



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RECOMMANDATION

**Recommandation
vaccinale contre les
infections à VRS
chez les femmes
enceintes**

Validé par le Collège le 27 mars 2024

Table des figures

Figure 1 : Part de la bronchiolite parmi les actes SOS médecins chez les enfants de moins de 2 ans, France, 2015-2024 (Source – Santé Publique France : données Oscour)	26
Figure 2 : Part de la bronchiolite parmi les passages aux urgences chez les enfants de moins de 2 ans, France, 2015-2024 (Source – Santé Publique France : données Oscour)	27
Figure 3 : Part de la bronchiolite parmi les hospitalisations après passage aux urgences chez les enfants de moins de 2 ans, France, 2015-2024 (Source – Santé Publique France : données Oscour)	27
Figure 4 : Part de la bronchiolite parmi les hospitalisations en service de réanimation après passage aux urgences chez les enfants de moins de 2 ans, France, 2015-2024 (Source – Santé Publique France : données Oscour)	27
Figure 5 : Charge virale évaluée par RT-Qpcr ou culture dans l'essai Human Challenge Study WI257521, d'après Schmoele-Thoma <i>et al.</i> , 2022 (33)	47
Figure 6 : Courbe des titres d'anticorps neutralisants du VRS chez les Femmes enceintes... ..	50
Figure 7 : Courbe des titres d'anticorps neutralisants le VRS chez les nourrissons.....	52
Figure 8 : Moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants, chez les mères et les nouveaux nés (sang du cordon) contre le VRS A et le VRS B (rapportées aux moyennes géométriques chez les femmes et nouveaux nés dont les mères avaient reçu le placebo) en fonction de l'âge gestationnel au moment de la vaccination d'après Simoes et al., 2022 (37)	53
Figure 9 : Résumé des principaux résultats : Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants 50% des RSVA et RSB au moment de la délivrance ou de l'accouchement, et ratios du transfert transplacentaire	54
Figure 12 : Titres d'anticorps neutralisants à 50% du VRS A et VRS B, selon l'âge (en mois), chez les nourrissons nés de mères vaccinées à 24-36 semaines par rapport à ceux obtenus après 1 dose de palivizumab	55

Table des tableaux

Tableau 1 : Format PICOT des questions d'évaluation relatives à l'immunogénicité, l'efficacité clinique, tolérance, à l'acceptabilité et à l'évaluation économique	18
Tableau 2 : résumé des études incluses pour la soumission	37
Tableau 3 : Etude MATISSE - Caractéristiques des femmes enceintes incluses (population de tolérance)	40
Tableau 4 : Etude MATISSE - Caractéristiques des nourrissons à la naissance (population de tolérance)	41
Tableau 5 : Efficacité vaccinale du vaccin Abrysvo contre les IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale à J90, 120, 150, 180 après la naissance.....	42
Tableau 6 : Efficacité vaccinale du vaccin Abrysvo contre les IVRI-VRS sévères nécessitant une consultation médicale à J90, 120, 150, 180 après la naissance.....	43

Tableau 7 : Etude MATISSE - Analyses en sous-groupes des deux critères de jugement principaux.....	43
Tableau 9 : Etude MATISSE – IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale (rapportées par l’investigateur) survenant dans les 210 jours, 240 jours, 270 jours et 360 jours après la naissance (population d’efficacité évaluable)	44
Tableau 9 : Etude MATISSE – Hospitalisations dues au VRS (validée par un comité d’adjudication) survenant dans les 90 jours, 120 jours, 150 jours, 180 jours et 360 jours après la naissance (population d’efficacité évaluable).....	44
Tableau 10 : Etude MATISSE – Critères de jugement exploratoires	45
Tableau 11 : Etude MATISSE – Critères de jugement exploratoires dans le sous-groupe des nourrissons prématurés nés à moins de 37 semaines d’âge gestationnel	45
Tableau 12 : Rapport de transfert placentaire des titres d’anticorps neutralisants du VRS.....	50
Tableau 13 : Ratio de transfert placentaire mère-enfant des titres d’anticorps neutralisants du VRS.....	51
Tableau 14 : Base de données poolée sur la sécurité des participantes d’âge ≤ 49 ans	56
Tableau 15 : Participantes enceintes et non enceintes incluses dans la population de sécurité	57
Tableau 16 : Caractéristiques démographiques et à l’inclusion de toutes les femmes enceintes et non enceintes de la population de sécurité.....	58
Tableau 17 : Nourrissons participants nés de mères vaccinées pendant la grossesse inclus dans la population de sécurité.	60
Tableau 18 Caractéristiques démographiques et à l’inclusion de tous les nourrissons participants de la population de sécurité.....	60
Tableau 19 : Réactions locales dans les 7 jours suivant la vaccination chez les participantes enceintes et non enceintes incluses dans la population de sécurité	62
Tableau 20 : Réactions systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination chez les participantes enceintes et non enceintes incluses dans la population de sécurité	64
Tableau 21 : Événements indésirables signalés dans le mois suivant la vaccination chez les participantes enceintes et non enceintes incluses dans la population de sécurité.....	67
Tableau 22 Événements indésirables par catégorie signalés dans le mois suivant la naissance des nourrissons participants - Population de sécurité	68
Tableau 23 : Naissances prématurées en fonction de la catégorie de pays	70
Tableau 24 : Nombre de naissances prématurée et à terme selon le délai entre la vaccination et l’accouchement.	70
Tableau 25 : Issue de la grossesse chez les femmes enceintes participantes - Population de sécurité	72
Tableau 26 : Effets indésirables à la suite de l’administration d’Abrysvo – RCP Abrysvo	74
Tableau 27 : Moyennes géométriques des titres d’anticorps anticoquelucheux dans les groupes RSVpreF/dTca et placebo/dTca et leur ratio.....	78

Tableau 28 : Efficacité clinique des anticorps monoclonaux synagis et beyfortus et du vaccin Abrysvo	88
Tableau 29 : Scenarios de campagne de vaccination	94

Document provisoire

Descriptif de la publication

Titre	Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Évaluer la pertinence d'intégrer le vaccin Abrysvo dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez les nourrissons par l'immunisation active des femmes enceintes.
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Diane LASTENNET sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint à la cheffe de service et Andrea LASSERRE cheffe du service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins
Recherche documentaire	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service SDV Service Documentation et Veille.
Auteurs	Iman HAMADA, Diane LASTENNET et Ahcène ZEHNATI, chef.fes de projet, Laura BALDACHINO interne en pharmacie, Elisabeth ROUVEIX chargée de mission, Aurore MICHELET interne en médecine sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint à la cheffe de service
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 27 mars 2024
Actualisation	
Autres formats	

Sommaire

Synthèse 9

1. Introduction	16
2. Méthode d'évaluation	17
3. Contexte	21
3.1. Le virus respiratoire syncytial	21
3.2. Épidémiologie du VRS	22
3.3. Traitement et prévention	28
3.4. Information générale sur Abrysvo	30
3.4.1. Caractéristiques du vaccin	30
3.4.1.1. Classification	30
3.4.1.2. Présentation et technique d'administration	30
3.4.1.3. Conservation	30
3.4.2. Autorisation de mise sur le marché	30
3.4.2.1. Indication	30
3.4.2.2. Posologie et schéma vaccinal	30
3.4.2.3. Contre-indication	30
3.4.2.4. Co-administration	30
3.5. Information sur les autres vaccins en cours de développement	31
3.6. Etat des lieux des recommandations vaccinales contre le VRS chez la femme enceinte à l'étranger	31
3.7. Données de couvertures vaccinales chez la femme enceinte en France	33
4. Résultats de l'évaluation	36
4.1. Panorama des données disponibles	36
4.2. Efficacité vaccinale	39
4.2.1. Etude C3671008 (MATISSE)	39
4.2.1.1. Design et objectif de l'étude	39
4.2.1.2. Description de la population d'étude	40
4.2.1.3. Résultats d'efficacité : Analyse des critères de jugement principaux chez les nourrissons	42
4.2.1.4. Résultats d'efficacité : critères de jugement secondaires chez les nourrissons	44
4.2.1.5. Résultats d'efficacité : Critères de jugement exploratoires chez les nourrissons	45
4.2.2. Etude SAVY	46
4.2.3. Autres données disponibles : Etude WI257521	46
4.3. Immunogénicité	48

4.3.1. Etude SAVVY	48
4.3.2. Autres études	54
4.4. Sécurité et tolérance	56
4.4.1. Caractéristiques des populations considérées	56
4.4.1.1. Population adulte : femmes enceintes et non enceintes	57
4.4.1.2. Nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse	59
4.4.2. Sécurité et tolérance chez les femmes enceintes	61
4.4.2.1. Evènements indésirables sollicités	61
4.4.2.2. Evènements indésirables non sollicités	66
4.4.3. Sécurité et tolérance chez les nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse	68
4.4.3.1. Evènements indésirables non sollicités	68
4.4.3.2. Evènements d'intérêt particulier, évènements indésirables graves et décès	69
4.4.3.3. Autres observations en rapport avec la sécurité/issue de la grossesse	71
4.4.4. Effets indésirables du médicament	74
4.4.5. Données de pharmacovigilance	75
4.5. Vaccinations concomitantes	76
4.5.1. Vaccin antigrippal	76
4.5.2. Vaccin dTca	76
4.5.3. Vaccin Covid-19	78
4.6. Comparaison indirecte avec les anticorps monoclonaux	79
4.6.1. Beyfortus (nirsévimab)	79
4.6.2. Synagis (palivizumab)	86
4.6.3. Résumé	86
4.7. Acceptabilité de la vaccination des femmes enceintes et des professionnels de santé	88
4.8. Evaluations économiques	90
4.8.1. Les études relatives à l'évaluation des coûts des infections à VRS en France	90
4.8.2. Vaccination maternelle durant la grossesse (Abrysvo) versus absence d'intervention	91
4.8.3. Vaccination maternelle durant la grossesse versus immunisation des nourrissons avec les anticorps monoclonaux à action prolongée	91
4.9. Date de campagne de vaccination des femmes enceintes	94
4.10. Position du groupe de travail	96
5. Recommandations	98
Table des annexes	105
Références bibliographiques	122
Participants	128

Document provisoire

Synthèse

Chaque année en France, près de 30 % des nourrissons de moins de deux ans sont touchés par la bronchiolite (tous virus confondus) et 2 à 3% de l'ensemble des enfants de moins d'un an seraient hospitalisés pour une bronchiolite sévère.

L'épidémie saisonnière débute généralement à la mi-octobre pour atteindre un pic en décembre et se termine à la fin de l'hiver. À la suite de la levée des mesures de prévention contre la Covid-19, la saison 2022- 2023 a été caractérisée par un début particulièrement précoce, une durée prolongée et une forte intensité avec pour conséquence une tension exceptionnelle sur le système de soins pédiatriques et ambulatoires.

Le vaccin Abrysvo développé par la firme Pfizer a reçu une AMM européenne le 23 août 2023. Il a reçu une indication pour la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation active de la mère pendant la grossesse.

La direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 4 mai 2023 afin d'évaluer la pertinence d'intégrer ce nouveau vaccin dans la stratégie de prévention des infections par le VRS.

L'objectif de ce rapport est d'analyser l'ensemble des données disponibles afin d'évaluer la pertinence d'intégrer la vaccination des femmes enceintes par le vaccin Abrysvo dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez les nourrissons.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération :

- **L'expression clinique d'une infection à VRS chez le nouveau-né et le nourrisson** allant du simple « rhume » à la bronchiolite et la pneumonie ; la bronchiolite étant le plus souvent bénigne avec une guérison spontanément au bout de 5 à 10 jours ;
- **L'absence d'immunité durable conférée par une infection naturelle à VRS ;**
- **La circulation élevée du VRS** : la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an. Chaque année, 2 à 3 % des nourrissons de moins de 1 an seraient hospitalisés pour une bronchiolite plus sévère. Les décès imputables à la bronchiolite aiguë sont très rares (inférieurs à 1 %). Les épidémies de bronchiolite représentent la première cause d'hospitalisation en pédiatrie, déséquilibrant le fonctionnement des urgences et des services de pédiatrie. En 2023-2024, le VRS a été impliqué pour 73 % des cas de bronchiolite admis en réanimation (seul ou en co-infection) et était le seul pathogène identifié pour 63 % des cas admis en réanimation (soit respectivement 381 et 328 cas). Les cas étaient majoritairement âgés de moins de 6 mois (79 %) et 28 % des cas avaient au moins une comorbidité identifiée ou étaient prématurés. Aucun décès n'a été signalé parmi les cas.
- **La situation épidémiologique** :
 - avant l'émergence du SARS-CoV-2 : l'épidémie commençait habituellement en France hexagonale à la mi-novembre, atteignait le pic épidémique en décembre et s'achevait à la fin du mois de janvier.
 - Depuis l'émergence de la Covid-19, les épidémies de bronchiolites ont été très perturbées. **L'épidémie de la saison 2023-2024** a démarré mi-octobre, soit précocement en comparaison aux saisons précédant l'émergence de la Covid-19, avec un début d'épidémie 4 semaines plus tôt qu'en moyenne sur les saisons 2010-2020 mais 2 semaines plus tardivement que les deux

saisons précédentes. Des différences importantes de saisonnalité des épidémies à bronchiolites dans les territoires ultra-marins, en particulier depuis l'épidémie de Covid-19 ;

- **La prise en charge médicale d'une infection à VRS** reposant principalement sur des soins de support et l'absence d'option thérapeutique spécifique à cette infection ;
- **La mise en place en septembre 2023 d'une campagne d'immunisation passive par anticorps monoclonal** (nirsévimab, Beyfortus) organisée par les pouvoirs publics pour l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole a rencontré une forte adhésion des professionnels de santé et des parents. En effet, une enquête IPSOS financée par Sanofi rapporte que 8 parents sur 10 acceptent d'immuniser leurs nourrissons en maternité et, les premières données recueillies par Sanofi en Espagne (enquête en Galice) annoncent des couvertures d'immunisation qui dépassent les 80 % dans les populations éligibles. Les données de surveillance dans cette région montrent une diminution importante du nombre d'hospitalisation dues au VRS, compatibles avec un effet protecteur du nirsévimab (Beyfortus) contre les infections à VRS.
- **Les caractéristiques du vaccin Abrysvo**, vaccin bivalent recombinant non adjuvanté constitué de quantités égales de deux antigènes F stabilisés, notés 847A et 847B, représentant respectivement les deux sous-groupes A et B du VRS ;
- **Les données d'efficacité du vaccin Abrysvo** chez 7 128 nourrissons nés de mère vaccinées pendant la grossesse, issues de l'étude MATISSE, un essai de phase 3 multicentrique en double aveugle, randomisé en deux bras parallèles, contrôlé versus placebo montrant qu'un seul des deux co-critères de jugement de cette étude a atteint une supériorité statistiquement significative :
 - une réduction des cas d'infections des voies respiratoires inférieures à VRS (IVRI-VRS) nécessitant une consultation médicale non significative (efficacité vaccinale (EV) égale à 57,1% (14,7 ; 79,8) ; la significativité n'est pas retenue du fait d'une borne inférieure de l'IC en-dessous de 20 %) dans les 90 jours suivant la naissance
 - une réduction des cas d'IVRI-VRS sévères significatives à J90, 120, 150 et 180 (EV 81,8% (40,6 ; 96,3), 73,9 % (40,6-96,3), 70,9 % (44,5-85,9), 69,4 % (44,3-84,1) respectivement)
 - une réduction des hospitalisations, critère de jugement secondaire : EV de 67,7 % (IC99,17 % : 15,9 ; 89,5) rapportée à J90 après la naissance avant de décroître dans le temps atteignant les valeurs de 59,5 % (8,3 ; 83,7), 56,4 % (5,2 ; 81,5), 56,8 % (10,1 ; 80,7), 33,3 % (-17,6 ; 62,9) à J120, 150, 180 et 360 après la naissance respectivement ;
 - l'absence de données robustes (critère de jugement principal) sur l'impact de la vaccination sur les hospitalisations conventionnelles et les hospitalisations en soins intensifs ;
 - des données lacunaires sur l'efficacité vaccinale de la vaccination chez les nouveau-nés prématurés de moins de 37 semaines d'aménorrhée ;
- **L'absence de corrélat de protection** établi pour la prévention des infections par le VRS ;
- **Les données d'immunogénicité** du vaccin Abrysvo disponibles à ce jour chez la femme enceinte, le nouveau-né et le nourrisson principalement issues des analyses intermédiaires aux États-Unis de l'étude de phase IIb SAVVY (406 femmes enceintes et 403 nourrissons) montrant :
 - une induction de taux d'anticorps neutralisants contre les VRS A et B plus élevés chez les femmes recevant une vaccination par un des candidats vaccin (RSVPreF) à différentes doses et

formulations (dont celle de l'AMM) comparativement au groupe placebo à partir de 2 semaines après la vaccination et jusqu'à 6 mois après l'accouchement

- des taux d'anticorps similaires après une vaccination à la dose de 120 µg (dose retenue pour la formulation de l'AMM) et 240 µg de RSVpreF
 - un transfert efficace d'anticorps neutralisants par voie transplacentaire de la mère au nourrisson dans des prélèvements effectués au niveau du cordon et chez le nourrisson
 - un taux d'anticorps neutralisants obtenu dans le sang du cordon similaire quelle que soit la date de vaccination de la mère entre 24 et 36 semaines de grossesse et une demi-vie des titres d'anticorps neutralisants chez les nourrissons pour les VRS A et B combinés variant de 39 à 40 jours
- **Les données de tolérance** du vaccin Abrysvo évaluées chez plus de 4000 femmes enceintes et nourrissons montrant :
- un bon profil de tolérance avec des réactions locales et les événements systémiques survenus après l'administration du vaccin RSVpreF de sévérité légère à modérée le plus généralement
 - des proportions de femmes enceintes présentant des événements indésirables graves (EIG) signalés après la vaccination jusqu'à 6 mois après l'accouchement similaires dans les groupes RSVpreF et placebo (16,2 % contre 15,2 %). Aucun EI ayant entraîné la mort du fœtus ou de la mère n'a été évalué comme étant lié à la vaccination de la mère.
 - une fréquence similaire des EI et les EIG chez les nourrissons participants rapportés à dans les groupes RSVpreF et placebo
 - des proportions de nourrissons participants présentant des EIG entre la naissance et l'âge de 24 mois similaires dans le groupe RSVpreF (17,5 %) et dans le groupe placebo (17,5 %). Dans les deux groupes, la plupart des EIG signalés à la date de clôture des données sont survenus entre la naissance et l'âge de 1 mois ($\leq 15,5$ %). Les anomalies congénitales rapportées comme EIG sont survenues à une fréquence similaire dans les groupes RSVpreF et placebo (5,0 % et 6,2 %).
 - la proportion de nourrisson de faible poids de naissance rapportée à une fréquence similaire dans les groupes RSVpreF et placebo (5,1 % contre 4,3 %).
 - une proportion non significativement plus élevée de naissances prématurées a été rapportée dans le groupe RSVpreF (5,7 % [IC95% : 4,9 ; 6,5]) par rapport au groupe placebo (4,7% [IC95% : 4,1 ; 5,5]), correspondant à 201 nourrissons prématurés dans le groupe RSVpreF et 169 dans le groupe placebo. Les proportions des nourrissons nés prématurés selon le délai entre la vaccination et la naissance a été calculé : lorsque le délai entre la vaccination et la naissance était le plus court (≤ 7 jours), la proportion de nouveau-nés prématurés était du même ordre de grandeur dans le groupe RSVpreF et dans le groupe placebo (5,5 % contre 7,7 % respectivement). La survenue de naissances prématurées n'a pas été considérée par l'investigateur principal de l'étude comme reliée à la vaccination et n'est pas considérée comme un effet indésirable du vaccin. A ce jour, les autorités européennes ont conclu à une absence de signal concernant un risque potentiel de naissances prématurées.
- **L'arrêt de l'essai clinique de phase 3 évaluant le vaccin Arexvy (vaccin protéique adjuvanté)**, développé par la firme GSK et administré aux femmes enceintes en vue de protéger les nouveau-nés et nourrissons contre le VRS, à la suite de la détection d'une différence significative de naissance prématurée ainsi que de décès chez les enfants nés de mères vaccinées avec le candidat vaccin par rapport au placebo : 238 naissances prématurées sur 3496 (6,8 %) ont été rapportées dans le bras vaccin et 86 sur 1739 (4,9 %) dans le bras placebo, représentant environ une naissance prématurée supplémentaire pour 54 mères vaccinées ;

- **Les principes généraux de vaccinologie suggérant que le risque d'interférence entre les vaccins inactivés ayant une teneur antigénique différente est probablement limité ;**
- **Les données d'immunogénicité d'une co-administration** avec d'autres vaccins, limitées à ce jour :
 - avec le vaccin dTCa : non-infériorité de la réponse en anticorps tétanos et diphtérie lorsque le vaccin dTCa est administré de façon concomitante au vaccin RSVpreF et non-infériorité de la réponse anticorps anti-RSV A et anti-RSV B lorsque le vaccin RSVpreF est administré dans le même temps que le vaccin dTCa. Une augmentation du taux d'anticorps anticoquelucheux après la vaccination lorsque celle-ci est réalisée en même temps que celle par RSVpreF n'atteignant pas le critère prédéfini de non-infériorité.
 - avec un vaccin antigrippal : aucune étude évaluant la sécurité et les réponses immunitaires des vaccins anti-VRS avec des vaccins antigrippaux recommandés chez la femme enceinte. Des données issues d'une étude menée chez les adultes de plus de 65 ans a montré des titres de neutralisation des VRS A et B numériquement plus faibles et des titres d'inhibition de l'hémagglutination des virus grippaux A et B numériquement plus faibles lors de l'administration concomitante d'Abrysvo et du vaccin inactivé de la grippe saisonnière avec adjuvant par rapport à l'administration séparée atteignant les critères de non-infériorité
 - avec les vaccins contre la Covid-19 : aucune étude évaluant la sécurité et les réponses immunitaires des vaccins anti-VRS et anti-Covid-19 n'a été identifiée à ce jour.
 - avec les vaccins administrés chez le nourrisson après la naissance : l'absence d'étude d'interférence de la vaccination maternelle per-partum sur la réponse immune de la primovaccination DTCaPHibHB, pneumocoque et MénCC chez le nourrisson.
- **L'absence de données de surveillance post commercialisation de ce vaccin ;**
- **Les données d'efficacité de Beyfortus et Synagis** : L'efficacité des anticorps monoclonaux dans la réduction des hospitalisations liées au VRS a été estimée entre 45 % et 55 % pour le Synagis (palivizumab) et entre 62,1 % et 83,2 % [67,8 ; 92,0] pour Beyfortus (nirsévimab). Les données disponibles à ce jour ne permettent de comparaisons robustes avec le vaccin Abrysvo (populations incluses différentes, critère de jugement différents, etc.).
- **Les données d'efficacité en vie réelle du Beyfortus** : Plusieurs études évaluant l'impact et l'efficacité en vie réelle du Beyfortus ont été réalisées en France au cours de la période épidémique 2023 - 2024. Une étude française multicentrique incluant 1035 enfants de moins de 12 mois a rapporté une efficacité en vie réelle du nirsévimab sur l'hospitalisation pour bronchiolite associée au VRS de 83,0 % (IC 95 %, 73,4-89,2). Deux autres études d'efficacité en vie réelle du Beyfortus sont en cours en France (étude de Santé publique France et étude EPINIR-BRON).
- **L'absence de données à ce jour concernant le risque d'émergence de mutations virales** lié à l'utilisation d'anticorps monoclonaux, susceptibles de diminuer la sensibilité du VRS au nirsévimab.
- **Les recommandations internationales** notamment les Etats-Unis et le Royaume-Uni qui ont détaillé leur stratégie vaccinale contre les VRS chez les femmes enceintes :

