une stabilité à des températures réfrigérées tout en assurant une absence de répllication de l'adénovirus au sein de l'organisme.

Chez les adultes âgés de 65 ans ou plus, le vaccin protéique Ad26.RSV.preF-RSV preF présente des données d'efficacité et d'immunogénicité intéressantes (129).

Chez les patients souffrant de trois symptômes ou plus d'infection des voies respiratoires inférieures (la maladie la plus grave), l'efficacité vaccinale est de 80,0%. Chez les patients présentant deux symptômes ou plus d'infection des voies respiratoires inférieures, l'efficacité vaccinale est de 75,0%. Pour les patients ayant un symptôme ou plus d'infection des voies respiratoires inférieures associé à au moins un symptôme systémique, l'efficacité du vaccin est de 69,8%. De plus, le délai médian de retour à l'état de santé habituel après une infection respiratoire aiguë médiée par le VRS était de 19 jours dans le groupe vacciné contre 30 jours dans le groupe placebo (129).

Les données de tolérance et de sécurité sont rassurantes. La taille importante de l'échantillon sur lequel l'étude a été réalisée est un point fort de l'étude et fait de ce vaccin une arme prometteuse. D'autres essais sont en cours, avec pour objectif de recruter des patients dans le monde entier sur des périodes de suivi prolongées pour renforcer les preuves d'efficacité et d'innocuité (129).

vi. MVA-BN-RSV

Le vaccin MVA-BN-RSV était un candidat vaccin à large immunogénicité, induisant des réponses humorales et cellulaires à de multiples protéines du VRS, développé par la firme Bavarian Nordic. Il utilisait le virus de la vaccine Ankara modifié (MVA), non réplicatif, qui permet de coder non seulement pour la protéine F (exprimée en tant que pré-F et post-F) mais aussi pour les glycoprotéines de surface et pour des protéines internes. Cela présente l'avantage de produire des anticorps dirigés contre plusieurs protéines pour éviter l'échappement de potentiels mutants (144).

Toutefois, au cours de l'essai clinique de phase 3, il n'a pas réussi à démontrer une protection suffisante contre les formes graves de la maladie. En conséquence, son programme de développement s'est interrompu en juillet 2023.

c) Chez la femme enceinte

Au cours de l'été 2024, la HAS a défini ses recommandations vaccinales contre le VRS en France afin de protéger les nouveau-nés pendant les premiers mois de vie et d'ainsi réduire le fardeau que représente les infections à VRS dans cette population.

Le vaccin Abrysvo® (RSVpreF), développé par Pfizer, a obtenu une AMM européenne en août 2023 dans une indication : la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation active de la mère entre 24 et 36 SA (semaines d'aménorrhée).

La HAS recommande de vacciner les femmes enceintes en fin de grossesse, entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée avec le vaccin Abrysvo® (61). Il permet :

- D'éviter que la future mère ne développe dans les jours suivant l'accouchement une infection à VRS, transmise au nouveau-né ;
- Le passage transplacentaire d'anticorps afin d'assurer une immunité passive dans la période post-natale.

La DGS a précisé dans un DGS-Urgent le 27 août 2024 que l'ensemble des femmes enceintes d'âge gestationnel compris entre 32 et 36 SA entre les mois de septembre et de janvier étaient éligibles à la vaccination (145).

Deux études ont été menées afin de documenter l'innocuité, la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité de la vaccination par Abrysvo® :

- L'étude SAVVY (146) de phase 2b, multicentrique (Argentine, Chili, Afrique du Sud, EUA, Nouvelle Zélande, Australie) a évalué l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de deux doses : 60µg ou 120µg de chaque antigène. Elle montre que la vaccination par RSVPreF chez les femmes enceintes, réalisée en moyenne 7 semaines avant l'accouchement, induit des taux d'anticorps neutralisants contre les VRS A et B plus élevés que dans le groupe placebo, avec une efficacité de transfert transplacentaire des anticorps vers le nourrisson indépendamment de la dose (120 µg ou 240 µg) et du moment de la vaccination (entre 24 et 36 semaines d'aménorrhée). Les anticorps transférés offrent des taux chez les nouveau-nés supérieurs à ceux de la mère, et leur demi-vie est estimée entre 39 et 40 jours. De plus, l'efficacité vaccinale était de :

- 84,7% contre les IVRI à VRS ayant fait l'objet d'une consultation médicale ;
- 91,5% contre les IVRI graves à VRS nécessitant une consultation chez le médecin ;
- L'étude de phase 3 multicentrique MATISSE, qui se termine fin 2024, n'a, à ce jour, pas encore publié les données d'immunogénicité. Cependant, concernant l'efficacité, les données ont permis de révéler que (147) :
 - La vaccination est efficace contre les IVRI sévères à VRS à 81,8% à J90 (90 jours de naissance) et à 69,4% à J180.
 - Une efficacité vaccinale de 67,7% dans la réduction des hospitalisations à J90 qui décroît avec le temps jusqu'à 33,3% à J360.

Le taux d'anticorps neutralisants maternels est multiplié par 11,0 à 15,1 pour le VRS A et par 13,7 à 17,5 pour le VRS B. Le ratio de transfert d'anticorps spécifiques du VRS à travers le placenta de la mère à l'enfant (ratio du titre de neutralisation du sang du cordon sur le titre de neutralisation de la mère) a varié de 1,4 à 2,1 selon les sous-types viraux et les schémas vaccinaux (146).