- les autorités de santé américaines recommandent l'utilisation du vaccin Abrysvo entre la 32^e et 36^e semaine de grossesse (versus entre la 24^e et la 36^e semaine d'aménorrhée dans l'AMM européenne). Pour justifier la restriction de la fenêtre de vaccination, le CDC a analysé les données disponibles pour les femmes vaccinées entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée dans l'essai Matisse et a pris en considération les éléments suivants : i) le déséquilibre toujours présent mais atténué dans les naissances prématurées ; ii) les naissances prématurées dans le groupe vacciné ayant lieu majoritairement à 36 semaines de d'aménorrhée (72%, 49/68) ; iii) l'inversion du déséquilibre des naissances prématurées aux États-Unis (le plus grand pays participant à l'essai) passant de 4,0% dans le groupe vaccin versus 4,4% dans le groupe placebo.
 - au Royaume-Uni, le JCVI recommande un programme de vaccination annuel des femmes enceintes et estime qu'il pourrait être plus avantageux de décider de vacciner à partir de la 28^e semaine d'aménorrhée. Aucune préférence n'a été avancée envers une immunisation par Beyfortus ou par Abrysvo.
 - plusieurs autres pays ont annoncé travailler à l'élaboration d'une stratégie de vaccination contre les VRS (Irlande, Argentine).
- **Les données d'acceptabilité :**
- les enquêtes d'acceptabilité de la vaccination contre le VRS par les femmes enceintes et les professionnels de santé menées aussi bien en France qu'à l'étranger sont encourageantes. Une étude réalisée à Saint Etienne décrit une proportion de femmes enceintes favorables à une vaccination contre le VRS comparable à celle observée pour la vaccination contre la grippe, la Covid 19 et la coqueluche. Une bonne connaissance de la maladie, la confiance accordée au vaccin, et la promotion de la vaccination par les professionnels de santé prenant en charge les femmes enceintes sont également associées à une meilleure acceptabilité de la vaccination contre le VRS par les femmes enceintes.
 - l'absence de données d'acceptabilité relative entre immunisation par anticorps monoclonaux et vaccination pendant la grossesse ;
- **Les couvertures vaccinales (CV) des vaccins recommandés chez la femme enceinte :**
- la CV antigrippale des femmes enceintes entre 2019 et 2021 a été estimée à 21,1% ;
 - le taux de femmes enceintes n'ayant reçu aucun vaccin contre la Covid-19 avant ou pendant la grossesse était de 25,4 % début mars 2022 ;
 - les données concernant la CV des vaccins contre la coqueluche ne sont pas encore disponibles compte tenu de la récente recommandation de vaccination chez la femme enceinte (2022).
- **Les données médico-économiques** qui montrent que :
- la VM n'était pas coût-efficace en comparaison avec l'absence d'intervention.
 - la VM annuelle pendant la grossesse serait une stratégie coût-efficace par rapport à l'immunisation si le prix par dose de la vaccination pendant la grossesse était au moins 50 % inférieur au prix de l'AcM.
 - une meilleure efficacité de la VM saisonnière par rapport à la VM annuelle.
 - la domination des programmes saisonniers d'immunisation des nourrissons par rapport à l'immunisation toute l'année.
 - la combinaison d'une stratégie de VM avec l'immunisation des nourrissons à haut risque, y compris ceux nés prématurément ou atteints de maladies chroniques, permettrait de réduire l'impact budgétaire sur le système de santé par rapport à un programme utilisant uniquement le Beyfortus.

- **Les différents scénarios envisageables concernant la période de vaccination** des femmes enceintes (vaccination annuelle pour couvrir les nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de la période épidémique, vaccination de juillet à décembre pour couvrir les nourrissons qui auront maximum 6 mois au cours de la période épidémique, vaccination en phase pré-épidémique et jusqu'à la fin de l'épidémie (soit de septembre à janvier) pour faciliter la communication et l'articulation avec la campagne d'immunisation)
- La **position des membres du groupe de travail** concernant la recommandation vaccinale contre les VRS chez les femmes enceintes

Au terme de son évaluation, la HAS recommande la vaccination des femmes enceintes contre le VRS afin de réduire le fardeau lié aux infections à VRS chez les nourrissons. Elle considère que le vaccin Abrysvo peut être utilisé dans le cadre de cette stratégie vaccinale. Toutefois, dans l'attente de données de pharmacovigilance supplémentaires et afin de limiter les conséquences compte tenu d'un potentiel surrisque de naissances prématurées (non significatif pour ce vaccin, mais ayant conduit à l'arrêt du développement d'un vaccin concurrent), et compte tenu du manque de données d'efficacité vaccinale pour les nouveau-nés prématurés, la HAS recommande, par précaution, que le vaccin soit administré uniquement entre la 32ème et la 36ème semaine d'aménorrhée.

En outre, dans l'état actuel des connaissances, la HAS précise que la vaccination maternelle et l'immunisation par anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives et ne recommande pas l'administration systématique de ces deux médicaments. La HAS recommande que les deux stratégies de prévention des infections à VRS soient présentées et expliquées au(x) futur(s) parent(s) pendant la grossesse afin de permettre leur décision éclairée quant à la protection du nourrisson. Néanmoins, dans les cas où la vaccination n'a pas été réalisée chez la femme enceinte ou lorsqu'elle n'est probablement pas efficace (nouveau-nés prématurés <37 SA, intervalle entre la vaccination et la naissance de moins de 14 jours), la HAS préconise un rattrapage par immunisation par anticorps monoclonaux. En l'absence de données d'efficacité et d'immunogénicité chez les femmes immunodéprimées, la HAS recommande préférentiellement l'administration d'anticorps monoclonaux chez le nourrisson.

Compte tenu du caractère saisonnier du VRS ainsi que des données d'efficacité contre les formes sévères qui montrent une protection optimale pendant les trois premiers mois après l'accouchement, la HAS recommande que la vaccination soit réalisée chez les femmes enceintes de 32 à 36 semaines dès la phase pré-épidémique et jusqu'à la fin de la période épidémique (soit de septembre à janvier pour la métropole). Afin d'optimiser la mobilisation et l'acceptabilité des professionnels de santé et des parents, la HAS préconise une accessibilité des deux médicaments (vaccin et anticorps monoclonaux) dans les maternités.

La HAS précise que le vaccin Abrysvo peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe ou contre la Covid-19 et rappelle que, conformément à son AMM, un intervalle minimum de deux semaines est recommandé entre l'administration d'Abrysvo et l'administration du vaccin de rappel adulte diphtérie-tétanos-coqueluche-polio acellulaire (dTcaP).

En l'absence de donnée concernant la sécurité et l'efficacité d'une dose additionnelle de vaccin dans le cadre d'une grossesse consécutive, la HAS ne se prononce pas sur la pertinence d'une revaccination lors de grossesses ultérieures chez une femme enceinte déjà vaccinée au cours

d'une grossesse antérieure. Dans l'attente de ces données, et compte tenu de la baisse des titres d'anticorps neutralisants contre le VRS chez la femme enceinte dans le temps, la HAS préconise de privilégier l'immunisation du nouveau-né en cas de nouvelle grossesse après une première vaccination.

La HAS rappelle l'importance des gestes barrières comme mesures de protection complémentaires de la vaccination maternelle et de l'immunisation passive du nourrisson par anticorps monoclonal contre le VRS.

La HAS insiste sur l'importance de la mise en place d'une pharmacovigilance renforcée (études de sécurité post-autorisation) notamment en vue de documenter le risque potentiel de naissances prématurées.

Cet avis pourra être revu au regard des résultats complets des essais en cours, des essais à venir, des données de pharmacovigilance et des données en vie réelle des autres pays.

1. Introduction

Chaque année en France, près de 30 % des nourrissons de moins de deux ans sont touchés par la bronchiolite (tous virus confondus) et 2 à 3% de l'ensemble des enfants de moins d'un an seraient hospitalisés pour une bronchiolite sévère. Les épidémies de bronchiolite représentent la première cause d'hospitalisation en pédiatrie, déséquilibrant le fonctionnement des urgences et des services de pédiatrie¹.

L'épidémie saisonnière débute généralement à la mi-novembre pour atteindre un pic en décembre et se termine à la fin de l'hiver. A la suite de la levée des mesures de prévention contre la Covid-19, la saison 2022- 2023 a été caractérisée par un début particulièrement précoce, une durée prolongée et une forte intensité avec pour conséquence une tension exceptionnelle sur le système de soins pédiatriques et ambulatoires.

Actuellement, la stratégie de prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nourrissons repose sur l'immunisation passive avec des anticorps monoclonaux.

Le vaccin Abrysvo développé par la firme Pfizer a obtenu une AMM européenne le 23 août 2023. Il a reçu une indication pour la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation active de la mère pendant la grossesse.

La direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 4 mai 2023 afin d'évaluer la pertinence d'intégrer ce nouveau vaccin dans la stratégie de prévention des infections par le VRS.

L'objectif de ce rapport est d'analyser l'ensemble des données disponibles afin d'évaluer la pertinence d'intégrer la vaccination des femmes enceintes par le vaccin Abrysvo dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez les nourrissons.

¹ [Bronchiolite, SPF](#)

2. Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation a été déterminée par le service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS et examinée par la commission technique des vaccinations (CTV). Une note de cadrage a été validée le 7 septembre 2023 par le Collège de la HAS.

Ces recommandations vaccinales entendent répondre à la saisine de la DGS et s'adressent aux pouvoirs publics.

La méthode de travail élaborée conformément à la procédure RECOVAC a reposé sur la revue de la littérature et l'analyse critique des données scientifiques disponibles sur les différentes questions d'évaluation identifiées. Les stratégies de recherche documentaire sont présentées en annexe 1.

Questions d'évaluation

Afin d'établir des recommandations sur la pertinence d'une vaccination contre le VRS, avec le vaccin Abrysvo, chez les femmes enceintes afin de prévenir les infections par le VRS chez les nourrissons, les questions d'évaluation suivantes ont été identifiées. La déclinaison en format PICOT des questions d'évaluation est décrite dans le tableau ci-après.

Concernant l'évaluation du vaccin Abrysvo :

- Quelles sont les données d'immunogénicité disponibles chez la femme enceinte selon le terme de la grossesse ?
- Quelles sont les données d'efficacité (contre les hospitalisations, les passages aux urgences, les infections sévères ou non des voies respiratoires inférieures dues au VRS) disponibles chez le nourrisson né d'une mère ayant reçu ce vaccin au cours de la grossesse (24-36ème semaine de grossesse) (conférée par les anticorps maternels) ?
- Quelle est la durée de protection chez le nouveau-né et le nourrisson ?
- Quelles sont les données relatives à la tolérance du vaccin chez la femme enceinte, pour elle-même et pour l'enfant (vie foétale puis après la naissance) ?
- Quelles sont les données disponibles (en termes d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance) relatives à la co-administration du vaccin contre le VRS avec les autres vaccins spécifiquement recommandés chez la femme enceinte (coqueluche, grippe et Covid-19) ?
- Quelle est l'acceptabilité de cette vaccination contre le VRS chez la femme (enceinte ou non) et chez les professionnels de santé (en particulier les sages-femmes, les gynécologues-obstétriciens, les médecins généralistes ...) ?
- Quels sont les résultats des études d'évaluations économiques disponibles comparant la vaccination contre les infections à VRS à l'absence de vaccination, ou à la stratégie d'immunisation passive par un anticorps monoclonal ?

Conditions de réalisation, le cas échéant

- Quelle est la période optimale de la grossesse pour réaliser la vaccination ?
- Quel est le délai à respecter en fonction d'éventuelles vaccinations antérieures ?
- Est-il nécessaire de revacciner contre le VRS au cours d'une grossesse ultérieure ?

Tableau 1 : Format PICOT des questions d'évaluation relatives à l'immunogénicité, l'efficacité clinique, tolérance, à l'acceptabilité et à l'évaluation économique

	Immunogénicité	Efficacité clinique	Sécurité/Tolérance	Acceptabilité	Evaluation économique
Patients	Femmes enceintes/ nouveau-nés et nourrissons (nés à terme ou nés prématurément)		Femmes enceintes ou en âge de procréer et professionnels de santé		Femmes enceintes / nouveau-nés et nourrissons (nés à terme ou nés prématurément)
Interventions	Vaccination avec le vaccin contre le VRS (Abrysvo) au cours de la grossesse				
Comparateurs	Comparaison directe avec : Placebo Comparaison indirecte avec : L'anticorps monoclonal Beyfortus® (nirsévimab) ; et Synagis® (palivizumab) chez le prématuré		Comparaison indirecte avec : L'anticorps monoclonal Beyfortus (nirsévimab)		Absence de vaccination / la stratégie d'immunisation passive par l'anticorps monoclonal Beyfortus (nirsévimab)
Outcomes (Critères de jugement)	Taux d'anticorps chez la femme enceinte et le nouveau-né (foetus) Persistance de la réponse immunitaire	Efficacité vaccinale contre : Recours aux soins en rapport avec les infections à VRS : – Passage aux urgences – Hospitalisations (conventionnelle ou en soins critiques) – Consultations ambulatoires : Médecine de ville et MG Infections : – Sévères des voies respiratoires inférieures dues au VRS (test PCR)	Els graves : – Prématurité – Faible de poids de naissance – Mort in utero Réactogénicité	Etudes et enquêtes sur l'adhésion à une vaccination de la femme enceinte : – Chez les femmes enceintes ou en âge de procréer – Chez les professionnels de santé impliqués dans le suivi des femmes pendant leur grossesse	Résultats de l'évaluation économique Années de vie gagnées Années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie Différentiel de coûts Ratio différentiel coût-résultat

		<p>nécessitant une consultation médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des voies respiratoires inférieures dues au VRS (test PCR) nécessitant une consultation médicale <p>Décès imputables à la bronchiolite</p> <p>Persistance de l'efficacité vaccinale (Durée de protection)</p>			
Types d'études	<ul style="list-style-type: none"> - Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études comparatives ou non - Etudes comparatives randomisées 			<ul style="list-style-type: none"> - Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse - Etudes observationnelles 	<ul style="list-style-type: none"> - Revue systématique de la littérature - Etudes coût / efficacité - Etudes coût / utilité

Document 1

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

- Un état des lieux de la situation épidémiologique en France en collaboration avec Santé publique France, le Réseau Sentinelles et le centre national de référence des virus des infections respiratoires.
- Un état des lieux des recommandations vaccinales contre le VRS à l'étranger ;
- Un état des lieux des vaccins en cours de développement ;
- Un état des lieux de l'impact (couverture vaccinale) des recommandations vaccinales chez la femme enceinte (coqueluche, grippe et Covid-19) ;

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

- Quels seraient les circuits de vaccination pour les femmes enceintes ?
- Quelle formation et outils de communication seraient nécessaires en cas de nouvelles recommandations de vaccination contre VRS chez la femme enceinte ?
- Quelle articulation avec la vaccination contre la grippe, la Covid-19 et la coqueluche ?

Groupe de travail

Un groupe de travail externe multidisciplinaire a été constitué par la HAS comprenant des professionnels de santé (obstétricien/ne, sage-femme, pédiatre, infectiologue) et des partenaires institutionnels.

Le groupe s'est réuni le 29 janvier 2024, le compte rendu des échanges et conclusions de cette journée est disponible en annexe.

Consultation publique

Une sollicitation de toutes les parties prenantes à travers une consultation publique sera organisée sur une durée d'un mois au mois d'avril 2024.

Calendrier prévisionnel des productions

- Réunion du groupe de travail : Janvier 2024
- Premier examen de la recommandation vaccinale en CTV : Mars 2024
- Consultation publique : Avril 2024
- Deuxième examen de la recommandation vaccinale en CTV : Mai 2024

3. Contexte

3.1. Le virus respiratoire syncytial

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN, simple brin enveloppé classé dans la famille des *Pneumoviridae* du genre *orthopneumovirus*. Ce virus ubiquitaire, présentent deux sous-types A et B ayant une variabilité antigénique entre eux mais responsable des mêmes maladies. L'homme est le seul hôte du VRS, virus très contagieux pouvant se transmettre par contact direct via la salive, les éternuements, la toux et les mains où par contact indirect via les objets souillés (jouets, tétines...).

Le VRS 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. Selon l'extension de l'atteinte infectieuse respiratoire, du haut vers le bas, l'expression clinique peut aller de la rhinite au syndrome de détresse respiratoire aiguë.

La diffusion du virus en profondeur le long de l'arbre respiratoire dépend avant tout de l'âge et de l'immunité naturelle acquise contre le virus et du terrain. La sévérité clinique de l'infection est liée à plusieurs facteurs comme l'étrécissement anatomique du calibre des bronchioles (nouveau-né et jeune nourrisson de moins de 3 à 6 mois, a fortiori prématuré), le rétrécissement de la lumière bronchiolaire (nourrissons et enfants porteurs de cardiopathies avec shunt gauche/droit ou atteints de maladies respiratoires chroniques comme la dysplasie broncho-pulmonaire) ou à tout âge pour certaines maladies avec défaillance neuromusculaire ou du système immunitaire (elle est ainsi également plus sévère chez le sujet âgé).

Chez le nouveau-né et le nourrisson, l'infection des voies aériennes supérieures peut se compliquer d'une bronchiolite. Les infections des voies respiratoires inférieures représentent l'essentiel du fardeau clinique et hospitalier du VRS et sont diagnostiquées majoritairement comme bronchiolites (80 %) et pneumonie (19%) chez les nourrissons de moins de 6 mois (1).

La bronchiolite aiguë du nourrisson est caractérisée par une gêne respiratoire témoignant de l'atteinte des voies respiratoires inférieures : toux, sibilants et/ou crépitants, accompagnés le plus souvent d'une polypnée et de signes de lutte respiratoire (2). Dans la majorité des cas, la bronchiolite est bénigne et guérit spontanément au bout de 5 à 10 jours, mais la toux peut persister pendant 2 à 4 semaines (3) Dans de rares cas, la bronchiolite impose une hospitalisation voire une admission en réanimation (<1%) (4).

Les nourrissons hospitalisés pour bronchiolite sont majoritairement sans facteur de risque autre que leur jeune âge, et leur saison de naissance ; ils sont le plus souvent nés à terme et sans comorbidité. Les bronchiolites à VRS peuvent être suivies d'épisodes récurrents de respiration sifflante et semble également impliquée dans la survenue d'un asthme (5, 6).

Enfin, une infection naturelle à VRS ne confère pas d'immunité durable et les réinfections par le VRS sont fréquentes (7).

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus très contagieux pouvant se transmettre par contacts direct ou indirect via les objets souillés (jouets, tétines,..., etc.). Le VRS touche l'ensemble de la population, du nouveau-né à l'adulte.

L'expression clinique d'une infection à VRS chez le nouveau-né et le nourrisson peut aller de la rhinite au syndrome de détresse respiratoire aiguë. La bronchiolite est le plus souvent bénigne et guérit spontanément au bout de 5 à 10 jours. Dans de rares cas, cette infection impose une hospitalisation voire une admission en réanimation. Les nourrissons hospitalisés

sont majoritairement sans facteur de risque autre que leur jeune âge, et leur saison de naissance.

Les infections des voies respiratoires inférieures représentent l'essentiel du fardeau clinique et hospitalier du VRS. Une infection naturelle à VRS ne confère pas d'immunité durable et ne protège pas d'une réinfection.

3.2. Épidémiologie du VRS

Le virus respiratoire syncytial (VRS) a été découvert il y a plus de 50 ans et a depuis été identifié comme la cause la plus fréquente d'infections aiguës des voies respiratoires chez les nourrissons.

Au niveau mondial, le VRS est responsable de 33 millions d'infections aiguës des voies respiratoires inférieures engendrant environ 3,6 millions d'hospitalisations et entre 26 000 et 101 000 décès d'enfants de moins de 5 ans (8) Un enfant de moins de 5 ans sur cinq admis pour infection aiguë des voies respiratoires inférieures (ALRI) est diagnostiqué avec une infection à VRS. La plupart des hospitalisations surviennent chez des nourrissons en bonne santé (9). Les hospitalisations et consultations dues au VRS entraînent un fardeau économique et sanitaire conséquent : chaque année, près de 5 milliards d'euros sont dépensés par les gouvernements du monde entier. Le VRS circule toute l'année avec une saisonnalité variable selon les pays. Les épidémies apparaissent annuellement dans l'hémisphère Nord à la mi-octobre pour atteindre un pic en décembre et se terminent à la fin de l'hiver ou au début du printemps dans les climats tempérés. Du fait de ces différents éléments, le VRS est considéré comme une priorité de santé mondiale.

En Europe, la bronchiolite à VRS est la première cause d'hospitalisation pour détresse respiratoire aiguë chez le nourrisson et représente 1,8 % des hospitalisations des nourrissons (10, 11) Selon le réseau européen RESCEU, environ 250 000 hospitalisations pour infection respiratoire dues au VRS sont dénombrées chez les enfants de moins de 5 ans (12). Dans la plupart des cas (75 %), ces infections surviennent chez les enfants âgés de moins d'un an ; les nourrissons âgés de moins de deux mois représentent le groupe le plus touché (12). Les données de surveillance du VRS issues de 15 pays de l'ECDC (13) de 2010 à 2016 montrent que la saison du VRS commence en moyenne au début du mois de décembre, culmine au début du mois de février, et se poursuit jusqu'au début du mois d'avril, avec de grandes variations entre les pays.

En France, le VRS est un virus qui circule de façon élevée et la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an (3). Chaque année, 2 à 3% des nourrissons de moins de 1 an sont hospitalisés pour une bronchiolite plus sévère, ce qui représente presque un tiers de l'ensemble des hospitalisations dans cette tranche d'âge (14). Les décès imputables à la bronchiolite aiguë sont très rares (inférieurs à 1 %). Les épidémies de bronchiolite représentent la première cause d'hospitalisation en pédiatrie, déséquilibrant le fonctionnement des urgences et des services de pédiatrie (3) Une étude nationale menée en France a décrit la charge des hospitalisations chez les jeunes enfants âgés de moins de 5 ans en France de 2010 à 2018. Le taux d'incidence des hospitalisations associées au VRS a augmenté passant de 1,3 à 2,4 pour 1000 personnes-mois. Les enfants dont l'âge était inférieur à 1 an ont été les plus touchés par les hospitalisations associées au VRS (14).