Concernant la tolérance, la vaccination n'a révélé aucun problème de sécurité évident, que ce soit pour la mère ou pour le nouveau-né (61,146). Plus de 4000 femmes enceintes et leurs nourrissons ont participé à l'évaluation du vaccin. Les résultats montrent un bon profil de tolérance, avec des réactions locales et systémiques principalement légères à modérées, des proportions similaires d'EI entre les groupes vaccinés et placebo, et aucune augmentation significative d'événements indésirables graves ou d'anomalies congénitales. Les nourrissons ont également présenté des EI dans des proportions comparables entre les groupes, avec une fréquence similaire de naissances prématurées et de faible poids de naissance. Cependant, la HAS souhaite instaurer un système de pharmacovigilance renforcé afin de surveiller un éventuel surrisque de naissances prématurées, qui n'est pas significatif pour Abrysvo® mais qui a entraîné l'arrêt du développement d'un vaccin concurrent : le vaccin RSVPreF3-MAT développé par le laboratoire GSK (148). Ce dernier a été arrêté à cause d'une différence significative de naissance prématurée et de décès chez les enfants nés de mères vaccinées avec le vaccin par rapport au groupe placebo. C'est un vaccin monovalent constitué d'une protéine de surface F du VRS, conservé entre les sous-types A et B, tandis que le vaccin de Pfizer est un vaccin bivalent contenant deux antigènes distincts comme décrit précédemment. En l'attente de ces données et

compte tenu du manque d'efficacité vaccinale chez les prématurés, la vaccination ne doit pas être faite avant 32 semaines d'aménorrhée.

Comme pour les personnes âgées, la vaccination de la femme enceinte par Abrysvo® peut être réalisée concomitamment à celle contre la grippe. Cependant, un délai de 2 semaines doit être respecté entre l'administration d'Abrysvo® et la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche conformément à l'AMM du vaccin contre le VRS (148) : l'augmentation du titre d'anticorps anticoquelucheux après la vaccination concomitante à celle du VRSpreF n'atteint pas le critère prédéfini de non-infériorité. Aucune étude concernant la vaccination simultanée contre le SARS-CoV2 et contre le VRS n'a été réalisée ce jour.

La commission de transparence de la HAS estime que le vaccin Abrysvo® présente un SMR modéré dans la protection passive contre les IVRI causées par le VRS chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse. L'ASMR est mineur (ASMR IV) (149). Il est remboursé par l'assurance maladie à 100% dans le cadre de l'assurance maternité (150).

Des recommandations internationales sur l'utilisation de l'Abrysvo® ont été publiées ces derniers mois :

- Aux EUA, la FDA (Food and Drug Administration) présente des recommandations identiques à celles de la HAS (151) ;
- Au Royaume-Uni, le JCVI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation) recommande une vaccination annuelle des femmes enceintes à partir de 28 SA, sans préférer nirsevimab ou Abrysvo® (140) ;
- En Belgique, le CSS (Conseil supérieur de la santé) recommande de privilégier la période de 28 à 36 SA sans préférer nirsevimab ou Abrysvo® (152) ;
- Aux Pays-Bas, le nirsevimab est recommandé préférentiellement à l'Abrysvo®. Selon ce pays, la protection conférée par la vaccination est insuffisante puisqu'elle ne protège que 6 mois, ce qui est seulement intéressant pour les femmes accouchant juste avant ou pendant la saison épidémique (153) .

L'acceptabilité par les professionnels de santé et les femmes enceintes est plutôt bonne. La proportion de femmes enceintes favorables à la vaccination contre le VRS est similaire à celle retrouvée pour la grippe et le SARS-CoV2. En France, environ 57% des femmes étaient favorables à la vaccination contre le VRS des femmes

enceintes contre 72% des hommes. Cependant, à titre de comparaison, le vaccin contre le virus de la grippe qui est un vaccin recommandé chez la femme enceinte quel que soit le trimestre de grossesse, n'a été réalisé que dans 21,1% des cas entre 2019 et 2021. Les facteurs associés à l'acceptabilité de la vaccination contre le VRS par les femmes enceintes étaient la confiance globale accordée aux vaccins, une bonne connaissance de la maladie et la promotion de la vaccination par les personnels de santé prenant en charge les femmes enceintes. (61)

Les données médico-économiques de la HAS estiment que la vaccination maternelle seule n'est pas coût-efficace mais que c'est l'association des deux stratégies préventives qui pourrait réduire l'impact économique du VRS sur le système de santé.

4. Immunisation du nouveau-né : vaccination ou anticorps monoclonal ?

En France, afin de prévenir les infections à VRS chez les nouveau-nés, deux alternatives sont possibles : la vaccination maternelle par Abrysvo® ou l'injection de nirsevimab chez le nouveau-né et nourrisson au cours de la première année de vie. Face aux traitements préventifs mis à disposition, la HAS a communiqué des données permettant aux futurs parents de prendre une décision éclairée quant au choix de l'immunisation de leur nouveau-né :

Tableau IV. Avantages et inconvénients des deux stratégies préventives chez le nouveau-né. D'après le communiqué de presse de la HAS du 13 juin 2024 (148).

	Vaccination maternelle par Abrysvo®	Immunisation du nouveau-né par nirsevimab
Avantages	- Pas d'injection au nouveau-né ; - Protection dès la naissance via les anticorps maternels ayant traversé la barrière transplacentaire ; - Le vaccin produisant des anticorps contre plusieurs sites de la protéine F, il pourrait être plus résistant aux mutations éventuelles de la protéine F.	- Efficacité et sécurité prouvées grâce aux études MELODY (112) et HARMONIE (114) ; - Peut être administré jusqu'à 2 ans.
Inconvénients	- Risque de naissance prématurée mis en évidence avec un autre vaccin maternel que Abrysvo® ; - Efficacité diminue dans le temps (jusqu'à 6 mois) ; - Taux d'anticorps dépend du statut immunitaire maternel et du moment de l'accouchement (faible si mère immunodéprimée et si accouchement prématuré).	- Nécessité de réaliser une injection chez le nouveau-né, le plus tôt possible après la naissance en phase pré-épidémique ou épidémique ; - Risque d'émergence de mutations pouvant altérer la sensibilité du VRS au nirsevimab.

La HAS préconise cependant l'administration du nirsevimab au nouveau-né dans quelques cas particuliers (77) :

- En cas de mère immunodéprimée ;
- En cas de nouveau-né prématuré ;
- En cas d'intervalle de moins de 14 jours entre la vaccination maternelle et la naissance ;
- En cas d'une nouvelle grossesse chez une mère ayant déjà été vaccinée. En effet, actuellement, il n'existe aucune donnée sur l'efficacité de la première dose administrée à vie pour protéger les nourrissons issus de grossesses ultérieures, ni sur l'innocuité de l'administration de doses supplémentaires au cours de ces grossesses.

Les campagnes de vaccination maternelle et d'immunisation du nouveau-né sont menées concomitamment, de septembre à janvier pour la France métropolitaine (148). Afin de faciliter l'acceptabilité des parents et la mobilisation des professionnels de santé, la HAS recommande une accessibilité des deux traitements préventifs dans les maternités.

IV. CONCLUSION

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est aujourd'hui identifié comme l'une des principales causes d'infections respiratoires chez les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes âgées et les individus immunodéprimés. Sa prévalence mondiale et les complications qu'il engendre, tant sur le plan clinique qu'économique, en font un enjeu de santé publique majeur.

Chez les nourrissons, le VRS est la principale cause de bronchiolite, touchant chaque année des millions d'enfants à travers le monde. En France, près de 30 % des enfants de moins de deux ans sont affectés, entraînant des hospitalisations fréquentes et des coûts significatifs pour le système de santé. La saisonnalité du VRS, aggravée par les épidémies simultanées de SARS-CoV-2 et de grippe, alourdit la charge des services pédiatriques.

Les formes sévères du VRS sont particulièrement préoccupantes pour les populations vulnérables, telles que les prématurés, les enfants atteints de cardiopathies congénitales ou de bronchodysplasie, ainsi que les adultes souffrant de maladies chroniques comme la BPCO ou l'insuffisance cardiaque. Les immunodéprimés sont également à haut risque de développer des formes graves, parfois mortelles. Si la mortalité liée au VRS reste faible dans les pays industrialisés, elle demeure élevée dans les pays à faibles revenus, mettant en lumière l'importance d'une réponse globale et équitable à cette menace.

Les impacts économiques du VRS sont tout aussi préoccupants. En France, les dépenses liées à sa gestion sont estimées à des centaines de millions d'euros par an. Cela souligne la nécessité d'intensifier les recherches pour développer des traitements plus efficaces et des stratégies de prévention accessibles.

Sur le plan thérapeutique, les options restent limitées. Bien que la ribavirine soit disponible depuis plusieurs décennies, son efficacité est controversée et ses effets secondaires significatifs. Des antiviraux en développement, tels que le zelicapavir, le sisunatovir et le ziresovir, montrent des résultats prometteurs, mais des essais cliniques à grande échelle sont encore nécessaires pour confirmer leur sécurité et leur efficacité.

D'un point de vue préventif, des progrès notables ont été réalisés. Les anticorps monoclonaux, tels que le palivizumab et le nirsevimab (Beyfortus®), représentent des avancées importantes pour prévenir les formes graves du VRS chez les nourrissons. Alors que le palivizumab a prouvé son efficacité malgré un schéma contraignant (injections mensuelles), le nirsevimab offre une alternative avec une protection prolongée grâce à une seule injection couvrant toute la saison épidémique. Cette avancée, confirmée par des études cliniques et en conditions réelles, permet de réduire significativement les hospitalisations et les formes graves de bronchiolite.

Enfin, l'émergence de vaccins pour les personnes âgées et les femmes enceintes, tels que l'Arexvy® et l'Abrysvo®, marque une étape décisive dans la protection des populations les plus vulnérables. Ces innovations ouvrent de nouvelles perspectives pour la lutte contre le VRS et la protection des groupes à risque.

La prise de conscience de l'impact du VRS sur nos systèmes de santé incite au développement de nouvelles approches thérapeutiques. Actuellement, la prévention, à travers différents procédés, constitue la seule stratégie disponible. Cependant, face à l'ampleur de la menace que représente le VRS, une approche globale et coordonnée, combinant prévention, traitement et vaccination, est essentielle pour atténuer efficacement son impact sur la santé publique mondiale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kimura H, Nagasawa K, Tsukagoshi H, Matsushima Y, Fujita K, Yoshida LM, et al. Molecular evolution of the fusion protein gene in human respiratory syncytial virus subgroup A. *Infect Genet Evol.* 1 sept 2016;43:398-406.
2. Blount RE, Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* juill 1956;92(3):544-9.
3. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA): isolation, properties and characterization. *Am J Epidemiol.* 1 nov 1957;66(3):281-90.
4. Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Petitjean J, Duhamel JF. Histoire naturelle de l'infection humaine à virus respiratoire syncytial. *J Pédiatrie Puériculture.* 1 juin 1999;12(4):217-24.
5. Braun MR, Deflubé LR, Noton SL, Mawhorter ME, Tremaglio CZ, Fearn R. RNA elongation by respiratory syncytial virus polymerase is calibrated by conserved region V. *PLoS Pathog.* 27 déc 2017;13(12):e1006803.
6. Amarasinghe GK, Ayllón MA, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Blasdel KR, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019. *Arch Virol.* 1 juill 2019;164(7):1967-80.
7. Samal SK, Collins PL. RNA replication by a respiratory syncytial virus RNA analog does not obey the rule of six and retains a nonviral trinucleotide extension at the leader end. *J Virol.* août 1996;70(8):5075-82.
8. McGivern DR, Collins PL, Fearn R. Identification of Internal Sequences in the 3' Leader Region of Human Respiratory Syncytial Virus That Enhance Transcription and Confer Replication Processivity. *J Virol.* févr 2005;79(4):2449-60.
9. Hanley LL, McGivern DR, Teng MN, Djang R, Collins PL, Fearn R. Roles of the respiratory syncytial virus trailer region: Effects of mutations on genome production and stress granule formation. *Virology.* 25 oct 2010;406(2):241-52.
10. Lay MK, González PA, León MA, Céspedes PF, Bueno SM, Riedel CA, et al. Advances in understanding respiratory syncytial virus infection in airway epithelial cells and consequential effects on the immune response. *Microbes Infect.* 1 mars 2013;15(3):230-42.
11. Ke Z, Dillard RS, Chirkova T, Leon F, Stobart CC, Hampton CM, et al. The Morphology and Assembly of Respiratory Syncytial Virus Revealed by Cryo-Electron Tomography. *Viruses.* 20 août 2018;10(8):446.