Le fardeau hospitalier de la bronchiolite chez les enfants de moins d'un an en France a été analysé par Santé publique France de 2015 à 2023 à partir des hospitalisations ayant au moins un code CIM-10 spécifique de la bronchiolite à VRS (J21.0) ou sans précision (J21.9) dans le PMSI-MCO. Des analyses

ont été réalisées par période d'octobre à mars et par saison épidémique correspondant au période de dépassement des seuils épidémiques.

Sur la période d'octobre 2015 à mars 2020, une moyenne de 38 058 hospitalisations a été identifiée (min. : 36 165 en 2019-2020, max. : 40 989 en 2018-2019) par période (oct. 2015-mars 2016 à oct. 2019-mars 2020). Lors des épidémies 2015-2020 (période de référence pré-Covid-19), 26 137 hospitalisations ont été identifiées en moyenne (min. : 22 325 en 2019-2020, max. : 29 244 en 2016-2017). Sur la période épidémique 2020-2021, suite à l'émergence de la Covid-19, le nombre d'hospitalisations a nettement diminué (-58% par rapport à la période de référence 2015-2020 pré-Covid-19). Une augmentation était observée en 2021-2022 (+10% par rapport à la période de référence 2015-2020). Lors de la période épidémique 2022-2023, les hospitalisations ont atteint un niveau très supérieur à celui des périodes épidémiques précédentes (42 554, +63% par rapport à la période de référence 2015-2020).

Sur la période 2015 à 2023, les nourrissons âgés de moins de 3 mois représentaient 52% en moyenne des hospitalisations (min. : 49% et max. : 54%), ceux de 3-5 mois 28% (min. : 26% et max. : 29%) et ceux de 6-11 mois 20% (min. : 19% et max. : 24%). La part des bronchiolites à VRS (J21.0) parmi l'ensemble des bronchiolites (VRS J21.0 et sans précision J21.9) a évolué de 50% en moyenne sur la période 2015-2020 à 68% en 2022-2023, ceci pouvant illustrer un recours plus fréquent au diagnostic du VRS dans le cadre de la détection de d'autre virus suite à l'émergence de la Covid-19. Dans ce contexte, l'interprétation des données médico-administratives en tant que reflet du fardeau lié au VRS doit tenir compte de l'évolution des pratiques de diagnostics.

La surveillance de la bronchiolite coordonnée par Santé publique France s'inscrit dans la surveillance des infections respiratoires aiguës (IRA). Pour cette surveillance, Santé publique France s'appuie sur un large réseau d'acteurs.

La surveillance de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans repose sur les données de médecine ambulatoire (SOS Médecins), des services d'urgences (OSCOUR®) inscrits dans le cadre de Surveillance Syndromique SurSaUD, ainsi que sur les analyses virologiques hospitalières (réseau RENAL) et ambulatoires (Réseau Sentinelles) en lien avec le Centre National de Référence (CNR) virus des infections respiratoires. Cette surveillance a été renforcée pour la saison 2023-2024 par la surveillance pilote des cas graves de bronchiolite chez les moins de deux ans.

Pour évaluer l'impact de l'épidémie de bronchiolite de la saison 2023-2024, les données de la saison ont été comparées avec celles des années précédant l'émergence de la Covid-19 prises comme référence : les années 2015-2020. L'impact est suivi, chez les moins de deux ans, par la part de la bronchiolite parmi les actes SOS Médecins, la part des hospitalisations pour bronchiolite parmi les hospitalisations après passage aux urgences.

Pour la surveillance pilote des cas graves de bronchiolite chez les moins de 2 ans initiée cette saison avec des services de réanimation pédiatrique volontaires rapportent les patients de moins de 2 ans avec une forme grave de bronchiolite nécessitant une prise en charge en réanimation, quel que soit le virus à l'origine de l'infection (identifié ou non). Les services participants peuvent signaler tous les cas admis en réanimation ou les cas admis en réanimation un jour donné de la semaine. Cette surveillance n'est pas exhaustive.

Dynamique de l'épidémie en métropole

Le début d'épidémie de bronchiolite de la saison 2022-2023 **en France métropolitaine** a été précoce, comme la saison précédente, et sa durée prolongée (16 semaines vs. 12 semaines en moyenne sur la période 2015-2020). L'épidémie de la saison 2023-2024 (bilan provisoire) a été précoce (4 semaines plus tôt qu'observé en moyenne lors des épidémies prises en référence). Le pic a été atteint en semaine 42-2023

Au cours des saisons 2010-2020 précédant l'émergence du SARS-CoV-2, en France hexagonale, l'épidémie commençait habituellement à la mi-novembre (en médiane : semaine 46 [étendue de la semaine 43 à 47]), atteignait le pic épidémique en décembre (semaine 51 [de semaines 48 à 52]) et s'achevait à la fin du mois de janvier (semaine 04 [de semaines 01 à 09]).

Depuis l'émergence de la Covid-19, les épidémies de bronchiolite ont été très perturbées. L'épidémie de la saison 2020-2021 a été caractérisée par un début très tardif (semaine 07) et une nouvelle augmentation atypique de mi-mai à début août (semaines 20 à 31). Les épidémies de bronchiolite des saisons 2021-2022 et 2022-2023 ont été précoces avec un début en semaine 40 (début octobre), soit 6 semaines plus tôt qu'habituellement observé. Le pic épidémique avait été observé en semaine 48-2022 lors des deux saisons et la fin de ces épidémies était survenue respectivement en semaines 01-2022 et 03-2023 (15, 16).

Lors de la saison 2023-2024 (bilan provisoire), en France hexagonale, la situation épidémique de la bronchiolite a été classée en pré-épidémie à compter de la semaine 41-2023 (soit du 09/10/2023 au 15/10/2023) et en situation épidémique à compter de la semaine 42-2023 (du 16/10/2023 au 22/10/2023). Le pic épidémique a été franchi en semaine 48-2023 (du 27/11/2023 au 03/12/2023). L'épidémie en France hexagonale s'est achevée à la fin de la semaine 01-2024 (soit du 01/01/2024 au 07/01/2024). **L'épidémie de la saison 2023-2024 a été précoce, en comparaison aux saisons précédant l'émergence de la Covid-19, avec un début d'épidémie 4 semaines plus tôt qu'en moyenne sur les saisons 2010-2020 mais 2 semaines plus tardivement que les deux saisons précédentes.** Le pic épidémique de la saison 2023-2024 a été précoce (semaine 48-2023) en comparaison aux saisons prises en référence (2010-2020) et est survenu la même semaine que les épidémies des deux saisons antérieures. La durée de l'épidémie de la saison 2023-2024 (12 semaines) a été comparable à celles des saisons prises en référence (12 semaines en moyenne en 2015-2020 [étendue de 10 à 15 semaines]). Elle a été plus courte que lors des saisons 2021-2022 et 2022-2023 (14 et 16 semaines respectivement).

Saisonnalité de l'épidémie dans les territoires ultramarins

Des différences importantes de saisonnalité des épidémies de bronchiolite **dans les territoires ultramarins²** :

- **A Mayotte**, durant les années pré-Covid-19, la saisonnalité des épidémies était très marquée. Les épidémies débutaient habituellement fin décembre/début janvier et duraient jusqu'à la fin de l'été austral fin avril avec un pic épidémique classiquement observé en février/mars. La pandémie de Covid-19 a fortement modifié la saisonnalité marquée observée auparavant. L'épidémie 2020-21 est survenue avec 3 mois de retard, alors que les épidémies 2021-22 et 2022-23 ont débuté de manière beaucoup plus précoce que ce qui était classiquement observé. En revanche l'épidémie 2023-24, toujours en cours, a débuté fin décembre selon la saisonnalité habituelle observée à Mayotte pré-Covid-19.
- **A La Réunion**, durant les années pré-Covid-19, les épidémies de bronchiolite survenaient de novembre à mars, avec un pic épidémique classiquement observé en février. La pandémie de Covid-19 a modifié la saisonnalité marquée observée auparavant. L'épidémie 2020-21 est survenue entre mi-février et mi-avril, alors que les épidémies 2021-22 et 2022-23 ont débuté mi-octobre et ont pris fin respectivement fin décembre et fin janvier.

² Epidémiologie de la bronchiolite dans les territoires ultramarins, SPF [rapport non publié]

- **En Guyane**, on ne retrouve pas de saisonnalité très marquée comme cela s'observe dans d'autres régions de métropole ou d'outre-mer. Bien que ce ne soit pas systématique, on distingue cependant 2 périodes où l'activité semble plus soutenue, il s'agit des périodes de juin-juillet puis de septembre à janvier. Cet aspect bimodal peut s'expliquer par le fait que la période de juin-juillet reflète la circulation du VRS en Amérique du Sud (Brésil notamment) tandis que la seconde période reflète l'influence de la circulation du virus en métropole en lien avec l'afflux touristique.
- **En Guadeloupe et Martinique**, durant les années pré-Covid-19, le début de saison épidémique se situait entre les mois de septembre-octobre, un pic entre les mois de novembre-décembre et une fin de saison entre les mois de février-mars (des épidémies qui suivaient une saisonnalité généralement plus longue qu'en France métropolitaine). **En Guadeloupe**, il n'y a pas eu d'épidémie de la bronchiolite observée au cours de la saison 2020-2021. La circulation du VRS a de nouveau suivi un mode épidémique en période saisonnière habituelle sur les deux dernières saisons, avec un démarrage épidémique légèrement plus précoce en 2022-23. **En Martinique**, l'épidémie de bronchiolite pour la saison 2020-2021 a été décalée de plusieurs mois avec un démarrage en février, un pic atteint fin mars et une fin d'épidémie en juillet 2021. Le VRS a circulé de manière active, en mode endémo-épidémique à des niveaux élevés, de fin 2021 à 2023 avec l'observation de deux vagues épidémiques successives, une vague hors période saisonnière d'avril à juillet 2022 avec un pic en juin 2022 et une vague en période saisonnière avec un début amorcé dès le mois de septembre 2022, un pic atteint courant novembre 2022 et une fin d'épidémie en février 2023.

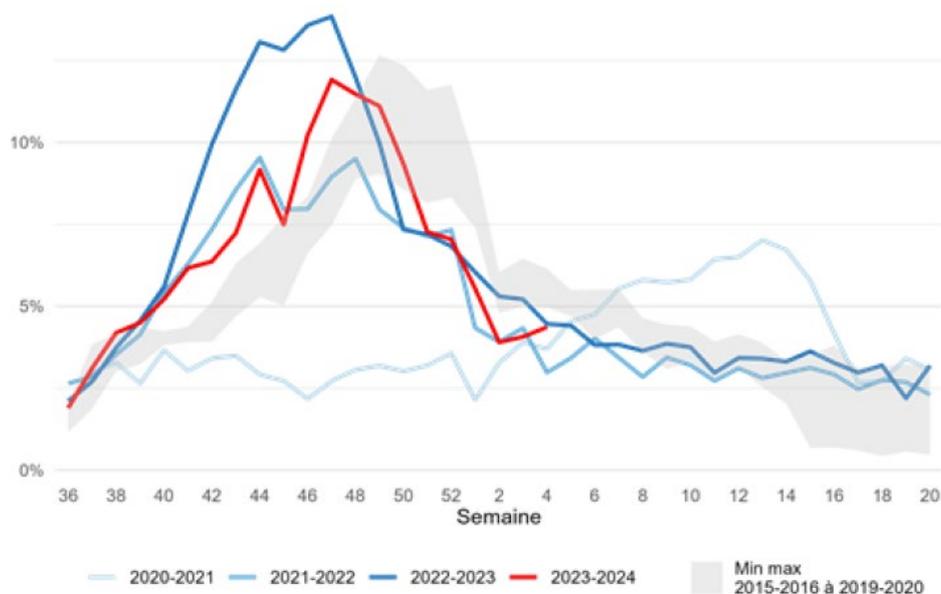
Estimation de l'impact de l'épidémie de bronchiolite

Depuis l'émergence du SARS-CoV-2 les épidémies de bronchiolite ont également été très perturbées en termes d'impact. L'impact de l'épidémie 2020-2021 a été très inférieur à celui des épidémies précédant l'émergence du SARS-CoV-2 (visites SOS médecins pour bronchiolite : 5 146 vs. 6 689 sur les années de référence [étendue : 5 685–7 577] ; –23%), passages aux urgences pour bronchiolite (27 488 vs. 38 362 [34 632–44 160] ; –38%), et les hospitalisations pour bronchiolite (11 229 vs. 14 301 [12 525–16 017] ; –30%). La part de la bronchiolite sur l'ensemble des visites SOS médecins, passages aux urgences ou l'ensemble des hospitalisations, respectivement, étaient plus faibles que les valeurs moyennes des années de référence (visites SOS médecins pour bronchiolite : 4,3% vs. 8,2% [7,8–8,9], –47% ; passages aux urgences pour bronchiolite : 6,8% vs. 12,6% [11,7–14,8], –46% ; hospitalisations pour bronchiolite : 18,4% vs. 29,6% [27,3–33,0], –38%) (15). L'impact hebdomadaire de l'épidémie 2021-2022 est resté comparable à ce qui était observé les années précédant l'émergence du SARS-CoV-2 en termes de passages aux urgences, hospitalisation après passages aux urgences ou hospitalisation en réanimation après passage aux urgences (figures 1, 2 et 3). Du fait d'une épidémie prolongée, l'impact sur l'ensemble de l'épidémie a cependant été supérieur à ce qui avait été habituellement observé (15).

L'épidémie 2022-2023 a été caractérisée par une très forte intensité près de deux fois supérieure aux valeurs moyennes des épidémies de référence (période 2015-2020) notamment en termes de passages aux urgences (n=73 262 pendant la période épidémique en France hexagonale) et d'hospitalisations après passage aux urgences pour bronchiolite (n= 26 104) chez les moins de 2 ans (16) (figures 1, 2 et 3). La proportion d'hospitalisations pour bronchiolite chez les moins de deux ans après passage aux urgences est cependant restée comparable à celle des saisons précédant la circulation du SARS-CoV-2 (2015-2020), signant une absence de sévérité particulière de l'épidémie (16).

L'épidémie de la saison 2023-2024 (bilan provisoire) montre globalement un impact comparable ou très proche de celui des saisons précédant l'émergence du SARS-CoV-2 (16).

Les analyses conduites chez les nourrissons de moins de 3 mois montrent un impact en matière de passage aux urgences et hospitalisations après passage aux urgences comparable à ceux des années précédant l'émergence du SARS-CoV-2 et inférieur à celui de la saison 2022-2023 (données non présentées). En revanche, chez les nourrissons de 3 mois et plus, l'impact observé est supérieur à celui des données précédant l'émergence du SARS-CoV-2 et se rapproche de celui observé lors de la saison 2022-2023 tout en y restant inférieur. Ces résultats pourraient être compatibles avec un effet protecteur du nirsévimab (Beyfortus) contre les infections à VRS qui a été administré aux nourrissons les plus jeunes. Le lien ne peut cependant pas être directement établi car les données syndromiques du réseau Oscour ne permettent pas d'identifier les nourrissons ayant pu bénéficier de ce traitement préventif, ni ceux ayant une bronchiolite à VRS (17).



Source

Figure 1 : Part de la bronchiolite parmi les actes SOS médecins chez les enfants de moins de 2 ans, France, 2015-2024 (Source – Santé Publique France : données Oscour).

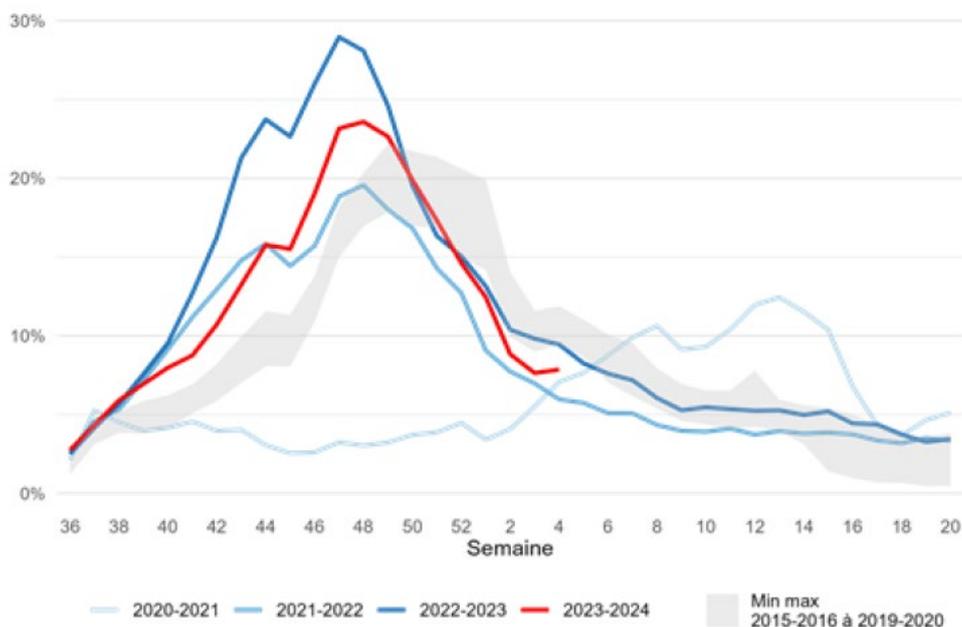


Figure 2 : Part de la bronchiolite parmi les passages aux urgences chez les enfants de moins de 2 ans, France, 2015-2024 (Source – Santé Publique France : données Oscour)

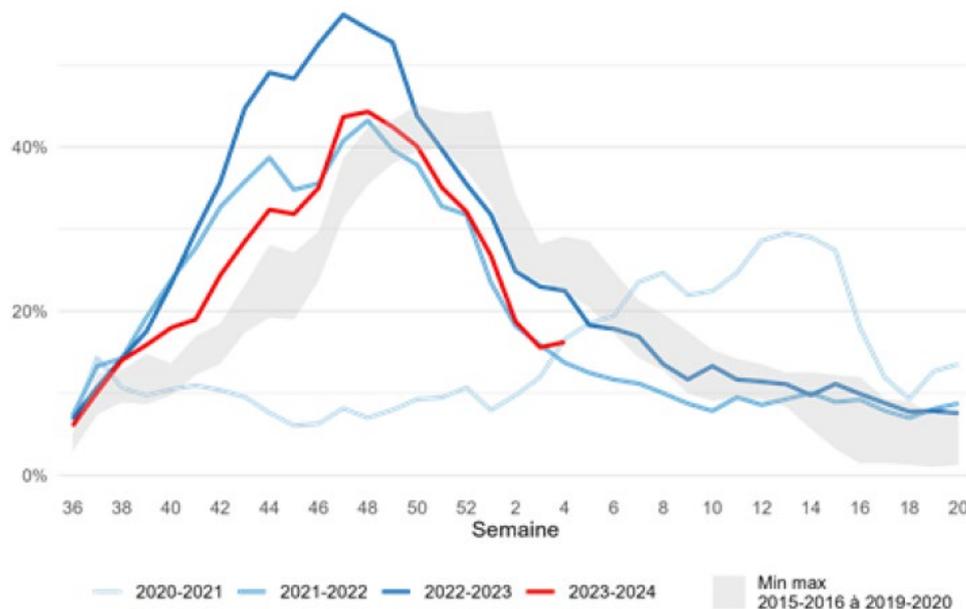


Figure 3 : Part de la bronchiolite parmi les hospitalisations après passage aux urgences chez les enfants de moins de 2 ans, France, 2015-2024 (Source – Santé Publique France : données Oscour)

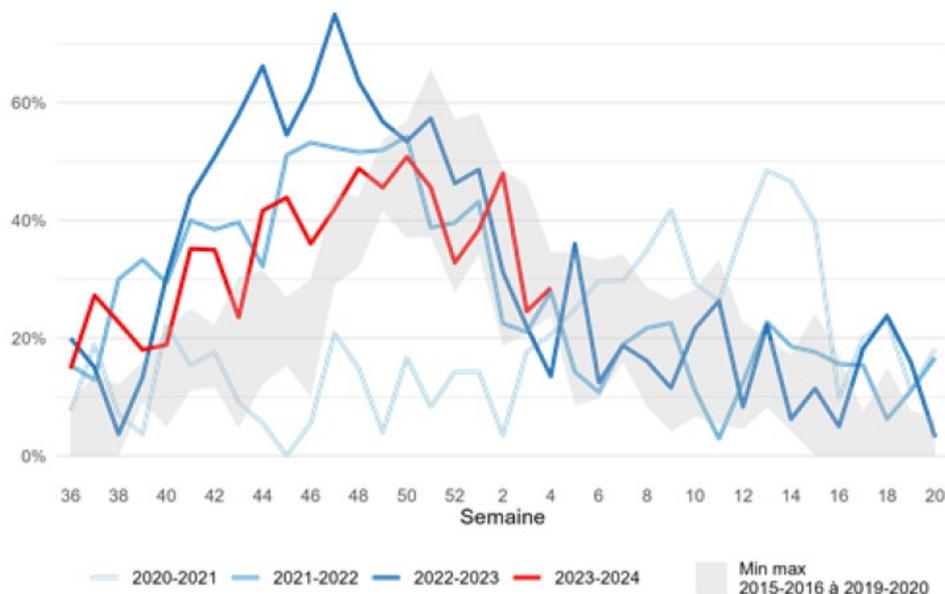


Figure 4 : Part de la bronchiolite parmi les hospitalisations en service de réanimation après passage aux urgences chez les enfants de moins de 2 ans, France, 2015-2024 (Source – Santé Publique France : données Oscour)

Surveillance pilote des cas graves de bronchiolite admis en réanimation

Une surveillance pilote des cas de bronchiolite (tous virus confondus) admis dans des services de réanimation pédiatrique volontaires a été mise en place cette saison 2023-2024. Entre août 2023 et janvier 2024 (données provisoires du 29 janvier 2024), 524 cas graves de bronchiolite ont été signalés par les services de réanimation participants. Le VRS a été identifié pour 381 cas (73% des cas graves de bronchiolite) et il était le seul virus identifié pour 328 cas, ce qui correspond à

63% des cas graves de bronchiolites et 86,0% des cas graves de bronchiolites à VRS (données non présentées). Pour 32 cas (6% des cas de bronchiolites) l'agent pathogène était non identifié, non recherché ou non renseigné. Le VRS était notamment en co-infection avec un rhinovirus pour 32 cas (8,3% des cas graves de bronchiolite à VRS), avec un SARS-CoV-2 pour 14 cas (3,7%), avec un adenovirus ou en enterovirus pour 4 cas respectivement (1%) et avec un métapneumovirus pour 3 cas (0,8%). Ces résultats montrent le poids des infections à VRS parmi l'ensemble des cas graves de bronchiolite, suivi par les infections à rhinovirus. **Les cas étaient majoritairement âgés de moins de 6 mois (79%) et 28% des cas avaient au moins une comorbidité identifiée ou étaient prématurés. Aucun décès n'a été signalé parmi les cas (18).**

Au niveau mondial, le VRS est considéré comme une priorité de santé mondiale et est responsable chaque année de 33 millions d'infections aiguës des voies respiratoires inférieures engendrant environ 3,6 millions d'hospitalisations et entre 26 000 et 101 000 décès d'enfants de moins de 5 ans.