12. Huong TN, Ravi Iyer L, Lui J, Wang DY, Tan BH, Sugrue RJ. The respiratory syncytial virus SH protein is incorporated into infectious virus particles that form on virus-infected cells. *Virology*. 1 mars 2023;580:28-40.
13. Fearn R, Collins PL. Role of the M2-1 Transcription Antitermination Protein of Respiratory Syncytial Virus in Sequential Transcription. *J Virol*. juill 1999;73(7):5852-64.
14. Bermingham A, Collins PL. The M2-2 protein of human respiratory syncytial virus is a regulatory factor involved in the balance between RNA replication and transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 sept 1999;96(20):11259-64.
15. Spann KM, Tran KC, Collins PL. Effects of Nonstructural Proteins NS1 and NS2 of Human Respiratory Syncytial Virus on Interferon Regulatory Factor 3, NF- κ B, and Proinflammatory Cytokines. *J Virol*. mai 2005;79(9):5353-62.
16. Langedijk JP, Schaaper WM, Melen RH, van Oirschot JT. Proposed three-dimensional model for the attachment protein G of respiratory syncytial virus. *J Gen Virol*. juin 1996;77 (Pt 6):1249-57.
17. Satake M, Coligan JE, Elango N, Norrby E, Venkatesan S. Respiratory syncytial virus envelope glycoprotein (G) has a novel structure. *Nucleic Acids Res*. 11 nov 1985;13(21):7795-812.
18. Mn T, Ss W, Pl C. Contribution of the respiratory syncytial virus G glycoprotein and its secreted and membrane-bound forms to virus replication in vitro and in vivo. *Virology*. 25 oct 2001;289(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11689051/>
19. Bukreyev A, Yang L, Fricke J, Cheng L, Ward JM, Murphy BR, et al. The secreted form of respiratory syncytial virus G glycoprotein helps the virus evade antibody-mediated restriction of replication by acting as an antigen decoy and through effects on Fc receptor-bearing leukocytes. *J Virol*. déc 2008;82(24):12191-204.
20. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):233-45.
21. Trento A, Galiano M, Videla C, Carballal G, García-Barreno B, Melero JA, et al. Major changes in the G protein of human respiratory syncytial virus isolates introduced by a duplication of 60 nucleotides. *J Gen Virol*. nov 2003;84(Pt 11):3115-20.
22. Trento A, Casas I, Calderón A, Garcia-Garcia ML, Calvo C, Perez-Breña P, et al. Ten Years of Global Evolution of the Human Respiratory Syncytial Virus BA

Genotype with a 60-Nucleotide Duplication in the G Protein Gene. *J Virol.* août 2010;84(15):7500-12.

23. Eshaghi A, Duvvuri VR, Lai R, Nadarajah JT, Li A, Patel SN, et al. Genetic Variability of Human Respiratory Syncytial Virus A Strains Circulating in Ontario: A Novel Genotype with a 72 Nucleotide G Gene Duplication. *PLoS ONE.* 28 mars 2012;7(3):e32807.

24. Hotard AL, Laikhter E, Brooks K, Hartert TV, Moore ML. Functional Analysis of the 60-Nucleotide Duplication in the Respiratory Syncytial Virus Buenos Aires Strain Attachment Glycoprotein. *J Virol.* 27 mai 2015;89(16):8258-66.

25. Guanglin Cui, Liu H, Li X, Ming L. Preliminary functional and phylogeographic analyses of the 72 nucleotide duplication region in the emerging human respiratory syncytial virus ON1 strain attachment glycoprotein gene. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* mars 2020;123:109800.

26. Hultquist J, Rios-Guzman E, Simons L, Dean T, Agnes F, Pawlowski A, et al. Altered RSV Epidemiology and Genetic Diversity Following the COVID-19 Pandemic. *Res Sq.* 15 déc 2023;rs.3.rs-3712859.

27. Collins PL, Huang YT, Wertz GW. Nucleotide sequence of the gene encoding the fusion (F) glycoprotein of human respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1984;81(24):7683-7.

28. Tayyari F, Marchant D, Moraes TJ, Duan W, Mastrangelo P, Hegele RG. Identification of nucleolin as a cellular receptor for human respiratory syncytial virus. *Nat Med.* 14 août 2011;17(9):1132-5.

29. Zimmer G, Budz L, Herrler G. Proteolytic activation of respiratory syncytial virus fusion protein. Cleavage at two furin consensus sequences. *J Biol Chem.* 24 août 2001;276(34):31642-50.

30. Bolt G, Pedersen LØ, Birkeslund HH. Cleavage of the respiratory syncytial virus fusion protein is required for its surface expression: role of furin. *Virus Res.* 1 juin 2000;68(1):25-33.

31. Day ND, Branigan PJ, Liu C, Gutshall LL, Luo J, Melero JA, et al. Contribution of cysteine residues in the extracellular domain of the F protein of human respiratory syncytial virus to its function. *Virol J.* 24 mai 2006;3:34.

32. Zhao X, Singh M, Malashkevich VN, Kim PS. Structural characterization of the human respiratory syncytial virus fusion protein core. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 déc 2000;97(26):14172-7.