En France, le VRS circule de façon élevée et la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an. Les épidémies de bronchiolite représentent la première cause d'hospitalisation en pédiatrie, déséquilibrant le fonctionnement des urgences et des services de pédiatrie. Au cours des saisons épidémiques de 2015 à 2020, la part de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans était en moyenne de 8,2% [étendue : 7,8-8,9] parmi les actes SOS Médecins, de 12,6% [étendue : 11,7-14,8] parmi les passages aux urgences, de 29,6% [étendue : 27,3-33,0] parmi les hospitalisations après passage aux urgences. Les valeurs de la saison 2023-2024 sont restées dans des valeurs comparables ou légèrement supérieures pour les passages aux urgences autour du pic épidémique, et inférieures à celles de la saison 2022-2023.

Avant l'émergence du SARS-CoV-2, l'épidémie commençait habituellement en France hexagonale à la mi-novembre, atteignait le pic épidémique en décembre et s'achevait à la fin du mois de janvier. Depuis l'émergence de la Covid-19, les épidémies de bronchiolites ont été très perturbées. L'épidémie de la saison 2023-2024 a démarré mi-octobre, soit précocement en comparaison aux saisons précédant l'émergence de la Covid-19, avec un début d'épidémie 4 semaines plus tôt qu'en moyenne sur les saisons 2010-2020 mais 2 semaines plus tardivement que les deux saisons précédentes. Des différences importantes de saisonnalité des épidémies à bronchiolites dans les territoires ultra-marins, en particulier depuis l'épidémie de Covid-19.

La mise en place en 2023-2024 d'une surveillance pilote des cas de bronchiolite (tous virus confondus) admis dans des services de réanimation pédiatrique volontaires a permis de montrer l'importance des infections dues au virus respiratoire syncytial (VRS) dans cette population : le VRS a été impliqué pour 73% des cas admis en réanimation (seul ou en co-infection) et était le seul pathogène identifié pour 63% des cas admis en réanimation (soit respectivement 381 et 328 cas). Les cas étaient majoritairement âgés de moins de 6 mois (79%) et 28% des cas avaient au moins une comorbidité identifiée ou étaient prématurés. Aucun décès n'a été signalé parmi les cas.

3.3. Traitement et prévention

Il existe relativement peu d'options thérapeutiques disponibles pour traiter l'infection par le VRS (19). La prise en charge repose principalement sur des soins de support et comprend une désobstruction des

voies aériennes supérieures pluriquotidienne, un fractionnement des repas en cas de difficultés alimentaires (voire une alimentation entérale ou hydratation intraveineuse si échec) et une oxygénothérapie.

Actuellement, la stratégie de prévention repose sur l'immunisation passive des nourrissons avec des anticorps monoclonaux (AcM) homologués Synagis (palivizumab) (AMM européenne octroyée le 13 août 1999) et Beyfortus (nirsévimab) (AMM européenne octroyée le 15 septembre 2022).

Conformément à son AMM (20), l'indication du Synagis (palivizumab) en une dose mensuelle administrée pendant toute la durée de l'épidémie est limitée 1) aux enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS 2) aux enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois 3) aux enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique. Ce traitement n'offre pas de solution pour la protection de l'ensemble des nourrissons. La population cible de l'anticorps monoclonal Synagis (palivizumab) représente moins de 1 % des nourrissons.

Le Beyfortus (nirsévimab), est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez l'ensemble des nouveau-nés et nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS. La Commission de la Transparence de la HAS a considéré que :

- Pour la population éligible au Synagis (palivizumab) : le Beyfortus (nirsévimab) était une option thérapeutique de première intention en alternative au Synagis (palivizumab) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au 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. Pour la population non éligible au Synagis (palivizumab) : le Beyfortus (nirsévimab) est une option thérapeutique de première intention dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

Afin de diminuer le nombre de cas de bronchiolite, les pouvoirs publics ont organisé une campagne d'immunisation chez les nouveau-nés et nourrissons qui a débuté en France métropolitaine le 15 septembre 2023 et a duré jusqu'à la fin de l'épidémie en janvier 2024.

Les autorités de santé ont mis à disposition le Beyfortus (nirsévimab) (21) dans les établissements de santé et dans les pharmacies d'officine pour l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole. Le gouvernement a recommandé que les nourrissons nés à partir du 15 septembre 2023 (date de mise à disposition du médicament) soient immunisés avant leur sortie de maternité.

La prise en charge médicale d'une infection à VRS repose principalement sur des soins de support. Il n'existe pas d'option thérapeutique spécifique à cette infection.

Depuis septembre 2023, la stratégie de prévention des nourrissons avec et sans facteur de risque repose principalement sur l'immunisation par l'anticorps monoclonal Beyfortus mis à disposition dans le cadre d'une campagne d'immunisation organisée par les pouvoirs publics pour l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole.

3.4. Information générale sur Abrysvo

3.4.1. Caractéristiques du vaccin

3.4.1.1. Classification

Abrysvo est un vaccin bivalent recombinant constitué de quantités égales de deux antigènes F du VRS stabilisés en forme préfusion, notés 847A et 847B, représentant respectivement les deux sous-groupes A et B du VRS, sans adjuvant.

3.4.1.2. Présentation et technique d'administration

Abrysvo doit être injecté après reconstitution par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras.

Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments.

3.4.1.3. Conservation

Le flacon doit être conservé au réfrigérateur (entre 2° et 8°C). Ne pas congeler.

Après reconstitution, à utiliser immédiatement ou dans les 4 heures qui suivent s'il est conservé à une température comprise entre 15°C et 30°C.

3.4.2. Autorisation de mise sur le marché

3.4.2.1. Indication

Abrysvo est indiqué pour la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation active de la mère pendant la grossesse.

3.4.2.2. Posologie et schéma vaccinal

Le vaccin est conçu pour délivrer une dose de 60 µg de chaque antigène F protéique de préfusion, équivalant à une dose de 120 µg de protéines totales dans une injection de 0,5 mL.

Chez la femme enceinte, une dose de 0,5 mL doit être administrée entre la 24^{ème} et la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.

INFO CDC : doses supplémentaires de vaccin lors de grossesses ultérieures. À l'heure actuelle, aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité de la première dose à vie pour protéger les nourrissons nés après des grossesses ultérieures ou sur l'innocuité des doses supplémentaires administrées au cours des grossesses ultérieures. Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si des doses saisonnières supplémentaires au cours des grossesses ultérieures sont indiquées, et l'ACIP pourrait mettre à jour les recommandations à l'avenir, à mesure que les données deviennent disponibles.

3.4.2.3. Contre-indication

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

3.4.2.4. Co-administration

Abrysvo peut être administré de manière concomitante avec le vaccin de la grippe saisonnière.

Concernant le vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (dTca), un intervalle minimum de deux semaines est recommandé entre l'administration d'Abrysvo et l'administration du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (dTca). Il n'y a eu aucun problème de sécurité lorsqu'Abrysvo a été administré en même temps que le dTca à des femmes non enceintes en bonne santé. Les réponses immunitaires au VRSA, au VRSB, à la diphtérie et au tétanos lors de la co-administration étaient non inférieures à celles après une administration séparée. Cependant, les réponses immunitaires aux composants de la coqueluche ont été plus faibles lors de la co-administration par rapport à l'administration séparée et n'ont pas atteint le critère de non-infériorité. La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

3.5. Information sur les autres vaccins en cours de développement

Le laboratoire GSK a développé un vaccin (Arexvy) administré aux femmes enceintes en vue de protéger les nouveau-nés et nourrissons contre le VRS. Les vaccins Abrysvo et Arexvy ont des différences structurelles, les deux vaccins ont le même antigène (protéine de fusion F en confirmation préfusion) mais se différencient par la séquence du gène de départ.

- AREXVY est un vaccin monovalent dont l'antigène correspond à une protéine de surface F du RSV qui est conservé parmi les sous-types A et B,
- ABRYSSVO est un vaccin bivalent contenant deux antigènes distincts correspondants à des protéines de surface de chacun des sous-types A et B.

L'essai clinique de phase 3 du vaccin Arexvy chez les femmes enceintes a été arrêté à la suite de la détection d'une différence significative de naissance prématurée ainsi que de décès chez les enfants nés de mères vaccinées avec le candidat vaccin par rapport au placebo.

Dans un document soumis à la FDA, les données de GSK ont recensé 238 naissances prématurées sur 3496 (6,8 %) dans le groupe vaccin et 86 sur 1739 (4,9 %) dans le groupe placebo, ce qui représente environ une naissance prématurée supplémentaire pour 54 mères vaccinées. Cette différence significative a uniquement été retrouvée dans les pays à faible et moyen revenus et aucune différence significative n'a été retrouvée dans les pays à haut revenu pour les naissances prématurées.

A ce jour, seules les naissances prématurées ont été considérées comme un risque lié au vaccin Arexvy ; les décès n'ont pas été considérés comme directement liés au candidat vaccin mais comme une conséquence des complications par suite des naissances prématurées. Il n'est pas possible de confirmer ou d'infirmier à ce stade le rôle du vaccin Arexvy de GSK dans ces naissances prématurées ou d'avoir une explication d'un quelconque mécanisme. Aucun autre signal de sécurité n'a été détecté dans cet essai.

3.6. Etat des lieux des recommandations vaccinales contre le VRS chez la femme enceinte à l'étranger

Aux Etats-Unis, le 21 août 2023, la *Food and Drug Administration* (FDA) a donné son approbation à l'utilisation du vaccin Abrysvo en dose unique chez les femmes enceintes, entre la 32e et 36e semaine d'aménorrhée, (versus entre la 24e et la 36e semaine d'aménorrhée dans l'AMM européenne), dans le but de prévenir les infections des voies respiratoires inférieures liées au VRS, ainsi que les formes graves chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois. Le 22 septembre 2023, l'ACIP et les CDC ont recommandé la vaccination saisonnière contre le VRS (soit de septembre à janvier dans la plupart des

États-Unis continentaux) pour les femmes enceintes entre 32^e et 36^e semaines d'aménorrhée. Pour justifier la restriction de la fenêtre de vaccination, le CDC a analysé les données disponibles pour les femmes vaccinées entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée dans l'essai Matisse et a pris en considération les éléments suivants : i) le déséquilibre toujours présent mais atténué dans les naissances prématurées ; ii) les naissances prématurées dans le groupe vacciné ayant lieu majoritairement à 36 semaines de d'aménorrhée (72%, 49/68) ; iii) l'inversion du déséquilibre des naissances prématurées aux États-Unis (le plus grand pays participant à l'essai) passant de 4,0% dans le groupe vaccin versus 4,4% dans le groupe placebo. Sur la base de ces éléments, le groupe de travail du CDC a préconisé de restreindre la fenêtre d'utilisation afin de réduire le risque potentiel d'accouchement prématuré et le risque de complications liées à l'accouchement prématuré. Par ailleurs, l'administration concomitante avec d'autres vaccins autorisés pendant la grossesse fait également partie de cette recommandation, en particulier les vaccinations DTCaP, contre la grippe saisonnière et contre la Covid-19 pour lesquelles aucun intervalle entre deux vaccinations n'est préconisé. Il est mentionné que les données actuelles ne permettent pas de conclure à la nécessité d'une revaccination lors de grossesses ultérieures.

Au Royaume-Uni (22), le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) a publié le 11 septembre 2023 un rapport concernant le programme de vaccination contre le VRS. Il estime que l'utilisation du vaccin chez la femme enceinte et/ou l'immunisation passive à l'aide d'anticorps monoclonal Beyfortus (nirsévimab) peuvent être envisagées dans le cadre d'un programme universel de protection contre le VRS. Dans la « JCVI minute » de juin 2023, il s'est également prononcé en faveur d'une vaccination tard dans la grossesse pour atténuer les risques potentiels de prématurités. Il avance que les données sur la vaccination avant 28 semaines d'aménorrhée étaient moins convaincantes quant à son efficacité et qu'il pourrait être préférable de décider de vacciner à partir de la 28^e semaine d'aménorrhée. Après analyse médico-économique, le Comité du JCVI indique que les programmes de vaccination ou d'anticorps monoclonaux les plus rentables ont été saisonniers pour l'un ou l'autre des produits. Cependant, après comparaison du taux de participation au programme annuel de vaccination maternelle contre la coqueluche et au programme saisonnier de vaccination contre la grippe, il apparaît qu'un programme annuel pourrait atteindre un taux de vaccination plus élevé qu'une offre saisonnière. De plus, le modèle médico-économique met en avant le fait que la volonté de payer un programme maternel toute l'année était d'environ la moitié par rapport à celle d'un programme maternel saisonnier. Il a convenu finalement qu'il était préférable d'avoir recours à un programme tout au long de l'année pour les deux produits, mais qu'un programme saisonnier restait également une option.

En novembre 2023, la MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) a approuvé le vaccin Abrysvo de Pfizer comme le premier vaccin contre le VRS autorisé chez la femme enceinte. Par conséquent, sous réserve d'une recommandation du NICE concernant le vaccin maternel, les deux options devraient être envisagées pour un programme universel.

En Irlande (23), le 10 décembre 2023, le National Immunisation Advisory Committee a recommandé le vaccin Abrysvo en dose unique pour les femmes enceintes entre la 24^e et la 36^e semaine d'aménorrhée. Le choix d'une stratégie de vaccination saisonnière ou continue n'a pas encore été décidé et devra être discuté sur la base des données recueillies sur une année entière.

Au Canada (24), le 2 janvier 2024, le ministère de la santé a autorisé l'administration du vaccin Abrysvo pour l'immunisation des femmes enceintes entre la 32^e et la 36^e semaines d'aménorrhée. Le CCNI (Comité Consultatif National de l'Immunisation) a ajouté qu'une recommandation serait disponible prochainement.

En Argentine (25), le CoNaln a publié un rapport annonçant la nécessité de réaliser une analyse épidémiologique de la circulation virale dans les différentes régions du pays, ainsi que de la durée

d'apparition des anticorps et les coûts associés. Cela devrait permettre de déterminer le schéma de circulation du VRS et si la stratégie de vaccination des femmes enceintes doit se limiter à une saison.

A ce jour, seuls les Etats-Unis et le Royaume-Uni ont détaillé leur stratégie vaccinale contre les VRS chez les femmes enceintes. **Aux Etats-Unis**, les autorités de santé recommandent l'utilisation du vaccin Abrysvo entre la 32^e et 36^e semaine de grossesse (versus entre la 24^e et la 36^e semaine d'aménorrhée dans l'AMM européenne). Elles recommandent la mise en œuvre d'une vaccination saisonnière (soit de septembre à janvier dans la plupart des Etats) et l'administration concomitante avec les autres vaccins pendant la grossesse (grippe, coqueluche, Covid-19), mais ont estimé que les données actuelles ne permettent pas de conclure à la nécessité d'une revaccination lors de grossesses ultérieures. **Au Royaume-Uni**, malgré les résultats de l'analyse médico-économique qui sont en faveur d'une vaccination saisonnière, le JCVI estime qu'un programme de vaccination annuel des femmes enceintes permettrait d'obtenir une meilleure adhésion et qu'il pourrait être plus avantageux de décider de vacciner à partir de la 28^e semaine d'aménorrhée. Que ce soit aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni, aucune stratégie préférentielle n'a été avancée entre une immunisation par Beyfortus ou une vaccination par Abrysvo : les deux stratégies sont complémentaires. Plusieurs autres pays ont annoncé travailler à l'élaboration d'une stratégie de vaccination contre les VRS (Irlande, Canada, Argentine).

3.7. Données de couvertures vaccinales chez la femme enceinte en France

Actuellement, les vaccins spécifiquement recommandés pendant la grossesse sont les vaccins contre la grippe saisonnière, les vaccins à ARNm contre la Covid-19, dès le premier trimestre de la grossesse et quel que soit son stade, et les vaccins contre la coqueluche à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse.

Vaccination contre la grippe

Une étude menée par Santé publique France (26) a rapporté des données couverture vaccinale (CV) recueillies lors de l'enquête Baromètre de Santé publique France réalisée en 2021. Les femmes avec un enfant de moins de 3 ans ont été interrogées sur la vaccination contre la grippe au cours de leur dernière grossesse. Au total, 731 femmes entre 2019 et 2021 ont été incluses dans l'étude. La CV antigrippale des femmes enceintes entre 2019 et 2021 a été estimée à 21,1% [17,9-24,8]. Elle était de 21,4% [16,4-27,4] pour celles avec un enfant de moins de 1 an et de 30,6% [23,8-38,4] pour celles avec un enfant de 1 an et majoritairement enceintes après l'émergence du SARS-CoV-2 et de 12,4% [8,4- 17,8] pour celles avec un enfant de 2 ans et majoritairement enceintes avant la crise pandémique.

La CV était significativement plus élevée pour les femmes ayant des revenus élevés (31,8% [24,7-39,8]) avec une activité professionnelle (26,2% [22,0-30,9]) que pour celles au chômage (10,7% [6,6-16,6]), et celles résidant dans les agglomérations de plus de 200 000 habitants ou dans l'agglomération parisienne (25,8% [20,6-31,8]).

La couverture vaccinale (CV) antigrippale des femmes enceintes pour la saison 2020-2021 a également été estimée dans le cadre de l'enquête nationale périnatale de 2021 à 30,4% [29,6-31,3] (27). Ce résultat était proche des estimations issues des données du Baromètre Santé 2021 (30,6 [23,8-38,4] pour les femmes avec un enfant de 1 an).

Si la CV reste faible, elle est cependant en augmentation en comparaison aux données historiques. Lors de la saison 2015-2016, la CV contre la grippe saisonnière avait été estimée à 7,4% [6,9-7,9] dans le cadre de l'enquête nationale périnatale (ENP) 2016 (28). Lors de la pandémie grippale en 2009-2010, la

CV des femmes enceintes avait été estimée à 5,4% [1,8- 15,4] pour le vaccin contre la grippe saisonnière et à 12,8% [5,7-26,1] pour le vaccin contre la grippe pandémique (29). En 2018, il avait été estimé sur la base des données de remboursement de l'assurance maladie que 4,1% des femmes enceintes avaient eu un remboursement de vaccin contre la grippe (30). Ces estimations étaient inférieures aux estimations de CV obtenues dans le cadre d'études. Il apparaît probable qu'une part des vaccinations contre la grippe des femmes enceintes ne sont pas remboursées par l'assurance maladie (ex : vaccinations fournies gratuitement en maternité, en PMI, au travail ...).

Sur la base de ces données, il apparaît que la CV antigrippale des femmes enceintes reste très insuffisante en France au regard de l'objectif de vaccination de 75%. La CV ainsi que la proposition de vaccination sont marquées par les inégalités sociales de santé.

Vaccination contre la coqueluche

En France, la vaccination contre la coqueluche durant la grossesse est recommandée depuis 2022. Du fait du changement récent de recommandations, les données de CV contre la coqueluche chez la femme enceinte ne sont pas encore disponibles.

Néanmoins, des données de CV contre la coqueluche chez les femmes deux mois après l'accouchement et les déterminants associés en France hexagonale et outre-mer en 2021³ ont été publiées.

Les données ont été recueillies lors des enquêtes nationales périnatales (ENP) de 2021 réalisées en France hexagonale (incluant la Corse) et en outre-mer (ENP 2021 et ENP-DROM 2021) conduites chez des femmes avant leur sortie de la maternité et deux mois après leur accouchement.

Deux mois après l'accouchement, la CV contre la coqueluche a été estimée en France à 66,8% (intervalle de confiance à 95% : [65,5-68,0]) sur un total de 7 999 femmes. Pour les femmes résidant en France hexagonale (Corse incluse), la CV est estimée à 67,2% [65,2-68,5]. Dans les DROM, la CV était de 50,6% [44,3-56,9] en Guadeloupe, 53,1% [35,9-69,7] en Guyane, 45,2% [39,6-50,8] en Martinique et 55,8% [50,6-60,8] à la Réunion.

En France, la CV était significativement plus faible pour les femmes se déclarant sans profession (45,5% [40,4-50,6]) en comparaison aux cadres ou celles appartenant aux professions intellectuelles supérieures (74,1% [72,5-75,5]), celles vivant dans les ménages avec les revenus mensuels < 1500 euros (53,0% [49,2-56,8]) en comparaison avec celles vivant dans les ménages avec les revenus mensuels ≥ 3000 euros, avec deux enfants ou plus (57,0% [53,8-60,2]) en comparaison aux primipares. La CV était significativement plus élevée pour les femmes nées en France (70,2% [68,8-71,5]), vaccinées contre la grippe (79,1% [77,2-80,8]), suivies par une sage-femme libérale (72,1% [69,9-74,3]) ou ayant suivi des séances de préparation à la naissance et à la parentalité (de 68,8% [65,3-72,1] à 74,5% [72,4-76,6] en fonction du nombre de séances).

En 2016, la couverture vaccinale (CV) contre la coqueluche des femmes après l'accouchement avait été estimée à 37% selon les données de l'enquête nationale périnatale (ENP 2016) (31). Les estimations issues des ENP 2021 et ENP 2016 ne sont pas directement comparables du fait de changements méthodologiques entre les deux enquêtes.

Vaccination contre la Covid-19

3 Santé publique France. Couverture vaccinale contre la coqueluche chez les femmes deux mois après l'accouchement et déterminants associés en France hexagonale et outre-mer en 2021, résultats des enquêtes nationales périnatales 2021. Rapport (non publié).

Le groupement d'intérêt scientifique (GIS) Epi-Phare constitué par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam) a conduit une étude de pharmaco-épidémiologie (32) portant sur le taux de vaccination pour la Covid-19 des femmes enceintes en France. Cette étude transversale a porté sur l'ensemble des femmes ayant une grossesse en cours et ayant effectué la déclaration de grossesse au 1er janvier 2022 et 1er mars 2022. Dans cette étude une femme enceinte était considérée comme non-vaccinée si elle n'avait reçu aucune dose d'un des vaccins autorisés en France. Cette vaccination pouvait avoir eu lieu avant la grossesse ou durant celle-ci. Le taux de femmes enceintes n'ayant reçu aucun vaccin contre la Covid-19 avant ou pendant la grossesse était de 25,4 % début mars 2022 contre 31,6 % début janvier 2022, soit une amélioration de + 6,2 points.