33. McLellan JS, Ray WC, Peeples ME. Structure and Function of RSV Surface Glycoproteins. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:83-104.
34. Melero JA, Mas V, McLellan JS. Structural, antigenic and immunogenic features of respiratory syncytial virus glycoproteins relevant for vaccine development. *Vaccine*. 11 janv 2017;35(3):461-8.
35. McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, et al. Structure of RSV Fusion Glycoprotein Trimer Bound to a Prefusion-Specific Neutralizing Antibody. *Science*. 31 mai 2013;340(6136):1113-7.
36. Goodwin E, Gilman MSA, Wrapp D, Chen M, Ngwuta JO, Moin SM, et al. Infants Infected with Respiratory Syncytial Virus Generate Potent Neutralizing Antibodies that Lack Somatic Hypermutation. *Immunity*. févr 2018;48(2):339-349.e5.
37. Miller RJ, Mousa JJ. Structural basis for respiratory syncytial virus and human metapneumovirus neutralization. *Curr Opin Virol*. 1 août 2023;61:101337.
38. Corti D, Bianchi S, Vanzetta F, Minola A, Perez L, Agatic G, et al. Cross-neutralization of four paramyxoviruses by a human monoclonal antibody. *Nature*. 19 sept 2013;501(7467):439-43.
39. Gilman MSA, Castellanos CA, Chen M, Ngwuta JO, Goodwin E, Moin SM, et al. Rapid profiling of RSV antibody repertoires from the memory B cells of naturally infected adult donors. *Sci Immunol*. 16 déc 2016;1(6):eaaj1879.
40. Flynn JA, Durr E, Swoyer R, Cejas PJ, Horton MS, Galli JD, et al. Stability Characterization of a Vaccine Antigen Based on the Respiratory Syncytial Virus Fusion Glycoprotein. *PLoS ONE*. 20 oct 2016;11(10):e0164789.
41. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. janv 2007;20(1):108-19.
42. Risso-Ballester J, Rameix-Welti MA. Spatial resolution of virus replication: RSV and cytoplasmic inclusion bodies. *Adv Virus Res*. 2023;116:1-43.
43. Tremaglio CZ, Noton SL, Deflubé LR, Fearn R. Respiratory Syncytial Virus Polymerase Can Initiate Transcription from Position 3 of the Leader Promoter. *J Virol*. mars 2013;87(6):3196-207.
44. Fearn R, Peeples ME, Collins PL. Increased expression of the N protein of respiratory syncytial virus stimulates minigenome replication but does not alter the balance between the synthesis of mRNA and antigenome. *Virology*. 15 sept 1997;236(1):188-201.

45. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med*. 7 janv 2016;374(1):62-72.
46. Tristram DA, Hicks W, Hard R. Respiratory syncytial virus and human bronchial epithelium. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. juill 1998;124(7):777-83.
47. Tan YR, Yang T, Liu SP, Xiang Y, Qu F, Liu HJ, et al. Pulmonary peptidergic innervation remodeling and development of airway hyperresponsiveness induced by RSV persistent infection. *Peptides*. 1 janv 2008;29(1):47-56.
48. Ashrafuzzaman M, Naim Z, Billah M, Rana SM. Replication and Transcriptional Regulation Review of Respiratory Syncytial Virus (RSV). In 2017. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Replication-and-Transcriptional-Regulation-Review-Ashrafuzzaman-Naim/d798b592b9467942bfacd4cc99f51c8d8209cf60>
49. Sarmiento RE, Tirado RG, Valverde LE, Gómez-García B. Kinetics of antibody-induced modulation of respiratory syncytial virus antigens in a human epithelial cell line. *Virol J*. 3 juill 2007;4:68.
50. Carole G. Intérêt des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) antigéniques COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en ville. 2023;
51. Papenburg J, Buckeridge DL, De Serres G, Boivin G. Host and viral factors affecting clinical performance of a rapid diagnostic test for respiratory syncytial virus in hospitalized children. *J Pediatr*. sept 2013;163(3):911-3.
52. Freymuth F, Petitjean J, Eugene-Ruellan G, Vabret A, Brouard J, Duhamel JF, et al. Diagnostic des infections à virus respiratoire syncytial. *Médecine Mal Infect*. 1 nov 1993;23:824-9.
53. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol*. avr 2020;92(4):408-17.
54. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, Bozzola E, Coscia A, Lanari M, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2 oct 2021;47(1):198.
55. Dovizio M, Veronesi C, Bartolini F, Cavaliere A, Grego S, Pagliaro R, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in children aged 0–5 years in Italy. *Ital J Pediatr*. 25 mars 2024;50:57.
56. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus*. 15(3):e36342.

57. Santé publique France. Bronchiolite : la maladie. 17 avril 2024. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite>
58. Santé publique France. Bulletin épidémiologique de la bronchiolite : bilan de la surveillance 2022-2023. Publié le 19 juillet 2023. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/bronchiolite-bilan-de-la-surveillance-hivernale-2022-2023>
59. Santé publique France. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2023-2024. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19-.bilan-de-la-saison-2023-2024>
60. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 28 mai 2022;399(10340):2047-64.
61. Haute Autorité de Santé. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. Validé le 6 juin 2024.
62. Ruiz-Galiana J, Cantón R, Ramos PDL, García-Botella A, García-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, et al. Respiratory syncytial virus: A new era. *Rev Esp Quimioter*. 2024;37(2):134.
63. Baraldi E, Bonadies L, Manzoni P. Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases. *Am J Perinatol*. sept 2020;37(S 02):S26-30.
64. Coutts J, Fullarton J, Morris C, Grubb E, Buchan S, Rodgers-Gray B, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. mai 2020;55(5):1104-10.
65. Freymuth F. Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : clinique. *EMC - Pédiatrie*. févr 2004;1(1):18-27.
66. Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis*. 2 août 2021;21:730.
67. Choi Y, Hill-Ricciuti A, Branche AR, Sieling WD, Saiman L, Walsh EE, et al. Cost determinants among adults hospitalized with respiratory syncytial virus in the United States, 2017–2019. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(1):151-8.