En conclusion, au regard des dernières données disponibles, les couvertures vaccinales de la femme enceinte pour les vaccinations recommandées, la grippe et la Covid-19, étaient faibles. Du fait du changement récent de recommandations de la vaccination contre la coqueluche, Santé publique France ne dispose pas encore d'estimation de CV contre la coqueluche chez la femme enceinte. La CV contre la coqueluche chez la jeune mère deux mois après l'accouchement avait été estimée à 66,8% [65,5-68,0] en 2021.

Les CV des femmes enceintes ou jeunes mères sont marquées par les inégalités sociales et territoriales de santé. Les CV chez la femme enceinte restent difficiles à estimer étant donné que les données de l'assurance maladie (SNDS-DCIR) n'incluent pas les vaccinations distribuées gratuitement (ex : en maternité, dans les PMI, ...) et donc non remboursées.

4. Résultats de l'évaluation

4.1. Panorama des données disponibles

Le plan de développement clinique de du vaccin Abrysvo comprend cinq études résumées dans le tableau ci-dessous. Deux études (C3671008, C3671003) ont été menées chez des femmes enceintes, trois études (C3671014, C3671004, C3671001) ont été menées auprès de participantes non enceintes afin de documenter la tolérance et la co-administration du vaccin Abrysvo.

- **Etude C3671001 (Phase 1-2)** : étude randomisée, en aveugle (observateur), contrôlée versus placebo menée chez des participants (femmes et hommes) en bonne santé âgés de 18 à 85 ans. L'objectif de cette étude était de décrire l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin contre le VRS chez des adultes en bonne santé.
- **Etude C3671003 (Phase 2b)** : étude randomisée (1 :1 :1 :1 :1), en aveugle contrôlée par placebo, menée chez des femmes enceintes âgées de 18 à 49 ans ayant reçu un vaccin bivalent (VRS A et B) à 120µg (60µg A et 60µg B) et 240µg (120µg A et 120µg B) du RSVpreF formulé avec ou sans hydroxyde d'aluminium (Al (OH)₃) à un placebo. L'objectif principal est d'étudier la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de 2 doses (120 µg et 240 µg) de RSVpreF chez les participantes, ainsi que l'efficacité du vaccin dans la prévention des infections respiratoires basses chez les nourrissons causées par le VRS en tant que critère d'évaluation exploratoire.
- **Etude C3671004 (Phase 2b)** : étude randomisée, en aveugle (observateur), contrôlée par placebo ayant pour objectif d'étudier la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de divers niveaux de dose (120 µg et 240 µg) et formulations (avec ou sans Al (OH)₃) de RSVpreF lorsqu'il est administré seul ou en co-administration avec le dTca chez des femmes en bonne santé non enceintes âgées de 18 à 49 ans.
- **Etude C3671008 (Phase 3=étude pivot)** : étude randomisée (1 :1) en double aveugle, contrôlée versus placebo ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin Abrysvo chez les nouveau-nés de mères vaccinées pendant la grossesse.
- **Etude C3671014 (Phase 3)** : étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par Placebo, de cohérence des lots évaluant l'immunogénicité, la sécurité et la tolérance de trois lots du vaccin Abrysvo chez des participants en bonne santé âgés de 18 à 49 ans.

Tableau 2 : résumé des études incluses pour la soumission

Etudes	C3671001	C3671004	SAVVY C3671003	C3671014	MATISSE C3671008
Pays	Etats-Unis	Etats-Unis	Multicentrique (6 pays ^a)	Etats-Unis	Multicentrique (18 pays ^b)
Phase (type de données)	Phase 1/2, randomisée, en aveugle (observateur), contrôlée par placebo Recherche de dose, première étude chez l'humain visant à décrire l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin contre le VRS chez des adultes en bonne santé	Phase 2b, randomisée, en aveugle(observateur), contrôlée par placebo Evaluer l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin contre le VRS lorsqu'il est administré en concomitance avec le vaccin dTca	Phase 2b Randomisée (1 :1 :1 :1 :1), en aveugle, contrôlée par placebo Immunogénicité, efficacité et tolérance	Phase 3, randomisée, double aveugle, contrôlée par placebo Evaluer l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité de 3 lots de vaccin sous-unité F préfusionné contre le virus respiratoire syncytial (RSV) chez des adultes en bonne santé.	Phase 3 Randomisée (1 :1), double aveugle, contrôlée par placebo Efficacité, et tolérance et immunogénicité
Population d'étude	Femmes et hommes en bonne santé âgés de 18 à 85 ans	Femmes en bonne santé non enceintes âgées de 18 à 49 ans.	Femmes enceintes en bonne santé âgées de ≥ 18 à ≤ 49 ans de 24 à 36 semaines de grossesse le jour prévu de la vaccination Nourrissons nés de femmes en bonne santé vaccinées pendant la grossesse	Femmes et hommes en bonne santé âgés de 18 à 49ans :	Femmes enceintes en bonne santé âgées de 49 ans ou moins, ayant un âge gestationnel de 24 à 36 semaines Nourrissons nés de femmes en bonne santé vaccinées pendant la grossesse
Période d'inclusion	18 avril 2018 - 20 novembre 2019 Cohorte élargie (revaccination) : 18 avril 2018 - 28 décembre 2020	1 octobre 2019 - 11 décembre 2019	7 août 2019 - 30 septembre 2021	21 octobre 2021- 4 avril 2022	17 juin 2020 – 3 octobre 2022
Schéma vaccinal	Quatre cohortes de vaccination testant plusieurs dosages de RSVpreF (60, 120 et 240 µg) avec ou sans adjuvant (Al(OH) ₃ , et avec ou sans vaccon antigrippal	<ul style="list-style-type: none"> - Placebo + dTca (N=141) - RSVpreF 120µg + Placebo (N=141) - RSVpreF 120µg + dTca (N=141) - RSVpreF 240µg + Al(OH)₃+ Placebo (N=142) - RSVpreF 240µg + Al(OH)₃+ dTca (N=144) 	Dose unique du RSVpreF à : <ul style="list-style-type: none"> - 120µg (60µg A et 60µg B) formulé avec ou sans hydroxyde d'aluminium (Al(OH)₃) - 240µg (120µg A et 120µg B) du RSVpreF formulé avec ou 	<ul style="list-style-type: none"> - Placebo (N=247) - RSVpreF 120µg Lot1 (N=249) - RSVpreF 120µg Lot2 (N=247) - RSVpreF 120µg Lot3 (N=249) 	Vaccin RSVpreF administré en dose unique de 120 µg (60 µg A et 60 µg B) par voie intramusculaire



sans hydroxyde
d'aluminium
(Al(OH)₃)

^a Argentine, Chili, Afrique du Sud, États-Unis, Nouvelle Zélande et Australie ;^b Afrique du Sud, Argentine, Australie, Brésil, Canada, Chili, Danemark, Espagne, États-Unis, Finlande, Gambie, Japon, République de Corée, Mexique, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Philippines, Taïwan

Document provisoire

4.2. Efficacité vaccinale

4.2.1. Etude C3671008 (MATISSE)

4.2.1.1. Design et objectif de l'étude

L'essai C3671008 est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée en deux bras parallèles, contrôlée versus placebo, en double aveugle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de 120µg du vaccin Abrysvo administrée à des femmes enceintes de moins de 49 ans afin de protéger leur nourrisson contre des infections à VRS.

Parmi les études incluses dans le plan de développement du vaccin Abrysvo, cette étude est la seule qui a été conçue pour évaluer l'efficacité clinique du vaccin.

Les deux critères de jugement principaux étaient :

1. Infections des voies respiratoires inférieures à VRS (IVRI-VRS) nécessitant une consultation médicale survenant dans les 90 jours, 120 jours, 150 jours et 180 jours après la naissance définies par :

- une visite médicale ;
- ET au moins un des symptômes suivants : écoulement nasal pendant 24 heures ou plus, difficulté à respirer, respiration laborieuse ou respiration rapide, quelle que soit la durée, toux, incapacité de s'alimenter pendant une durée quelconque en raison de symptômes respiratoires, apnée ou tout autre symptôme respiratoire préoccupant ;
- ET au moins un des critères suivants : tachypnée (rythme respiratoire [RR] ≥ 60 battements par minute [bpm] (< 2 mois), ≥ 50 bpm (≥ 2 à < 12 mois) ou ≥ 40 bpm (≥ 12 à 24 mois)), saturation en oxygène (SpO₂) < 95%, tirage sous-costal ;
- ET un test RT-PCR positif au VRS.

2. Infections des voies respiratoires inférieures à VRS (IVRI-VRS) sévères nécessitant une consultation médicale (validées par un comité d'adjudication) survenant dans les 90 jours, 120 jours, 150 jours et 180 jours après la naissance définies par :

- une visite médicale ;
- ET au moins un des symptômes suivants : écoulement nasal pendant 24 heures ou plus, difficulté à respirer, respiration laborieuse ou respiration rapide, quelle que soit la durée, toux, incapacité de s'alimenter pendant une durée quelconque en raison de symptômes respiratoires, apnée ou tout autre symptôme respiratoire préoccupant ;
- ET au moins un des critères suivants : tachypnée (RR ≥ 70 bpm (< 2 mois), ≥ 60 bpm (≥ 2 à < 12 mois) ou ≥ 50 bpm (≥ 12 à 24 mois)), saturation en oxygène (SpO₂) < 93%, oxygénation par canule haut débit ou ventilation mécanique, admission en soins intensifs pendant plus de 4 heures ou perte de conscience ;
- ET un test RT-PCR positif au VRS.

Les deux critères de jugement principaux étaient testés en parallèle à l'aide d'une procédure d'ajustement de la multiplicité, l'inflation du risque alpha étant contrôlée par la méthode de Bonferroni. Pour conclure à l'efficacité du vaccin, la limite inférieure de l'IC pour l'un ou l'autre des deux critères de jugement principaux devaient être supérieure à 20%, traduisant une réduction d'au moins 20% des cas d'infections dans le bras recevant le vaccin.

Au total, les critères de jugement principaux étaient évalués à quatre temps : 90 jours, 120 jours, 150 jours et 180 jours après la naissance. Chacun des deux critères principaux étaient testés à un

temps donné si, et seulement si, le critère statistique de réussite était satisfait pour cette composante au temps d'évaluation précédent.

Lors de de la première analyse intermédiaire d'efficacité, le critère d'efficacité des IVRI-VRS a été atteint pour les cas survenus dans les 90 jours après la naissance mais pas au temps suivant d'évaluation à 150 jours. C'est la seconde analyse intermédiaire qui a été utilisée pour la suite des analyses avec une correction du risque alpha pour les temps d'évaluation supérieurs à 90 jours.

Les IC utilisés sont donc les suivants :

- analyse des critères jusqu'à 90 jours après la naissance (seul temps d'évaluation significatif lors de la 1ère analyse intermédiaire et n'ayant donc pas consommé de risque alpha) : utilisation d'un IC à 99,5%
- analyse des critères à un temps supérieur à 90 jours : utilisation d'un IC à 97,58%.

4.2.1.2. Description de la population d'étude

À la date de gel de base :

- 7 392 femmes enceintes ont été randomisées pour recevoir le vaccin Abrysvo (3 695) ou un placebo (3 697) ; 99,5% d'entre elles ont été vaccinées.
- 7128 nourrissons étaient nés de mères randomisées dans le groupe Abrysvo (3570) ou dans le groupe placebo (3558) et avaient été inclus dans l'étude. Parmi eux, 95,7%, 79,3%, 45,6% et < 0,1% des nourrissons participants avaient effectué les visites de suivi à 1 mois, à 6 mois, à 12 mois et à 24 mois après la naissance, respectivement.

Les caractéristiques démographiques des femmes enceintes à l'inclusion (population de tolérance) étaient similaires entre les groupes Abrysvo et placebo. Près de la moitié des femmes (44,7%) avait un âge gestationnel ≥ 32 semaines et ≤ 36 semaines au moment de la vaccination.

L'âge maternel médian au moment de la vaccination était de 29,0 ans. La majorité des femmes avait des antécédents de 0 ou 1 grossesse (environ 65%) avant la grossesse étudiée.

Tableau 3 : Etude MATISSE - Caractéristiques des femmes enceintes incluses (population de tolérance)

	Groupe RSVpreF N = 3682 n (%)	Groupe placebo N = 3675 n (%)	Total N = 7357 n (%)
Sexe			
Femme	3682 (100,0)	3675 (100,0)	7357 (100,0)
Âge au moment de la vaccination (années)			
N	3682	3675	7357
Moyenne (ET)	29,1 (5,64)	29,0 (5,74)	29,0 (5,69)
Médiane (min - max)	29,0 (16 - 45)	29,0 (14 - 47)	29,0 (14 - 47)
Âge gestationnel (AG) au moment de la vaccination (semaines)			
N	3682	3675	7357
Moyenne (ET)	30,83 (3,538)	30,82 (3,550)	30,83 (3,544)
Médiane (min - max)	31,30 (24,0 - 36,6)	31,30 (24,0 - 36,9)	31,30 (24,0 - 36,9)

Âge gestationnel (AG) au moment de la vaccination			
≥ 24 à < 28 semaines	941 (25,6)	909 (24,7)	1850 (25,1)
≥ 28 à < 32 semaines	1085 (29,5)	1128 (30,7)	2213 (30,1)
≥ 32 à ≤ 36 semaines	1653 (44,9)	1632 (44,4)	3285 (44,7)
> 36 semaines	3 (< 0,1)	6 (0,2)	9 (0,1)
Antécédents de grossesse			
0	1220 (33,1)	1221 (33,2)	ND
1	1151 (31,3)	1110 (30,2)	ND
2	672 (18,3)	732 (19,9)	ND
3	367 (10,0)	342 (9,3)	ND
≥ 4	272 (7,4)	270 (7,3)	ND

Les caractéristiques démographiques et à l'inclusion de la population de tolérance des nourrissons étaient similaires dans les groupes Abrysvo et placebo (Tableau 4). La moitié des nourrissons (49,4%) était de sexe féminin, la majorité des nourrissons étaient nés à terme (≥ 93,7% à un âge compris entre ≥ 37 semaines et < 42 semaines) et 4,7% sont nés à un âge gestationnel compris entre ≥ 34 semaines et < 37 semaines (seuil de la prématurité tardive).

Tableau 4 : Etude MATISSE - Caractéristiques des nourrissons à la naissance (population de tolérance)

	Groupe de vaccination maternelle (tel qu'administré)		
	Groupe RSVpreF	Groupe placebo	Total
	N = 3568 n (%)	N = 3558 n (%)	N = 7126 n (%)
Sexe			
Masculin	1816 (50,9)	1793 (50,4)	3609 (50,6)
Féminin	1752 (49,1)	1765 (49,6)	3517 (49,4)
Age gestationnel à la naissance (semaines d'aménorrhée)			
≥ 24 à < 28	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	ND
≥ 28 à < 34	20 (0,6)	11 (0,3)	ND
≥ 34 à < 37	180 (5,0)	157 (4,4)	ND
≥ 37 à < 42	3343 (93,7)	3356 (94,3)	ND
≥ 42	21 (0,6)	30 (0,8)	ND
Poids de naissance			
Très petit poids de naissance (≤ 1000 g)	1 (<0,1)	2 (<0,1)	ND
Très petit poids de naissance (> 1000 g à ≤ 1500 g)	3 (<0,1)	6 (0,2)	ND
Petit poids de naissance (> 1500 g à ≤ 2500 g)	177 (5,0)	147 (4,1)	ND

L'analyse des critères de jugement d'efficacité a été réalisée sur la population d'efficacité évaluable (N=6975 nourrissons), correspondant à l'ensemble des enfants nés de mères participantes qui n'ont pas présenté de déviation majeure au protocole avant l'accouchement et qui ont reçu le produit du groupe dans lequel elles ont été randomisées au moins 14 jours avant l'accouchement. Cette population correspondait à une population Per Protocol.

Cette population Per Protocol représentait 98% de la population de nourrissons ITTm correspondant à l'ensemble des enfants nés de mères vaccinées (N=7126 nourrissons nés des 7 357 participantes maternelles vaccinées). Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur la population ITTm.

4.2.1.3. Résultats d'efficacité : Analyse des critères de jugement principaux chez les nourrissons

IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale à J90, 120, 150, 180 après la naissance

Dans les 90 jours suivant la naissance, 24 cas d'IVRI-VRS chez des nourrissons ont été rapportés dans le groupe Abrysvo et 56 cas dans le groupe placebo correspondant à une efficacité vaccinale de 57,1% (IC99,5% : 14,7 ; 79,8) (Tableau 5).

L'efficacité vaccinale rapportée à J120, J150, et J180 décroît dans le temps et atteint respectivement les valeurs de 56,8 [31,2-73,5), 52,5 [28,7-68,9), 51,3 [29,4-66,8) (Tableau 5).

Les résultats de ce critère de jugement principal de réduction des IVRI-VRS n'ont pas atteint la significativité (borne inférieure de l'IC < à 20%) dans les 90 jours suivant la naissance. Le plan d'analyse statistique de l'étude prévoyait que le critère principal devait être testé à un temps donné si, et seulement si, le critère statistique de réussite était satisfait au temps d'évaluation précédent. L'efficacité vaccinale aux temps J120, J150 et J180 sont donc présentés à titre indicatif.

Tableau 5 : Efficacité vaccinale du vaccin Abrysvo contre les IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale à J90, 120, 150, 180 après la naissance

Infections des voies respiratoires inférieures du au VRS	Abrysvo N = 3 495	Placebo N = 3490	Efficacité vaccinale
	Nombre de cas, n(%)	Nombre de cas, n(%)	Efficacité vaccinale % [IC%]
J90 après la naissance	24 (0,7)	56 (1,6)	57,1 [14,7-79,8]
J120 après la naissance	35 (1,0)	81 (2,3)	56,8 [31,2-73,5]
J150 après la naissance	47 (1,3)	99 (2,8)	52,5 [28,7-68,9]
J180 après la naissance	57 (1,6)	117 (3,4)	51,3 [29,4-66,8]

IVRI-VRS sévères nécessitant une consultation médicale à J90, 120, 150, 180 après la naissance

Dans les 90 jours suivant la naissance, 6 cas d'IVRI-VRS sévères ont été rapportés dans le groupe Abrysvo et 33 cas dans le groupe placebo correspondant à une efficacité vaccinale de 81,8% (IC99,5% : 40,6 ; 96,3) (Tableau 6).

L'efficacité vaccinale rapportée à J120, J150, et J180 décroît dans le temps et atteint respectivement les valeurs de 73,9 [40,6-96,3], 70,9 [44,5-85,9], 69,4 [44,3-84,1] (Tableau 6). Les résultats sur ce critère de jugement principal de réduction des IVRI-VRS sévères étaient significatifs aux quatre temps d'évaluation.

Tableau 6 : Efficacité vaccinale du vaccin Abrysvo contre les IVRI-VRS sévères nécessitant une consultation médicale à J90, 120, 150, 180 après la naissance

Infections des voies respiratoires inférieures du au VRS	Abrysvo N = 3 495	Placebo N = 3490	Efficacité vaccinale
	Nombre de cas, n(%)	Nombre de cas, n(%)	Efficacité vaccinale % [IC%]
J90 après la naissance	24 (0,7)	56 (1,6)	81,8 [40,6 - 96,3]
J120 après la naissance	35 (1,0)	81 (2,3)	73,9 [45,6-88,8]
J150 après la naissance	47 (1,3)	99 (2,8)	70,9 [44,5-85,9]
J180 après la naissance	57 (1,6)	117 (3,4)	69,4 [44,3-84,1]

Analyses en sous-groupes des critères de jugement principaux

Les résultats des analyses en sous-groupe sont présentés à titre indicatif et doivent être interprétés avec prudence compte tenu des effectifs parfois faibles de ces sous-groupes (Tableau 7). L'efficacité vaccinale à 90 jours contre les IVRI-VRS sévères nécessitant une consultation médicale variait de 64,6% à 91,1% en fonction de l'âge gestationnel de la mère à la vaccination (respectivement ≥ 24 à < 28 SG et ≥ 32 à ≤ 36 SG) ; et de 57,4% à 88,2% chez les nourrissons allaités exclusivement ou non. Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à l'association entre allaitement exclusif et efficacité vaccinale contre le VRS.

Tableau 7 : Etude MATISSE - Analyses en sous-groupes des deux critères de jugement principaux

	Abrysvo	Placebo	Efficacité vaccinale [IC95%]			
	N = 3495	N = 3480	IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale		IVRI-VRS sévères nécessitant une consultation médicale	
	n		A 90 jours	A 180 jours	A 90 jours	A 180 jours
Age gestationnel de la mère à la vaccination (SA : semaines d'aménorrhée)						
≥ 24 à < 28 SA	890	866	55,1 (-26,6-86,0)	20,7 (-44,6-57,0)	64,6 (-19,4-91,8)	43,7 (-24,6-75,8)
≥ 28 à < 32 SA	1030	1070	81,1 (44,4-95,3)	67,4 (34,2-85,0)	90,6 (35,0-99,8)	88,5 (51,8-98,7)
≥ 32 à ≤ 36 SA	1572	1539	34,7 (-34,6-69,3)	57,3 (29,8-74,7)	91,1 (38,8-99,8)	76,5 (41,3-92,1)
Allaitement exclusif						
Oui	936	931	23,5 (-88,9-70,0)	48,7 (3,2-73,8)	57,4 (-86,7-92,9)	61,7 (-14,3-89,3)
Non	2435	2403	67,1 (38,6-83,4)	52,4 (30,1-68,0)	88,2 (61,2-97,7)	71,2 (46,9-85,3)

Tabagisme maternel						
Fumeur	104	78	NC	62,5 (-161,7-96,6)	NC	25,0 (-934,7-94,6)
Non-fumeur	3391	3401	57,0 (29,5-74,5)	51,2 (32,0-65,3)	81,8 (55,9-93,8)	71,6 (50,6-84,5)

4.2.1.4. Résultats d'efficacité : critères de jugement secondaires chez les nourrissons

IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale survenant dans les 210 / 240 / 270 / 360 jours après la naissance

L'efficacité vaccinale rapportée à J210, J240, J270 et J360 variait entre 40,1% (13,0 ; 59,2) et 44,9% (17,9 ; 63,5) (Tableau 9).

Tableau 8 : Etude MATISSE – IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale (rapportées par l'investigateur) survenant dans les 210 jours, 240 jours, 270 jours et 360 jours après la naissance (population d'efficacité évaluable)

	Groupe Abrysvo N = 3495 n (%)	Groupe placebo N = 3480 n (%)	Efficacité vaccinale % [IC99,17%]*
210 jours après la naissance	70 (2,0)	127 (3,6)	44,9 [17,9 ; 63,5]
240 jours après la naissance	76 (2,2)	133 (3,8)	42,9 [16,1 ; 61,6]
270 jours après la naissance	82 (2,3)	137 (3,9)	40,1 [13,0 ; 59,2]
360 jours après la naissance	92 (2,6)	156 (4,5)	41,0 [16,2 ; 58,9]

* Un résultat significatif n'ayant été obtenu jusqu'à 180 jours après la naissance que pour l'un des 2 critères de jugement principaux, un seuil de significativité alpha de 0,025 a donc été alloué globalement au test des 3 critères de jugement secondaires. Ces 3 critères ont été analysés parallèlement, pour gestion de la multiplicité et l'inflation du risque alpha, en utilisant la procédure de Bonferroni. Cela s'est traduit par l'emploi d'un IC 99,17% (100 – 2.5/3) pour ces critères de jugement secondaires.

Hospitalisations dues au VRS survenant dans les 90, 120, 150, 180, 360 jours après la naissance

Dans les 90 jours suivant la naissance, 10 hospitalisations dues au VRS ont été rapportées chez des nourrissons dans le groupe Abrysvo et 31 dans le groupe placebo soit une efficacité vaccinale de 67,7% [IC99,17% : 15,9 ; 89,5] (Tableau 9).

L'efficacité vaccinale rapportée à J120, J150, J180, J360 décroissait dans le temps atteignant respectivement les valeurs de 59,5 [8,3 ; 83,7], 56,4 [5,2 ; 81,5], 56,8 [10,1 ; 80,7], 33,3 [-17,6 ; 62,9].

Tableau 9 : Etude MATISSE – Hospitalisations dues au VRS (validée par un comité d'adjudication) survenant dans les 90 jours, 120 jours, 150 jours, 180 jours et 360 jours après la naissance (population d'efficacité évaluable)

	Groupe Abrysvo N = 3495 n (%)	Groupe placebo N = 3480 n (%)	Efficacité vaccinale % [IC99,17%]
90 jours après la naissance	10 (0,3)	31 (0,9)	67,7 [15,9 ; 89,5]

120 jours après la naissance	15 (0,4)	37 (1,1)	59,5 [8,3 ; 83,7]
150 jours après la naissance	17 (0,5)	39 (1,1)	56,4 [5,2 ; 81,5]
180 jours après la naissance	19 (0,5)	44 (1,3)	56,8 [10,1 ; 80,7]
360 jours après la naissance	38 (1,1)	57 (1,6)	33,3 [-17,6 ; 62,9]

4.2.1.5. Résultats d'efficacité : Critères de jugement exploratoires chez les nourrissons

Les critères de jugement exploratoires de l'étude MATISSE sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Etude MATISSE – Critères de jugement exploratoires

	Groupe Abrysvo N	Groupe placebo N	Efficacité vaccinale % [IC95%]
IR-VRS nécessitant une consultation médicale			
jusqu'à 180 jours après la naissance	157	253	37,9 [24,0 ; 49,5]
entre 181 jours et 360 jours après la naissance	130	112	-16,1 [-50,8 ; 10,5]
IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale entre 361 jours et 730 jours après la naissance	4	6	33,3 [-181,1 ; 86,2]
IVRI-VRS sévères nécessitant une consultation médicale entre 181 jours et 360 jours après la naissance	26	25	-4,0% [-87,7 ; 42,3]
Hospitalisations dues au VRS	1	2	-

Des analyses exploratoires ont également été menées dans le sous-groupe des nourrissons prématurés nés à moins de 37 semaines d'âge gestationnel (n=168 dans le groupe Abrysvo / n=143 dans le groupe placebo évalués à 180 jours après la naissance).

Tableau 11 : Etude MATISSE – Critères de jugement exploratoires dans le sous-groupe des nourrissons prématurés nés à moins de 37 semaines d'âge gestationnel

Nourrissons prématurés nés à moins de 37 semaines d'âge gestationnel	Groupe Abrysvo N = 168	Groupe placebo N = 143	Efficacité vaccinale % [IC95%]
IR-VRS nécessitant une consultation médicale			
jusqu'à 180 jours après la naissance	9	13	41,1 [-49,0 ; 77,8]
entre 181 jours et 360 jours après la naissance			34,9 [-42,3 ; 70,9]
180 jours après la naissance			29,9 [-51,1 ; 68,0]
IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale jusqu'à 180 jours après la naissance	4	6	43,3 [-139,3 ; 88,2]
IVRI-VRS sévères nécessitant une consultation médicale dans les 180 jours après la naissance	4	3	-13,5% [-674,8 ; 80,8]

4.2.2. Etude SAVY

L'étude SAVY est une étude de phase 2b, multicentrique (Argentine, Chili, Afrique du Sud, Etats-Unis, Nouvelle Zélande et Australie), randomisée (ratio de randomisation 1 :1 :1 :1 :1), contrôlée par placebo, en aveugle comparant le vaccin bivalent (VRS A et B) à 120µg (60µg A et 60µg B) et 240µg (120µg A et 120µg B) du RSVpreF formulé avec ou sans hydroxyde d'aluminium (Al(OH)₃). L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et la tolérance du vaccin RSVpreF chez les femmes enceintes et leur nourrisson. L'efficacité vaccinale était évaluée en critère de jugement exploratoire et est présentée uniquement à titre indicatif.

Au total, le nombre de nourrissons inclus dans cette analyse exploratoire était de 456 dans le groupe ayant reçu un vaccin (toutes formulations confondues) et de 116 dans le groupe placebo.

Le nombre de nourrissons ayant présenté une IVRI-VRS variait de 0 à 2 nourrissons pour les différentes formulations de RSVpreF (aucun cas pour la formulation ayant reçu l'AMM) et était de 3 nourrissons dans le groupe placebo.

Le nombre de nourrissons ayant présenté une IRA-VRS (infection respiratoire aiguë à VRS) variait de 2 à 8 pour les différentes formulations de RSVpreF (8 cas pour la formulation ayant reçu l'AMM) et était de 13 nourrissons dans le groupe placebo.

L'efficacité vaccinale de l'ensemble des vaccins RSVpreF (toutes formulations combinées) était de :

- 75% (IC95% : -90 ; 97) contre les IVRI-VRS médicalement significatives
- 75% (IC95% : -11 ; 94) contre les IVRI nécessitant une consultation médicale
- 83% (IC95% : -48 ; 99) contre les IVRI sévères nécessitant une consultation médicale

4.2.3. Autres données disponibles : Etude WI257521

L'étude WI257521 (33) est une étude support de phase IIa, monocentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance de RSVpreF dans une étude dite « de provocation » ou étude de modèle d'infection humaine contrôlée chez des sujets sains âgés de 18 à 50 ans.

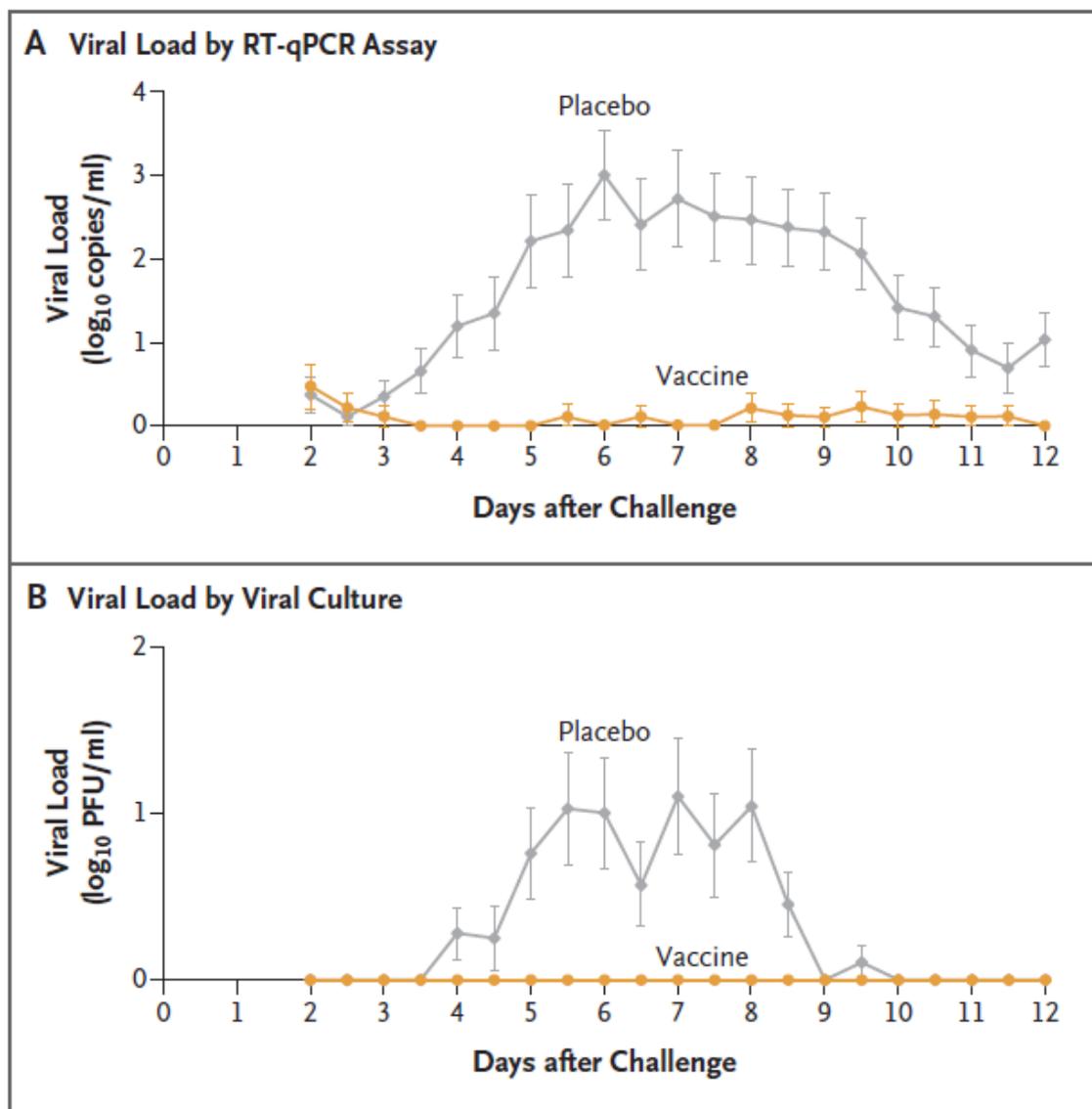
Les sujets ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir une dose unique de 120 µg de RSVpreF ou un placebo et ont été soumis 28 jours plus tard (J0) à un test de provocation intranasal avec le virus RSV-A Memphis 37b. Puis une phase d'observation de 12 jours dans une unité de quarantaine, une visite de suivi 28 jours après la provocation (J28) et une dernière visite de suivi 6 mois après l'administration du vaccin (J155) étaient réalisées.

Un total de 70 sujets a été randomisé et a reçu RSVpreF ou le placebo (35 sujets dans chaque groupe), 62 sujets (89%, 31 dans chaque groupe) ont été inoculés avec le RSV Memphis 37b et 60 sujets ont terminé la phase d'observation de 12 jours.

Les caractéristiques démographiques des sujets étaient comparables entre les groupes à l'inclusion ; une majorité d'hommes (71%, 25 sujets dans chaque groupe), d'origine caucasienne (93%), d'âge médian 24 ans dans le groupe RSVpreF et 26 ans dans le groupe placebo.

Dans cette étude, l'efficacité de la vaccination par RSVpreF contre l'excrétion virale a été démontrée de façon statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,001$) (Figure 5).

Figure 5 : Charge virale évaluée par RT-Qpcr ou culture dans l'essai Human Challenge Study WI257521, d'après Schmoele-Thoma *et al.*, 2022 (33)



Source : Schmoele-Thoma B, Zareba AM, Jiang Q, Maddur MS, Danaf R, Mann A, *et al.* vaccine efficacy in adults in a respiratory syncytial virus challenge study. « Figure 2 Efficacy of Prefusion F (RSVpreF) Vaccine after Challenge with Respiratory Syncytial Virus (RSV)–A Memphis 37b. N Engl J Med 2022;386(25):2377-86.<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116154>

L'évaluation de l'efficacité clinique du vaccin Abrysvo chez les nourrissons nés de mère vaccinées pendant la grossesse repose sur les données de l'étude MATISSE, un essai de phase 3 multicentrique en double aveugle, randomisé en deux bras parallèles, contrôlé versus placebo.

Au total, 7128 nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse ont été inclus, 3570 dans le groupe Abrysvo et 3558 dans le groupe placebo.

Au total, un seul des deux co-critères de jugement de cette étude a atteint une supériorité statistiquement significative. Les résultats de l'étude ont montré :

- Une réduction des cas d'IVRI-VRS non significative (EV 57,1% (14,7 ; 79,8)) dans les 90 jours suivant la naissance ;
- Une réduction des cas d'IVRI-VRS sévères significatives à J90, 120, 150 et 180 (EV 81,8% (40,6 ; 96,3), 73,9% (40,6-96,3), 70,9% (44,5-85,9), 69,4% (44,3-84,1)).

L'évaluation des critères de jugement secondaires ont permis d'investiguer :

- La réduction des hospitalisations : une efficacité vaccinale de 67,7% (IC99,17% : 15,9 ; 89,5) a été rapportée à J90 après la naissance avant de décroître dans le temps atteignant les valeurs de 59,5% (8,3 ; 83,7), 56,4% (5,2 ; 81,5), 56,8% (10,1 ; 80,7), 33,3% (-17,6 ; 62,9) à J120, 150, 180 et 360 après la naissance respectivement.
- La réduction des IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale jusqu'à 360 jours après la naissance : une efficacité vaccinale de (41,0% [IC99,17% : 16,2 ; 58,9]) a été rapportée.

4.3. Immunogénicité

En préambule de ce chapitre, il est important de rappeler qu'à ce jour, aucun corrélat de protection n'est établi pour la prévention des infections par le VRS. Les données d'immunogénicité présentées dans ce chapitre doivent donc être interprétées avec précaution et ne permettent pas, à elles seules, de conclure à une protection chez le nouveau-né. Les critères d'immunogénicité utilisés dans ce chapitre correspondent principalement aux titres d'anticorps neutralisants (VRS A et B). Le titre de neutralisation correspond à la dilution du sérum entraînant une réduction de 50 % du nombre d'unités formant colonies de virus par rapport au contrôle sans sérum. Les titres d'anticorps ont été déterminés vis-à-vis du VRS A, du VRS B et contre un mélange de VRS A et B. La conversion des titres neutralisants en normes mondiales a été faite selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (34, 35).

4.3.1. Etude SAVVY

Les données d'immunogénicité disponibles à ce jour chez la femme enceinte, le nouveau-né et le nourrisson sont principalement issues de l'étude de phase IIb NCT04032093 (SAVVY) (36, 37). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, contre placebo, en aveugle, destinée à évaluer la sécurité d'emploi et l'immunogénicité du vaccin RSVpref, ABRYSSVO, chez des femmes âgées de 18 à 49 ans, en bonne santé, enceintes de 24 à 36 semaines et chez leurs enfants.

Cette étude a été réalisée aux États-Unis, Chili, Argentine et en Afrique du Sud. Concernant l'immunogénicité, un prélèvement veineux était réalisé chez la mère avant la vaccination, 2 et 4 semaines après la vaccination, à la naissance, et à 1 mois et 6 mois après l'accouchement. Un prélèvement du sang du cordon était réalisé à la naissance chez tous les participants. Pour les autres prélèvements, les nourrissons étaient randomisés dans 2 groupes : celui dans lequel un prélèvement veineux était réalisé à l'âge de 1 et de 4 mois, et celui pour lequel les prélèvements étaient réalisés à l'âge de 2 et 6 mois. Les résultats sont ceux d'une analyse intermédiaire réalisée uniquement chez les participants issus des États Unis où la vaccination des femmes avait eu lieu d'août à novembre 2019 et le suivi des nourrissons pendant la période de circulation du VRS suivante 2019-2020. A noter que les résultats de l'étude réalisée dans l'hémisphère Sud ont été limités en raison des mesures barrières mises en œuvre lors de l'épidémie de Covid-19 qui ont considérablement diminué la circulation du VRS.

Les femmes étaient randomisées en cinq groupes (1 pour 1) recevant une dose unique de vaccin RSVpreF bivalent A et B ou un placebo par voie intramusculaire, selon l'une des modalités suivantes :

- Groupe RSVpref 120µg (60µg A et 60µg B) qui est la formulation de l'AMM ABRYSSVO
- Groupe RSVpref 120µg (60µg A et 60µg B) avec hydroxyde d'aluminium (Al(OH)₃)
- Groupe RSVpref 240µg (120µg A et 120µg B)

- Groupe RSVpref 240µg (120µg A et 120µg B) avec hydroxyde d'aluminium (Al(OH)₃)
- Groupe Placebo : chlorure de sodium (0,9%)

Les analyses d'immunogénicité chez la femme enceinte ont été faites en calculant à chaque mesure :

- Les moyennes géométriques des titres (GMT) d'anticorps neutralisants les VRS A et B dans chaque groupe ;
- Le ratio de la moyenne géométrique (GMFR) des titres d'anticorps neutralisants contre les VRS A et B, avant et après vaccination dans chaque groupe ;
- Le ratio de la moyenne géométrique (GMR) des titres d'anticorps neutralisants estimé par le ratio des GMT d'anticorps neutralisants contre les VRS A et B, avant et après vaccination dans les groupes vaccinés en comparaison avec le groupe ayant reçu le placebo.

Pour chaque couple mère/nouveau-né le transfert transplacentaire était calculé grâce au rapport des moyennes géométriques (GM) des titres d'anticorps chez le nourrisson sur ceux de la mère).

Chez les nourrissons, l'immunogénicité a été évaluée par :

- La mesure du niveau des anticorps neutralisants estimé par le GMT, contre les VRS A et B ;
- Le GMR, estimé par le rapport des GMT des titres d'anticorps des enfants vaccinés en comparaison avec le groupe placebo.

Au total, 406 femmes enceintes et 403 nourrissons ont été incluses dans l'analyse intermédiaire dont 80,5% (327/406) ont reçu le vaccin RSVpreF. L'âge moyen des femmes était de 27 ans, et le terme moyen de gestation à l'inclusion était de 31 semaines et 3 jours. Les données d'immunogénicité étaient disponibles pour 379 des femmes et 372 nourrissons.

- Les résultats chez la femme enceinte ont montré qu'à toutes les doses et formulations, le vaccin RSVpreF a induit des titres d'anticorps neutralisants à la fois contre le VRS A et le VRS B (Figure 6). Les moyennes géométriques des titres (GMT) en anticorps neutralisants des VRS A et B chez les femmes enceintes ayant reçu le vaccin RSVpreF étaient plus élevées que chez celles qui avaient reçu le placebo à partir de 2 semaines après la vaccination jusqu'à 6 mois après l'accouchement et étaient similaires chez les femmes ayant reçu 120 µg (dosage de l'AMM ABRYSVO) et 240 µg de vaccin RSVpreF, avec ou sans adjuvant.
- Les ratios des moyennes géométriques (GMR) de titres d'anticorps neutralisants du VRS A et B entre les groupes RSVpreF et le groupe placebo, mesurés avant et après la vaccination variaient de 12,0 à 15,9 à l'accouchement et de 3,9 à 5,8 à 6 mois après l'accouchement. Dans les groupes RSVpreF, les rapports des moyennes géométriques (GMFR) avant et après la vaccination des titres d'anticorps neutralisants du VRS A et B combinés ont atteint un pic de 20,8 à 27,7 (en fonction des groupes) à 2 semaines après la vaccination et ont diminué pour atteindre 5,6 à 7,7 à 6 mois après l'accouchement
- Le taux d'anticorps chez le nouveau-né était supérieur à celui de la mère : le taux de transfert placentaire des titres d'anticorps neutralisants (rapport du titre d'anticorps neutralisants du nouveau-né par rapport à celui de la mère) du VRS A et du VRS B et du VRS A et B combinés était supérieur à 1 pour tous les groupes après administration du RSVpreF (Tableau 12).

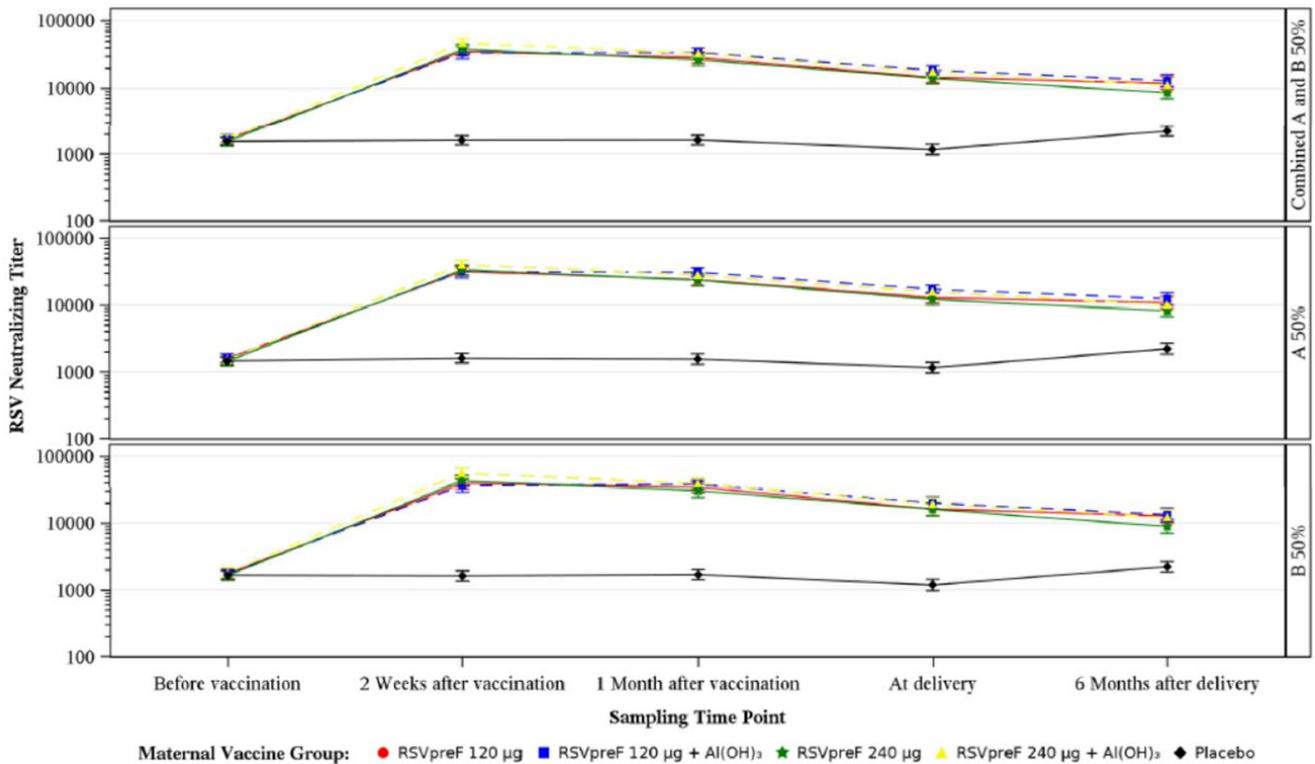


Figure 6 : Courbe des titres d'anticorps neutralisants du VRS chez les Femmes enceintes

Tableau 12 : Rapport de transfert placentaire des titres d'anticorps neutralisants du VRS

	AbRYSVO ^a	RSVpreF 120µg + Al(OH) ₃	RSVpreF 240µg	RSVpreF 240µg + Al(OH) ₃	Placebo
	GM ^a (n) [IC95%]	GM ^b (n) [IC95%]	GM ^b (n) [IC95%]	GM ^b (n) [IC95%]	GM ^b (n) [IC95%]
VRS A et B	1,83 (99) [1,44 ; 2,31]	1,39 (108) [1,15 ; 1,68]	1,64 (102) [1,37 ; 1,96]	1,65 (102) [1,43 ; 1,91]	1,78 (106) [1,46 ; 2,17]
VRS A	1,77 (99) [1,40 ; 2,23]	1,35 (108) [1,14 ; 1,61]	1,69 (102) [1,38 ; 2,07]	1,55 (102) [1,30 ; 1,84]	1,85 (106) [1,50 ; 2,29]
VRS B	1,89 (99) [1,42 ; 2,51]	1,43 (109) [1,13 ; 1,79]	1,59 (102) [1,32 ; 1,92]	1,75 (103) [1,48 ; 2,08]	1,71 (106) [1,41 ; 2,07]

^a RSVpreF, 120µg ; ^b Moyenne géométrique des titres d'anticorps.