68. Bowser DM, Rowlands KR, Hariharan D, Gervasio RM, Buckley L, Halasa-Rappel Y, et al. Cost of Respiratory Syncytial Virus Infections in US Infants: Systematic Literature Review and Analysis. *J Infect Dis.* 15 août 2022;226(Suppl 2):S225-35.
69. 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.* 148:e48.
70. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, Brogden R, Nair H, RESCEU Investigators. Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 12 août 2022;226(Suppl 1):S17-21.
71. Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Egeskov-Cavling AM, Chen J, Lehtonen T, Fornes AU, et al. Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization in Adults With Comorbidities in 2 European Countries: A Modeling Study. *J Infect Dis.* 15 mars 2024;229(Supplement_1):S70-7.
72. Nowalk MP, D’Agostino H, Dauer K, Stiegler M, Zimmerman RK, Balasubramani GK. Estimating the burden of adult hospitalized RSV infection including special populations. *Vaccine.* 29 juill 2022;40(31):4121-7.
73. Khawaja F, Chemaly RF. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Haematologica.* juill 2019;104(7):1322-31.
74. Azzi JM, Kyvernitakis A, Shah DP, El Haddad L, Mahajan SN, Ghantaji SS, et al. Leukopenia and lack of ribavirin predict poor outcomes in patients with haematological malignancies and respiratory syncytial virus infection. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2018;73(11):3162-9.
75. Shah DP, Ghantaji SS, Ariza-Heredia EJ, Shah JN, El Taoum KK, Shah PK, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood.* 22 mai 2014;123(21):3263-8.
76. Testaert H, Bouet M, Valour F, Gigandon A, Lafon ME, Philit F, et al. Incidence, management and outcome of respiratory syncytial virus infection in adult lung transplant recipients: a 9-year retrospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 1 juin 2021;27(6):897-903.
77. Haute Autorité de Santé. Recommandation : Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l’adulte âgé de 60 ans et plus. Version du 27 juin 2024. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024->

07/recommandation_strategie_vaccinale_de_prevention_des_infections_par_le_vrs_chez_ladulte_age_de_60_ans_et_plus..pdf

78. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon J. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 11 nov 2022;17(1):e13031.

79. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Jia H, Barrett A, et al. Change in functional status associated with respiratory syncytial virus infection in hospitalized older adults. *Influenza Other Respir Viruses*. nov 2022;16(6):1151-60.

80. CDC. Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV). 2024. RSV in Adults. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/rsv/older-adults/index.html>

81. Nuttens C, Barbet V, Watier L, Loubet P, Casalegno JS, Vanhems P, et al. EPH233 Estimation of the Epidemiological and Economic Burden of RSV and Influenza Infection in the Hospital Setting Among Adults 65 Years and Older in France. *Value Health*. 1 déc 2023;26(12):S246.

82. Ruckwardt TJ. The road to approved vaccines for respiratory syncytial virus. *NPJ Vaccines*. 2023;8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10519952/>

83. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique : Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. Novembre 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf

84. Gatt D, Martin I, AlFouzan R, Moraes TJ. Prevention and Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Pathogens*. 17 janv 2023;12(2):154.

85. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children - Ventre, K - 2007 | Cochrane Library ; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000181.pub3/full>

86. Otto WR, Lee G, Thurm CW, Hersh AL, Gerber JS. Ribavirin Use in Hospitalized Children. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 14 juin 2022;11(8):386-7.

87. Tejada S, Martinez-Reviejo R, Karakoc HN, Peña-López Y, Manuel O, Rello J. Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory Syncytial Virus-Related Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther*. sept 2022;39(9):4037-51.

88. Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN, El Taoum KK, Jiang Y, Popat U, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother.* août 2013;68(8):1872-80.
89. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2013;56(2):258-66.
90. Roymans D, Alnajjar SS, Battles MB, Sitthicharoenchai P, Furmanova-Hollenstein P, Rigaux P, et al. Therapeutic efficacy of a respiratory syncytial virus fusion inhibitor. *Nat Commun.* 1 août 2017;8:167.
91. Ferrero F, Lin CY, Liese J, Luz K, Stoeva T, Nemeth A, et al. CROCuS, a Phase II Study Evaluating the Antiviral Activity, Clinical Outcomes, and Safety of Rilematovir in Children Aged ≥ 28 Days and ≤ 3 Years with Acute Respiratory Tract Infection Due to Respiratory Syncytial Virus. *Paediatr Drugs.* 2024;26(4):411-27.
92. Nilsson AC, Pullman J, Napora P, Luz K, Gupta A, Draghi J, et al. A pilot phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study to explore the antiviral activity, clinical outcomes, safety, and tolerability of rilematovir at two dose levels in non-hospitalized adults with respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 1 oct 2023;29(10):1320-7.
93. Cockerill GS, Angell RM, Bedernjak A, Chuckowree I, Fraser I, Gascon-Simorte J, et al. Discovery of Sisunatovir (RV521), an Inhibitor of Respiratory Syncytial Virus Fusion. *J Med Chem.* 8 avr 2021;64(7):3658-76.
94. DeVincenzo J, Tait D, Efthimiou J, Mori J, Kim YI, Thomas E, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Respiratory Syncytial Virus Human Challenge Study of the Antiviral Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of RV521, an Inhibitor of the RSV-F Protein. *Antimicrob Agents Chemother.* 27 janv 2020;64(2):e01884-19.
95. Rhodin MHJ, McAllister NV, Castillo J, Noton SL, Fearn R, Kim IJ, et al. EDP-938, a novel nucleoprotein inhibitor of respiratory syncytial virus, demonstrates potent antiviral activities in vitro and in a non-human primate model. *PLoS Pathog.* 15 mars 2021;17(3):e1009428.
96. Ahmad A, Eze K, Noulin N, Horvathova V, Murray B, Baillet M, et al. EDP-938, a Respiratory Syncytial Virus Inhibitor, in a Human Virus Challenge. *N Engl J Med.* 17 févr 2022;386(7):655-66.