Le rapport des transferts placentaires mère-nourrisson des titres d'anticorps neutralisants du VRS en fonction du délai entre la vaccination maternelle et l'accouchement sont présentés dans le Tableau :

- ≤ 14 jours ou > 14 jours entre la vaccination et l'accouchement
- ≤ 30 jours ou > 30 jours entre la vaccination et l'accouchement ;

Les transferts placentaires étaient similaires quel que soit le délai ≤ 30 jours ou > 30 jours entre la vaccination et l'accouchement, en particulier pour le groupe ABRYSSVO (RSVpreF 120 µg).

Seules 2 femmes ont accouché dans un délai inférieur à 14 jours après la vaccination, et aucune femme du groupe ABRYSSVO : aucune conclusion quant au transfert d'anticorps dans ce délai ne peut être avancée. En revanche, à partir de 14 jours après la vaccination de la mère, le taux de transfert des anticorps semble similaire à ceux obtenus à partir de 30 jours.

Tableau 13 : Ratio de transfert placentaire mère-enfant des titres d'anticorps neutralisants du VRS

	ABRYSSVO GM ^b (n) [IC95%]	RSVpreF 120µg + Al(OH) ₃ GM ^b (n) [IC95%]	RSVpreF 240µg GM ^b (n) [IC95%]	RSVpreF 240µg + Al(OH) ₃ GM ^b (n) [IC95%]	Placebo GM ^b (n) [IC95%]
Fenêtre d'immunogénéicité évaluable de 14 jours entre la vaccination de la mère et l'accouchement					
VRS A et B					
≤ 14 jours	-	-	0,45(2) [0,22 ; 0,93]	-	23,40 (1)
> 14 jours	1,83 (99) [1,44 ; 2,31]	1,39 (108) [1,15 ; 1,68]	1,69 (100) [1,41 ; 2,01]	1,65 (102) [1,43 ; 1,91]	1,74 (105) [1,43 ; 2,11]
VRS A					
≤ 14 jours	-	-	0,55 (2) [1,41 ; 2,12]	1,55 (102) [1,30 ; 1,84]	1,80 (105) [1,47 ; 2,21]
> 14 jours	1,77 (99) [1,40 ; 2,23]	1,35 (108) [1,14 ; 1,61]	1,73 (100) [1,41 ; 2,12]	1,55 (102) [1,30 ; 1,84]	1,80 (105) [1,47 ; 2,21]
VRS B					
≤ 14 jours	-	-	0,37 (2) [0,25 ; 0,53]	-	15,77 (1) -
> 14 jours	1,89 (99) [1,42 ; 2,51]	1,43 (109) [1,13 ; 1,79]	1,64 (100) [1,36 ; 1,98]	1,75 (103) [1,48 ; 2,08]	1,67 (105) [1,38 ; 2,02]
Fenêtre d'immunogénéicité évaluable de 30 jours entre la vaccination de la mère et l'accouchement					
VRS A et B					
≤ 30 jours	2,31 (8) [1,52 ; 3,51]	0,79 (12) [0,19 ; 3,23]	1,41 (10) [0,52 ; 3,84]	1,37 (9) [0,95 ; 1,99]	2,35 (11) [1,24 ; 4,48]
> 30 jours	1,79 (91) [1,39 ; 2,31]	1,49 (96) [1,29 ; 1,72]	1,67 (97) [1,40 ; 1,99]	1,68 (93) (1,44 ; 1,96)	1,72 (95) (1,40 ; 2,13)
VRS A					
≤ 30 jours	2,41 (8) (1,58 ; 3,69)	0,81 (12) (0,20 ; 3,22)	2,22 (10) (0,45 ; 11,03)	1,48 (9) (0,98 ; 2,24)	2,33 (11) (1,16 ; 4,67)
> 30 jours	1,72(91) (1,34 ; 2,21)	1,44(96) (1,28 ; 1,62)	1,64(92) (1,38 ; 1,95)	1,56(93) (1,29 ; 1,88)	1,81(95) (1,44 ; 2,26)
VRS B					

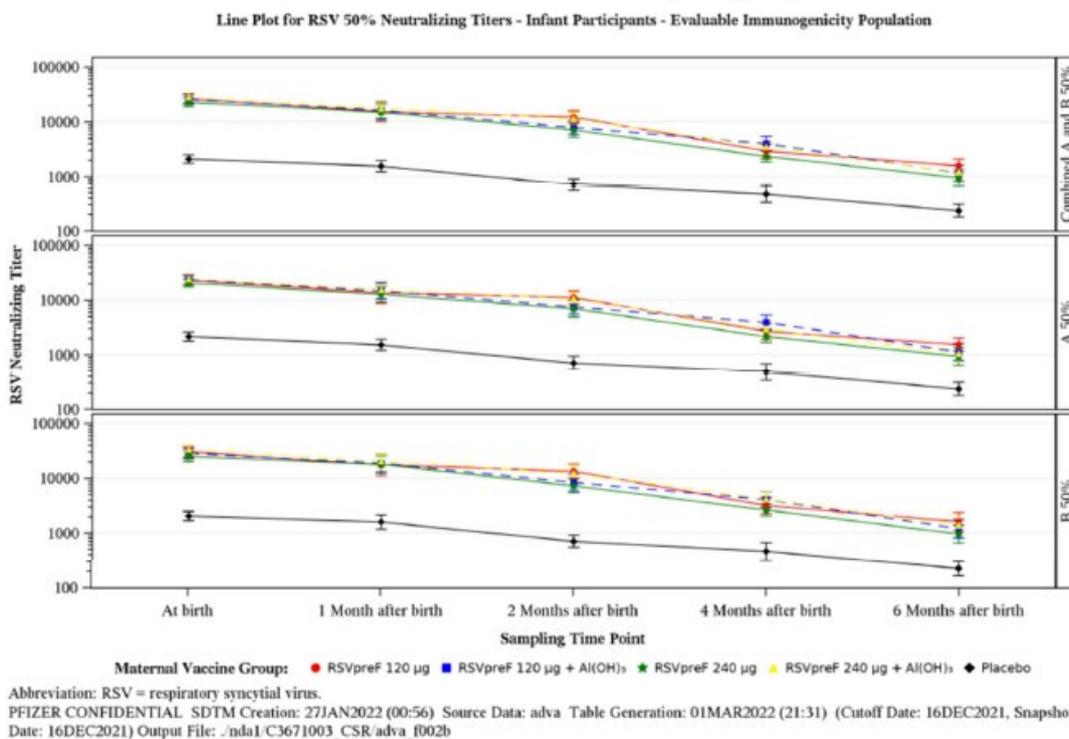
≤ 30 jours	2,22(8) (1,30 ; 3,78)	0,77(12) (0,18 ; 3,31)	0,90(10) (0,44 ; 1,85)	1,28(9) (0,88 ; 1,86)	2,38 (11) (1,27 ; 4,45)
> 30 jours	1,86(91) (1,37 ; 2,53)	1,54(97) (1,26 ; 1,88)	1,70(92) (1,40 ; 2,06)	1,81(94) (1,51 ; 2,17)	1,64 (95) (1,34 ; 2,02)

^a RSVpreF 120µg ; ^bMoyenne Géométrique des taux d'anticorps

Les moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants contre les VRS A et B combinés à la naissance et jusqu'à l'âge de 6 mois étaient plus élevés chez les nourrissons dont la mère avait reçu le vaccin RSVpreF par rapport aux nourrissons dont la mère avait reçu le placebo. Les ratios des moyennes géométriques (GMR) de titres d'anticorps neutralisants du VRS A et du VRS B chez les nourrissons dont les mères avaient reçu le vaccin RSVpreF (quelle que soit la formulation ou la dose reçue) par rapport à ceux dont les mères avaient reçu le placebo se situaient entre 10,9 et 13,6 à la naissance et sont restés élevés jusqu'à l'âge de 6 mois (4,1 à 6,8) (Figure 7)

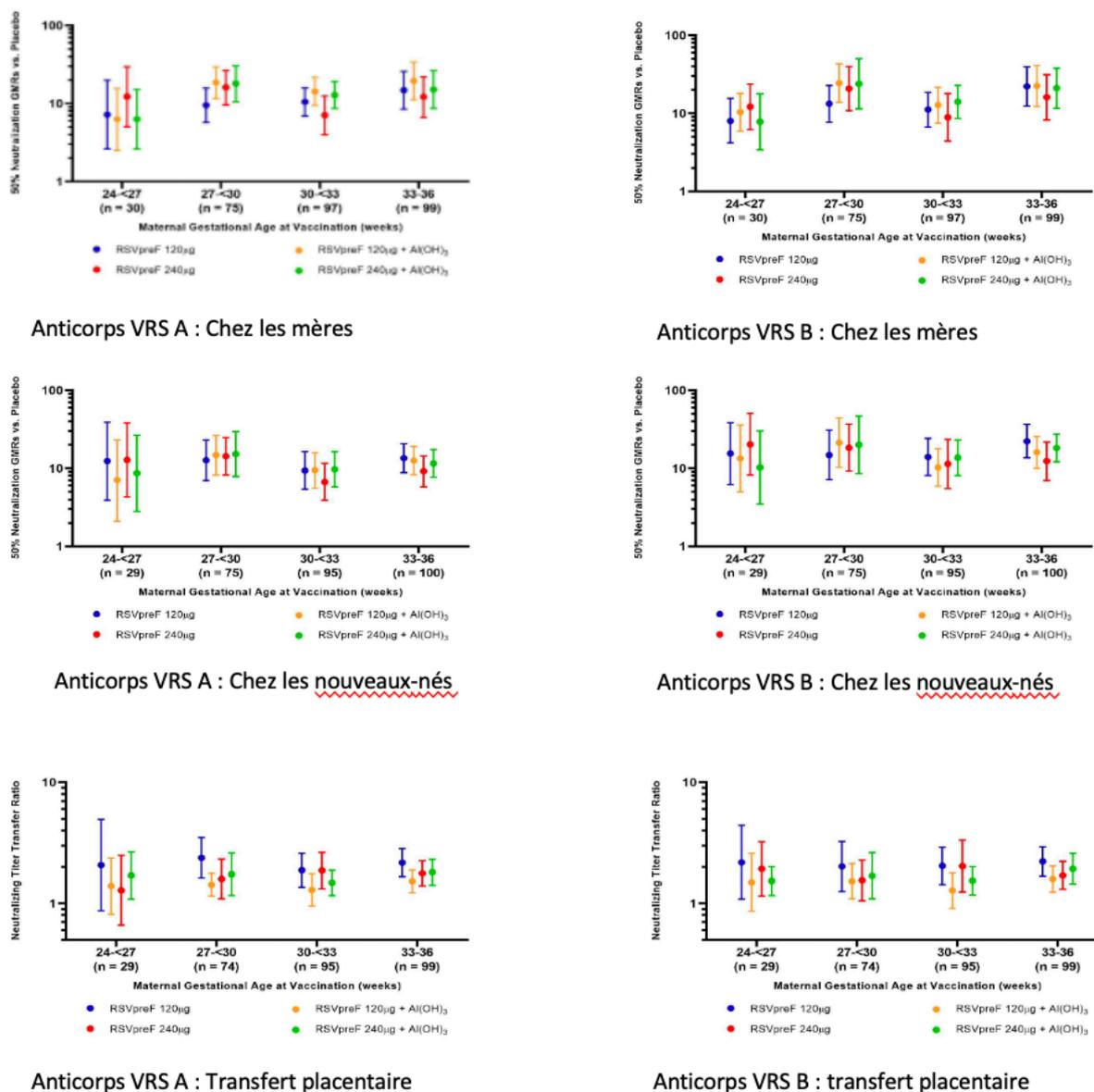
La demi-vie estimée des titres d'anticorps neutralisants chez les nourrissons pour les VRS A et B combinés était similaire dans tous les groupes de vaccin RSVpreF et variait de 39 à 40 jours.

Figure 7 : Courbe des titres d'anticorps neutralisants le VRS chez les nourrissons



Au moment de l'accouchement, les moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants (GMT) chez les mères (sérum) et les nouveaux-nés (sang de cordon) étaient similaires quel que soit l'âge gestationnel au moment de la vaccination (24-<27 semaines ; 27-<30 semaines ; 30-<33 semaines ; 33-<36 semaines de grossesse). De la même façon, le transfert placentaire (ratio du titre d'anticorps du nouveau-né sur celui de la mère) était similaire quel que soit l'âge gestationnel au moment de la vaccination (Figure 8).

Figure 8 : Moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants, chez les mères et les nouveaux nés (sang du cordon) contre le VRS A et le VRS B (rapportées aux moyennes géométriques chez les femmes et nouveaux nés dont les mères avaient reçu le placebo) en fonction de l'âge gestationnel au moment de la vaccination d'après Simoes et al., 2022 (37)

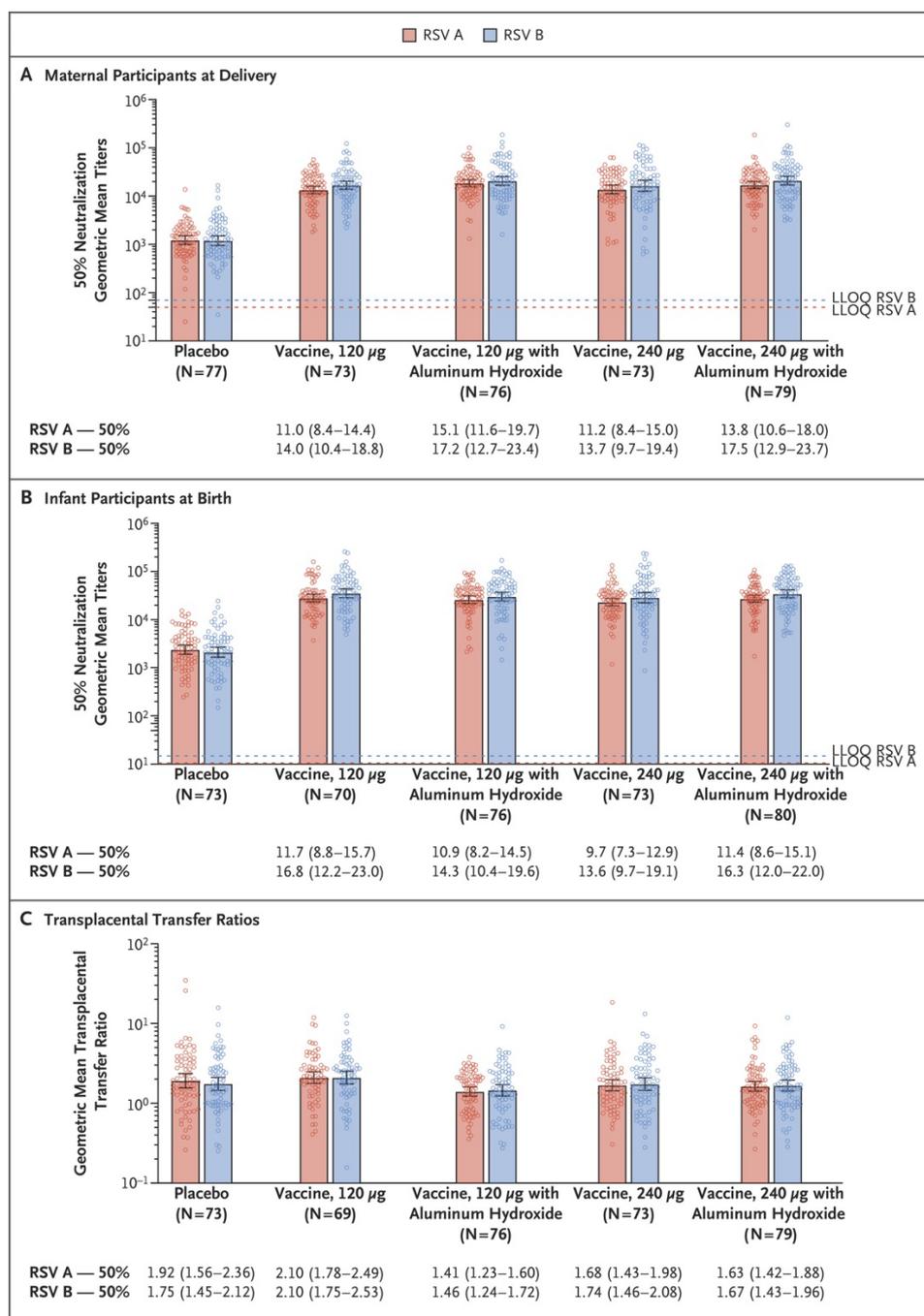


Source : Supplementary Appendix. Supplement to: Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. « Figure S1 RSV-A and RSV-B 50% Neutralization Geometric Mean Ratios and Geometric Mean Transplacental Transfer Ratios by Maternal Gestational Age at Vaccination. P. 8-9-10. N Engl J Med;386(17):1615-26

Les principaux résultats d'immunogénicité disponibles sont synthétisés dans la Figure 9. Les ratios de moyennes géométriques de titres d'anticorps neutralisants chez les femmes des groupes ayant reçu une dose de vaccin par rapport à celles ayant reçu le placebo était de : 11,0 à 15,1 pour les anticorps neutralisants du VRS A et de 13,7 à 17,5 pour les anticorps neutralisant le VRS B. Dans le sang du cordon ombilical les rapports des moyennes géométriques des titres neutralisants allaient de 9,7 à 11,7 pour les anticorps neutralisants du VRS A et de 13,6 à 16,8 pour les anticorps neutralisant le VRS B). Le taux de transfert transplacentaire des anticorps neutralisants du VRS A ou B dans les groupes ayant reçu le vaccin RSVpreF sans hydroxyde d'aluminium était

1,68 à 2,10 ; ceux des groupes recevant le vaccin RSVpreF avec l'hydroxyde d'aluminium de 1,41 à 1,67.

Figure 9 : Résumé des principaux résultats : Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants 50% des RSV A et RSV B au moment de la délivrance ou de l'accouchement, et ratios du transfert transplacentaire



4.3.2. Autres études

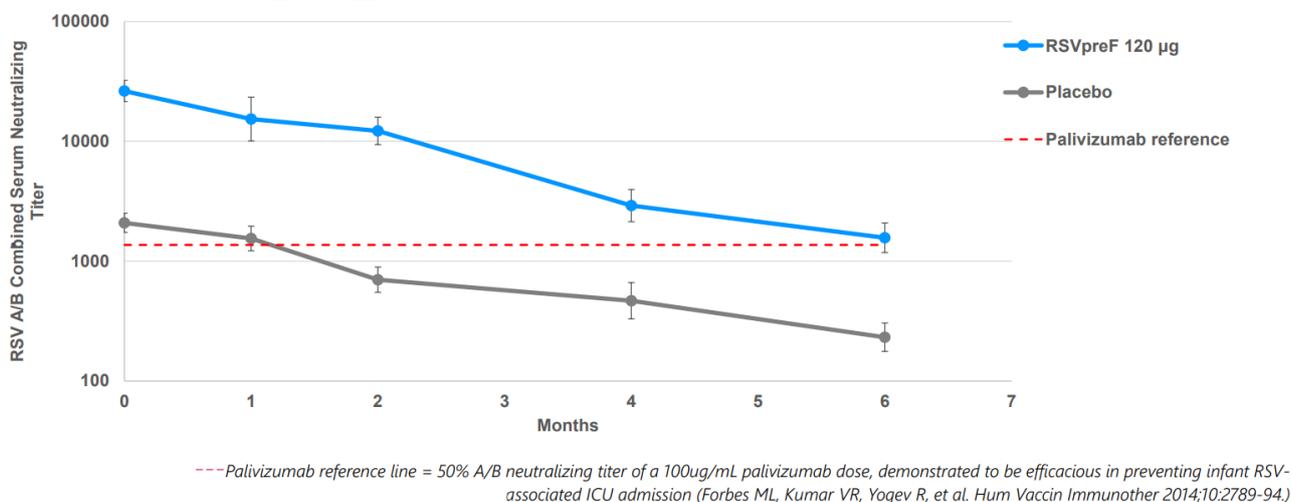
Les données d'immunogénicité recueillies dans l'étude MATISSE ne sont pas disponibles à la date de soumission de ce dossier ; elles seront disponibles courant 2024 à la fin de la période de suivi de l'étude. Cette étude de phase 3, multicentrique, randomisée en deux bras parallèles, contrôlée versus placebo, en double aveugle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité d'une dose du vaccin Abrysvo administrée à des femmes enceintes de moins de

49 ans afin de protéger leur nourrisson contre des infections à VRS (suivis jusque l'âge de 1 an). Les données d'immunogénicité prévoient un dosage d'anticorps (titres d'anticorps neutralisants VRS A et VRS B et titres IgG protéine F) avant la vaccination chez la femme, et un dosage à l'accouchement chez la femme et dans le sang du cordon du nouveau-né.