97. Huang LM, Schibler A, Huang YC, Tai A, Chi H, Chieng CH, et al. Safety and efficacy of AK0529 in respiratory syncytial virus-infected infant patients: A phase 2 proof-of-concept trial. *Influenza Other Respir Viruses*. juill 2023;17(7):e13176.
98. DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, Fathi H, Westland C, Chanda S, et al. Activity of Oral ALS-008176 in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N Engl J Med*. 19 nov 2015;373(21):2048-58.
99. Lenghart L, Ouldali N, Honeyford K, Bognar Z, Bressan S, Buonsenso D, et al. Respective roles of non-pharmaceutical interventions in bronchiolitis outbreaks: an interrupted time-series analysis based on a multinational surveillance system. *Eur Respir J*. févr 2023;61(2):2201172.
100. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 1 oct 2003;143(4):532-40.
101. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. sept 1998;102(3 Pt 1):531-7.
102. Wu H, Pfarr DS, Johnson S, Brewah YA, Woods RM, Patel NK, et al. Development of Motavizumab, an Ultra-potent Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in the Upper and Lower Respiratory Tract. *J Mol Biol*. 4 mai 2007;368(3):652-65.
103. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 1 août 2014;134(2):e620-38.
104. Simões EAF, Forleo-Neto E, Geba GP, Kamal M, Yang F, Cicirello H, et al. Suptavumab for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 8 sept 2020;73(11):e4400-8.
105. Beninger P. Nirsevimab-alip. *Clin Ther*. 1 nov 2023;45(11):1159-60.
106. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 30 juill 2020;383(5):415-25.
107. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F, et al. Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine

Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper. Front Immunol. 2021;12:708939.

108. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence concernant le nirsevimab. Adopté le 19 juillet 2023. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20356_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20356.pdf)

[20356_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20356.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20356_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20356.pdf)

109. Assurance Maladie. Le Beyfortus®, nouveau médicament préventif contre la bronchiolite, est disponible à la commande. 19 septembre 2023. 2023. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/pharmacien/actualites/le-beyfortusr-nouveau-medicament-preventif-contre-la-bronchiolite-est-disponible-la-commande>

110. Journal officiel de la république française. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. 30 avril 2024.

111. Journal officiel de la république française. Avis relatif à la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie portant fixation du taux de participation de l'assuré applicable à des spécialités pharmaceutiques. 30 avril 2024.

112. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med. 3 mars 2022;386(9):837-46.

113. Muller WJ, Madhi SA, Nuñez BS, Cots MB, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. N Engl J Med. 19 avr 2023;388(16):1533-4.

114. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. N Engl J Med. 28 déc 2023;389(26):2425-35.

115. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med. 3 mars 2022;386(9):892-4.

116. Paireau J, Durand C, Raimbault S, Cazaubon J, Mortamet G, Viriot D, et al. Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023–January 2024. Influenza Other Respir Viruses. 2024;18(6):e13311.

117. Brault A, Pontais I, Enouf V, Debeuret C, Bloch E, Paireau J, et al. Estimates of effectiveness and impact of nirsevimab on hospitalisations for RSV bronchiolitis in metropolitan France, 2023-2024 : a modelling study. 2024. Disponible sur: <https://pasteur.hal.science/pasteur-04501465>

118. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, Shum M, Schrimpf C, Lorrot M, et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 11 juill 2024;391(2):144-54.
119. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, Hannelas E, Kahn I, Pierron C, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Eurosurveillance*. 25 janv 2024;29(4):2400033.
120. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, López-Labrador FX, Mengual-Chuliá B, Fernández-García C, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Eurosurveillance*. 8 févr 2024;29(6):2400046.
121. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. août 2024;24(8):817-28.
122. Moline HL. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7309a4.htm>
123. Phuah JY, Maas BM, Tang A, Zhang Y, Caro L, Railkar RA, et al. Quantification of clesrovimab, an investigational, half-life extended, anti-respiratory syncytial virus protein F human monoclonal antibody in the nasal epithelial lining fluid of healthy adults. *Biomed Pharmacother*. 31 déc 2023;169:115851.
124. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1 avr 1969;89(4):405-21.
125. Killikelly AM, Kanekiyo M, Graham BS. Pre-fusion F is absent on the surface of formalin-inactivated respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 29 sept 2016;6:34108.
126. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 16 févr 2023;388(7):595-608.

127. Falsey AR, Walsh EE, Scott DA, Gurtman A, Zareba A, Jansen KU, et al. Phase 1/2 Randomized Study of the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in Adults With Concomitant Inactivated Influenza Vaccine. *J Infect Dis*. 21 déc 2021;225(12):2056-66.
128. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 20 avr 2023;388(16):1465-77.
129. Falsey AR, Williams K, Gymnopoulos E, Bart S, Ervin J, Bastian AR, et al. Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF-RSV preF Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 16 févr 2023;388(7):609-20.
130. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 14 déc 2023;389(24):2233-44.
131. Britton A. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Adults Aged ≥60 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7332e1.htm>
132. Chen GL, Mithani R, Kapoor A, Lu S, Asmar LE, Panozzo CA, et al. 234. Safety and Immunogenicity of mRNA-1345, an mRNA-Based RSV Vaccine in Younger and Older Adult Cohorts: Results from a Phase 1, Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis*. 15 déc 2022;9(Suppl 2):ofac492.312.
133. Athan E, Baber J, Quan K, Scott RJ, Jaques A, Jiang Q, et al. Safety and Immunogenicity of Bivalent RSVpreF Vaccine Coadministered With Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mai 2024;78(5):1360-8.
134. NHS, Health Research Authority. Research study RSV OA=ADJ-017. 22 août 2022. Disponible sur: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/rsv-oaadj-017/>
135. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 21 juill 2023;72(29):793-801.
136. Federal Ministry of Social Affairs, Health, Care and Consumer Protection. Vaccination recommendations 2023/2024. 14 mai 2024. Disponible sur:

<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html>

137. Norwegian Institute of Public Health. Handbook for healthcare professionals. 13 août 2024. Disponible sur: <https://www.fhi.no/va/vaksinasjonshandboka/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/rs-virusvaksine/>

138. The Public Health Agency of Sweden. RSV vaccination. 6 août 2024. Disponible sur: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/vaccin-mot-rs-virus/>

139. Royal college of physicians of Ireland. Recommendations for passive immunisation and vaccination against respiratory syncytial virus in infants, children and older adults. 12 octobre 2023. Disponible sur: [https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2023-](https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2023-12/2023.10.12_NIAC_evidence_synthesis_and_recommendations_re._R.pdf)

[12/2023.10.12_NIAC_evidence_synthesis_and_recommendations_re._R.pdf](https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2023-12/2023.10.12_NIAC_evidence_synthesis_and_recommendations_re._R.pdf)

140. Department of Health and Social Care of UK. Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement. 11 Septembre 2023. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023>

141. Santé publique France. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge. 22 avril 2024. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-d-age>

142. Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, Essink B, Vandermeulen C, Fogarty C, et al. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVPreF3) Candidate Vaccine in Older Adults: Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis.* 29 juill 2022;227(6):761-72.

143. GSK. Product monograph of Arexvy. 4 août 2023. Disponible sur: <https://ca.gsk.com/media/6988/arexvy.pdf>

144. Jordan E, Kabir G, Schultz S, Silbernagl G, Schmidt D, Jenkins VA, et al. Reduced Respiratory Syncytial Virus Load, Symptoms, and Infections: A Human Challenge Trial of MVA-BN-RSV Vaccine. *J Infect Dis.* 20 avr 2023;228(8):999-1011.

145. DGS-Urgent. Thérapeutiques disponibles pour la prochaine campagne d'immunisation des nouveaux-nés et nourrissons contre les infections à VRS. 27 août 2024. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs->

urgent_no2024_13_therapeutiques_disponibles_pour_la_prochaine_campagne_d_i
mmunisation_vrs.pdf

146. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med*. 28 avr 2022;386(17):1615-26.

147. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 19 avr 2023;388(16):1451-64.

148. Haute Autorité de Santé. Vaccination maternelle contre le VRS : une nouvelle possibilité pour protéger le nouveau-né. 13 juin 2024. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3522378/fr/vaccination-maternelle-contre-le-vrs-une-nouvelle-possibilite-pour-protoger-le-nouveau-ne

149. HAS. Avis de la commission de transparence sur le vaccin Abrysvo. 10 juillet 2024. Disponible sur: <https://production-apollon-documents.s3.fr-par.scw.cloud/ygya16kyguw1668y1tofvk1i67c8>

150. Assurance Maladie. L'Assurance Maladie prend désormais en charge 2 traitements préventifs contre la bronchiolite. 04 septembre 2024. 2024. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/actualites/l-assurance-maladie-prend-desormais-en-charge-2-traitements-preventifs-contre-la-bronchiolite>

151. FDA. Abrysvo. 30 juillet 2024 ; Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abrysvo>

152. Superior Health Council of Belgium. Vaccination against RSV (Adults). Septembre 2023. Disponible sur:
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20230918_shc-9725_rsv_vaccination_adults_vweb_1.pdf

153. The Health Council of the Netherlands. Immunisation against RSV in the first year of life. 14 février 2024. Disponible sur:
<https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2024/02/14/immunisation-against-rsv-in-the-first-year-of-life>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : VAILLANT

Prénom : Nolan

Titre de la thèse : LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS) : IMPACT SOCIÉTAL ET ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN 2024

Mots-clés : virus respiratoire syncytial, VRS, infection des voies respiratoires inférieures, bronchiolite, nirsevimab, palivizumab, Arexvy®, Abrysvo®

Résumé : Le virus respiratoire syncytial (VRS) est l'agent étiologique le plus fréquemment retrouvé dans les bronchiolites du nourrisson. Il est également responsable d'infections des voies respiratoires inférieures sévères chez les adultes atteints de pathologies chroniques, les immunodéprimés et les personnes âgées. Les hospitalisations liées à ce virus saisonnier surchargent les systèmes de santé en période épidémique. Les dépenses liées à sa pathogénicité représentent un réel enjeu de santé publique, encourageant la recherche à développer des moyens pour prévenir l'impact du VRS.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, marquée par la découverte des conformations de la protéine de fusion et des sites antigéniques associés permettent le développement de traitements efficaces.

Pour la prévention de la maladie à VRS, seul le palivizumab était disponible en Europe depuis 1999 pour les nourrissons à risque. Depuis 2023, plusieurs traitements préventifs ont été approuvés en France, tel que le nirsevimab, un anticorps monoclonal permettant la protection des nouveau-nés mais aussi tels que les vaccins Arexvy® et Abrysvo® pour la protection des personnes âgées et des nouveau-nés via la vaccination des femmes enceintes. D'autres thérapeutiques préventives et curatives sont en cours d'étude, plaçant le VRS au cœur des sujets d'actualité.

Membres du jury :

Présidente : Madame le Professeur Anne GOFFARD, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur : Monsieur le Docteur REGUEME Alexandre, Assistant spécialiste des hôpitaux, CHU de Lille

Assesseurs : Madame le Docteur COULON Pauline, PH, CHU de Lille
Monsieur le Docteur ODDOUX Olivier, PH, CH de Béthune
Beuvry