Par ailleurs, les résultats obtenus chez le nouveau-né et le nourrisson après vaccination de la femme enceinte de l'étude SAVVY ont été comparés indirectement à ceux obtenus après injection de palivizumab chez le nouveau-né (38). Le palivizumab, commercialisé sous le nom de Synagis, est un anticorps monoclonal qui dispose d'une AMM au niveau européen depuis 1999 pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation, chez les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS. La demi-vie courte de cet anticorps administré en injection intramusculaire nécessite une injection mensuelle pendant la totalité de la période de circulation du VRS. Ce travail a été présenté en février 2023 à l'ACIP US (*Advisory Committee on Immunization Practices*). Les titres d'anticorps neutralisants obtenus de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois après vaccination de la mère par le vaccin Abrysvo ont été comparés à ceux induits par une dose de palivizumab injectée chez le nouveau-né. La ligne de référence du palivizumab représente le titre d'anticorps neutralisants 50% du VRS A et VRS B avec un taux de palivizumab de 100µg/mL, taux qui a démontré son efficacité dans la prévention de l'admission en unités de soins intensifs des nourrissons associés au VRS (39). Les résultats montrent que les taux d'anticorps neutralisants induits par l'administration du vaccin Abrysvo étaient supérieurs à la ligne de base du palivizumab, de la naissance et jusqu'à 6 mois (Figure 12). Ainsi, il semble que la vaccination de la mère par Abrysvo pendant la grossesse, permet d'obtenir un taux d'anticorps chez le nouveau-né et le nourrisson au moins égal à ceux obtenus avec les injections mensuelles de palivizumab.

L'anticorps monoclonal nirsévimab (Beyfortus) et le vaccin ABRYSSVO (vaccin RSVpreF) ayant fait l'objet d'un développement concomitant, aucune donnée comparative n'est donc disponible entre les deux produits.

Figure 10 : Titres d'anticorps neutralisants à 50% du VRS A et VRS B, selon l'âge (en mois), chez les nourrissons nés de mères vaccinées à 24-36 semaines par rapport à ceux obtenus après 1 dose de palivizumab



A ce jour, aucun corrélat de protection n'est établi pour la prévention des infections par le VRS. Les données d'immunogénicité doivent donc être interprétées avec précaution et ne permettent pas de conclure, à elles seules, à une protection chez le nouveau-né.

Les données d'immunogénicité disponibles à ce jour chez la femme enceinte, le nouveau-né et le nourrisson sont principalement issues des analyses intermédiaires aux États-Unis de l'étude de phase IIb SAVVY (406 femmes enceintes et 403 nourrissons). Les données d'immunogénicité de l'étude pivot MATISSE ne seront disponibles qu'à la fin de l'étude, estimée fin 2024. L'anticorps monoclonal nirsévimab (Beyfortus) et le vaccin Abrysvo (vaccin RSVpreF) ayant fait l'objet d'un développement concomitant, aucune donnée comparative d'immunogénicité n'est donc disponible entre les deux produits.

Chez les femmes enceintes, les résultats de l'étude SAVVY montrent que la vaccination par RSVPreF à différentes doses et formulations (dont celle de l'AMM), 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 à partir de 2 semaines après la vaccination et jusqu'à 6 mois après l'accouchement. Les taux d'anticorps étaient similaires après une vaccination à la dose de 120 µg (dose retenue pour la formulation de l'AMM) ou 240 µg de RSVpreF. Même si le taux d'anticorps maternels était un peu plus élevé dans les groupes vaccinés avec un adjuvant, aucun bénéfice n'a pour autant été noté concernant les taux obtenus chez le nourrisson.

Les prélèvements effectués au niveau du cordon et chez le nourrisson montrent que les anticorps neutralisants sont transférés efficacement par voie transplacentaire de la mère au nourrisson. Dans cette étude, le taux d'anticorps neutralisants obtenu dans le sang du cordon était similaire quelle que soit la date de vaccination de la mère entre 24 et 36 semaines de grossesse. Le rapport de transfert transplacentaire est estimé de 1,41 à 2,10 permettant ainsi d'obtenir des taux d'anticorps chez le nouveau-né supérieurs à ceux de la mère, quel que soit le délai 14 à ≤ 30 jours ou > 30 jours entre la vaccination et l'accouchement. La demi-vie estimée des titres d'anticorps neutralisants chez les nourrissons pour les VRS A et B combinés variait de 39 à 40 jours.

4.4. Sécurité et tolérance

4.4.1. Caractéristiques des populations considérées

L'évaluation du profil de sécurité du vaccin Abrysvo (vaccin RSVpreF 120 µg sans Al (OH)₃) s'est fondée sur les données de sécurité poolées (regroupées) issues des cinq études du plan de développement clinique maternel incluant des populations entièrement féminines (enceintes ou non) et infantiles.

Au total, les données de 9 651 femmes issues de ces 5 études (incluant 4 144 femmes enceintes ayant reçu une dose de RSVpreF, quelle que soit la posologie (60, 120 ou 240 µg) et quelle que soit la formulation (avec ou sans Al (OH)₃) et 3 792 femmes enceintes ayant reçu un placebo, ainsi que 7 698 nourrissons (dont 4 024 nourrissons nés de mères ayant reçu une dose de RSVpreF, et 3 674 nourrissons nés de mères ayant reçu un placebo) ont été incluses dans les analyses de sécurité.

La date limite de collecte des données était le 2 septembre 2022. L'ensemble des données des participantes âgées de moins de 49 ans (inclus) de ces études de la base de données sur la sécurité sont résumées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Base de données poolée sur la sécurité des participantes d'âge ≤ 49 ans

Etudes	Type d'étude	Population incluse	Âge (années)	Effectifs
--------	--------------	--------------------	--------------	-----------

				RSVpreF ^a	Abrysvo ^b
C3671003	Phase 2b	Femmes enceintes	18-29	462	115
C3671008^c	Phase 3	Femmes enceintes	≤49	3682	3682
C3671001^d	Phase 1/2	Femmes non enceintes	18-49	382	64
C3671004	Phase 2b	Femmes non enceintes	18-49	568	282
C3671014	Phase 3	Femmes non enceintes	18-49	453	453

a : inclut les participants qui ont reçu 60 µg, 120 µg ou 240 µg de RSVpreF, avec ou sans Al(OH)₃.

b : RSVpreF 120 µg sans Al(OH)₃ ; dose et formulation Finales.

c : Etude en cours.

d : Seules les données après la première vaccination ont été incluses dans la base de données poolée sur la sécurité.

4.4.1.1. Population adulte : femmes enceintes et non enceintes

La population adulte incluse dans les analyses de sécurité du vaccin comprenait les femmes randomisées d'âge moins de 49 ans enceintes et non enceintes ayant reçu une dose du vaccin ou du placebo dans l'une des 5 études.

Dans cette population, 4 144 femmes enceintes ont reçu une dose de RSVpreF (Tableau 15). La durée médiane de suivi après la vaccination était de 8,13 mois (0,0 à 20,0 mois) et un suivi d'au moins 6 mois était disponible pour 3 637 (87,8 %) des participantes.

La formulation du vaccin Abrysvo (vaccin RSVpreF 120 µg sans Al (OH)₃) a été reçue par 3 797 participantes. La durée médiane de suivi après la vaccination pour ces participantes était de 7,97 mois (0,0 à 18,8 mois) et un suivi d'au moins 6 mois était disponible pour 3 304 (87,0 %) des participantes.

Tableau 15 : Participantes enceintes et non enceintes incluses dans la population de sécurité

	Femmes enceintes				Femmes enceintes et non enceintes			
	RSVpreF ^a	Abrysvo	Placebo	Total	RSVpreF ^a	Abrysvo	Placebo	Total
	N=4144	N=3797	N=3792	N=7936	N=5547	N=4596	N=4104	N=9651
	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)	n ^b (%)
C3671003	462 (11,1)	115 (3,0)	117 (3,1)	579 (7,3)	462 (8,3)	115 (2,5)	117 (2,9)	579 (6,0)
C3671008	3682 (88,9)	3682 (97,0)	3675 (96,9)	7357 (92,7)	3682 (66,4)	3682 (80,1)	3675 (89,5)	7357 (76,2)
C3671001					382 (6,9)	64 (1,4)	33 (0,8)	415 (4,3)
C3671004					568 (10,2)	282 (6,1)	139 (3,4)	707 (7,3)
C3671014					453 (8,2)	453 (9,9)	140 (3,4)	593 (6,1)
Durée de suivi après vaccination (mois)^c								
Moyenne (Écart-type)	8,35 (2,8)	7,85 (2,2)	7,79 (2,3)	8,08 (2,6)	7,22 (3,9)	6,81 (3,3)	7,36 (2,8)	7,28 (3,5)
Médiane	8,13 (0,0- 20,0)	7,97 (0,0- 18,8)	7,97 (0,0- 19,2)	8,03 (0,0- 20,0)	7,83 (0,0- 20,0)	7,70 (0,0- 18,8)	7,87 (0,0- 19,2)	7,83 (0,0- 20,0)
≥ 6 mois	3637 (87,8)	3304 (87,0)	3272 (86,3)	6909 (87,1)	4001 (72,1)	3364 (73,2)	3303 (80,5)	7304 (75,7)

Remarque 1 : Les femmes enceintes des études C3671003 et C3671008 sont regroupées dans la catégorie « toutes les femmes enceintes participantes ».

Remarque 2 : Les participantes ≤ 49 ans des études C3671001 (dose 1 uniquement), C3671003, C3671004, C3671008, C3671014 sont regroupées dans la catégorie « toutes les femmes participantes ».

a. « RSVpreF » inclut les participantes qui ont reçu une dose de RSVpreF, quelle que soit la posologie (60, 120 ou 240 µg) et quelle que soit la formulation (avec ou sans Al (OH)₃).

b. n = Nombre de participants dans la catégorie spécifiée.

c. Durée de suivi après vaccination (mois) = (date de fin d'étude - date de la première vaccination +1) /30 si la date de fin d'étude n'est pas manquante. Délai de suivi après vaccination (mois) = (date limite - date de la première vaccination +1) /30 si la date de fin d'étude est manquante pour C3671008.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion des participantes enceintes incluses dans les analyses de sécurité étaient similaires entre les groupes RSVpreF, Abrysvo et placebo (Tableau 16). Une part importante des participantes (44,1 %) présentait une grossesse d'âge gestationnel comprise entre ≥ 32 semaines et ≤ 36 semaines au moment de la vaccination. L'âge médian des participantes au moment de la vaccination de l'étude était de 29 ans. La plupart des participantes enceintes (les deux tiers environ) avaient des antécédents de 0 ou 1 grossesse avant la grossesse de l'étude.

Tableau 16 : Caractéristiques démographiques et à l'inclusion de toutes les femmes enceintes et non enceintes de la population de sécurité

	Femmes enceintes				Femmes enceintes et non enceintes			
	RSVpreF ^a N=4144	Abrysvo N=3797	Placebo N=3792	Total N=7936	RSVpreF ^a N=5547	Abrysvo N=4596	Placebo N=4104	Total N=9651
Age à la vaccination (années)								
Moyenne (écart-type)	28,9 (5,6)	29,0 (5,6)	28,9 (5,7)	28,9 (5,6)	30,4 (7,1)	30,0 (6,7)	29,4 (6,2)	30,0 (6,8)
Tabagisme, n (%)								
Jamais	3533 (85,3)	3260 (85,9)	3243 (85,5)	6776 (85,4)	3789 (68,3)	3309 (72,0)	3267 (79,6)	7056 (73,1)
Actuel	127 (3,1)	114 (3,0)	83 (2,2)	210 (2,6)	192 (3,5)	121 (2,6)	88 (2,1)	280 (2,9)
Ancien	484 (11,7)	423 (11,1)	465 (12,3)	949 (12,0)	545 (9,8)	431 (9,4)	469 (11,4)	1014 (10,5)
Non reporté	0	0	1 (<0,1)	1 (<0,1)	1021 (18,4)	735 (16,0)	280 (6,8)	1301 (13,5)
Age gestationnel à la vaccination (semaines d'aménorrhée), n (%)								
Moyenne (écart-type)	30,8 (3,5)	30,8 (3,5)	30,81 (3,5)	30,8 (3,5)				
≥24 et <28	1078 (26,0)	974 (25,7)	940 (24,8)	2018 (25,4)				
≥28 et <32	1237 (29,9)	1121 (29,5)	1170 (30,9)	2407 (30,3)				
≥32 et ≤36	1825 (44,0)	1698 (44,7)	1676 (44,2)	3501 (44,1)				

Remarque 1 : Les mères participantes des études C3671003 et C3671008 sont regroupées dans la catégorie « toutes les mères participantes ».

Remarque 2 : Les participantes ≤ 49 ans des études C3671001 (dose 1 uniquement), C3671003, C3671004, C3671008, C3671014 sont regroupées dans la catégorie « toutes les participantes ».

Remarque 3 : La consommation de tabac n'a pas été collectée dans les enquêtes C3671004 et C3671014.

a. « RSVpreF » inclut les participantes qui ont reçu une dose de RSVpreF, quelle que soit la posologie (60, 120 ou 240 μg) et quelle que soit la formulation (avec ou sans $\text{Al}(\text{OH})_3$).

4.4.1.2. Nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse

La population de sécurité des nourrissons comprenait tous les nourrissons nés de participantes ayant reçu une dose du vaccin RSVpreF ou du placebo pendant leur grossesse.

Au total, 4 024 nourrissons étaient nés de mères ayant reçu une dose de RSVpreF (Tableau 17). La durée médiane de suivi après la naissance pour ces nourrissons était de 11,97 mois (0,0 à 24,3 mois) et un suivi d'au moins 6 mois était disponible pour 3 401 (84,5 %) de ces nourrissons.

Parmi eux, 3 682 nourrissons étaient nés de mères ayant reçu Abrysvo avec une durée médiane de suivi après la naissance pour ces nourrissons de 11,7 mois (0,0 à 24,3) et un suivi de sécurité d'au moins 6 mois était disponibles pour 3 069 (83,4 %) de ces nourrissons.

Tableau 17 : Nourrissons participants nés de mères vaccinées pendant la grossesse inclus dans la population de sécurité.

	RSVpreF ^a N=4024	Abrysvo N=3682	Placebo N=3674	Total N=7698
C3671003	456 (11,3)	114 (3,1)	116 (3,2)	572 (7,4)
C3671008	3568 (88,7)	3568 (96,9)	3558 (96,8)	7126 (92,6)
Durée de suivi après la naissance (mois)^b				
≥ 3 mois	3736 (92,8)	3399 (92,3)	3371 (91,8)	7107 (92,3)
≥ 6 mois	3401 (84,5)	3069 (83,4)	3042 (82,8)	6443 (83,7)
≥ 12 mois	2004 (49,8)	1762 (47,9)	1764 (48,0)	3768 (48,9)
≥ 24 mois	6 (0,1)	6 (0,2)	4 (0,1)	10 (0,1)
Moyenne (écart-type)	12,08 (5,7)	12,09 (5,9)	12,00 (6,0)	12,04 (5,9)
Médiane	11,97 (0,0- 24,3)	11,70 (0,0- 24,3)	11,73 (0,0- 24,1)	11,87 (0,0- 24,3)

Remarque 1 : Les nourrissons sont présentés selon le groupe vacciné de leurs mères.

Remarque 2 : les nourrissons participants aux études C3671003 et C3671008 sont inclus.

a. « RSVpreF » inclut les participantes qui ont reçu une dose de RSVpreF, quelle que soit la posologie (60, 120 ou 240 µg) et quelle que soit la formulation (avec ou sans Al(OH)₃).

b. Durée de suivi après naissance (mois) = (date de fin d'étude - date de naissance +1) /30 si la date de fin d'étude n'est pas manquante. Temps de suivi après la naissance (mois) = (date limite -date de naissance +1) /30 si la date de fin d'étude est manquante pour C3671008.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion des groupes RSVpreF, Abrysvo et placebo étaient similaires (Tableau 18). La moitié des nourrissons étaient des filles et la plupart des nourrissons étaient nés à terme (93,9 % et 94,4 % étaient nés entre ≥ 37 semaines et < 42 semaines dans les groupes RSVpreF et placebo respectivement).

Tableau 18 Caractéristiques démographiques et à l'inclusion de tous les nourrissons participants de la population de sécurité

	RSVpreF ^a (N=4024)	Abrysvo (N=3682)	Placebo (N=3674)	Total (N=7698)
Sexe				
Masculin	2039 (50,7)	1868 (50,7)	1856 (50,5)	3895 (50,6)
Féminin	1985 (49,3)	1814 (49,3)	1818 (49,5)	3803 (49,4)
Age gestationnel à la naissance (semaines d'aménorrhée)				
N	4021	3679	3671	7692
Moyenne (écart-type)	39,1 (1,4)	39,1 (1,4)	39,1 (1,3)	39,1 (1,4)
Médiane	39,1 (27,4- 43,9)	39,1 (27,4- 43,9)	39,1 (27,9- 44,3)	39,1 (27,4- 44,3)

Remarque 1 : Les nourrissons sont présentés selon le groupe vacciné de leur mère.

Remarque 2 : les nourrissons participants aux études C3671003 et C3671008 sont inclus.

a. « RSVpreF poolé » inclut les nourrissons nés de mères participantes ayant reçu n'importe quelle dose et formulation de RSVpreF dans différentes études.

4.4.2. Sécurité et tolérance chez les femmes enceintes

4.4.2.1. Evènements indésirables sollicités

Réactions locales

Le profil de sécurité du vaccin Abrysvo chez les participantes enceintes, tant dans l'analyse poolée que dans l'étude C3671008, était similaire à celui observé chez les participantes enceintes du groupe RSVpreF (i.e. les participantes ayant reçu une dose de RSVpreF quelle que soit la posologie et quelle que soit la formulation).

La proportion de participantes ayant signalé des réactions locales dans les 7 jours suivant la vaccination était plus élevée dans le groupe ayant reçu un vaccin (Abrysvo 42,2% (IC 95% (40,6-43,8) et RSVpreF 43,3% (IC 95% (41,8– 44,8)) que dans le groupe placebo 10,5 % (IC 95% 9,5-11,5) (Tableau 19).

La réaction locale la plus fréquemment rapportée était la douleur au site d'injection, signalée par 41,5 % (IC 95% 38,7- 41,9) des participantes du groupe Abrysvo et 10,2 % (IC 95% 9,3- 11,2) des participantes du groupe placebo. La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère ou modérée. Aucune participante du groupe placebo n'a signalé de réactions locales sévères contre 11 participantes dans le groupe RSVpreF (soit 0,3 % (IC 95% 0,1- 0,5)).

Tableau 19 : Réactions locales dans les 7 jours suivant la vaccination chez les participantes enceintes et non enceintes incluses dans la population de sécurité

	Femmes enceintes			Femmes enceintes et non enceintes		
	RSVpreF ^a N=4122	Abrysvo N=3777	Placebo N=3756	RSVpreF ^a N=5522	Abrysvo N=4576	Placebo N=4066
Rougeur, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	286 ; 6,9 [6,2- 7,8]	270 ; 7,1 [6,3- 8,0]	9 ; 0,2 [0,1- 0,5]	388 ; 7,0 [6,4- 7,7]	337 ; 7,4 [6,6- 8,2]	12 ; 0,3 [0,2- 0,5]
Sévère	6 ; 0,1	6 ; [0,2 [0,1- 0,3]	0 ; [0,0- 0,1]	12 ; 0,2 [0,1- 0,4]	11 ; 0,2 [0,1- 0,4]	0 ; [0,0- 0,1]
Gonflement^e, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	248 ; 6,0 [5,3- 6,8]	231 ; 6,1 [5,4- 6,9]	8 ; 0,2 [0,1- 0,4]	364 ; 6,6 [6,0- 7,3]	301 ; 6,6 [5,9- 7,3]	10 ; 0,2 [0,1- 0,5]
Grave	4 ; <0,1 [0,0- 0,2]	4 ; 0,1 [0,0- 0,3]	0 ; [0,0- 0,1]	6 ; 0,1 [0,0- 0,2]	4 ; <0,1 [0,0- 0,2]	0 ; [0,0- 0,1]
Douleur au site d'injection^f, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	1711 ; 41,5 [40,0- 43,0]	1521 ; 40,3 [38,7- 41,9]	384 ; 10,2 [9,3- 11,2]	2422 ; 43,9 [42,5- 45,2]	1864 ; 40,7 [39,3- 42,2]	446 ; 11,0 [10,0- 12,0]
Sévère	7 ; 0,2 [0,1- 0,3]	4 ; 0,1 [0,0- 0,3]	0 ; [0,0- 0,1]	10 ; 0,2 [0,1- 0,3]	5 ; 0,1 [0,0- 0,3]	0 ; [0,0- 0,1]
Toute réaction locale^g, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	1785 ; 43,3 [41,8- 44,8]	1593 ; 42,2 [40,6- 43,8]	394 ; 10,5 [9,5- 11,5]	2517 ; 45,6 [44,3- 46,9]	195 ; 42,6 [41,2- 44,1]	457 ; 11,2 [10,3- 12,3]
Sévère	14 ; 0,3 [0,2- 0,6]	11 ; 0,3 [0,1- 0,5]	0 ; [0,0- 0,1]	22 ; 0,4 [0,2- 0,6]	16 ; 0,3 [0,2- 0,6]	0 ; [0,0- 0,1]

Remarque 1 : Les mères participantes des études C3671003 et C3671008 sont regroupées dans la catégorie « toutes les mères participantes ».

Remarque 2 : Les participantes d'âge ≤ 49 ans des études C3671001 (Dose 1 uniquement), C3671003, C3671004, C3671008, C3671014 sont regroupées dans la catégorie « toutes les participantes ».

Remarque 3 : Les réactions de grade 4 ont été classées par l'investigateur ou une personne médicalement qualifiée.

a. « RSVpreF » inclut les participantes qui ont reçu une dose de RSVpreF, quelle que soit la posologie (60, 120 ou 240 µg) et quelle que soit la formulation (avec ou sans Al (OH)3).

d. IC bilatéral exact calculé à l'aide de la méthode Clopper et Pearson.

e. Légère est >2,0 à 5,0 cm, modérée est >5,0 à 10,0 cm, sévère est >10 cm. Grade 4 = nécrose (catégories rougeur et gonflement) ou dermatite exfoliative (catégorie rougeur uniquement).

f. Léger = n'interfère pas avec l'activité, modéré = interfère avec l'activité, sévère = empêche l'activité quotidienne. Grade 4 = visite aux urgences ou hospitalisation pour douleur intense au site d'injection.

g. Toute réaction locale = toute douleur au site d'injection, tout gonflement ou toute rougeur

Réactions systémiques

Parmi les femmes enceintes participantes, la proportion ayant signalé des événements systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination était de 64,4% (IC à 95% (62,8- 65,9)) dans le groupe Abrysvo et de 60,1 % (IC à 95% (58,5- 61,7)) dans le groupe placebo ().

L'événement systémique le plus fréquemment signalé était la fatigue, rapporté par 46,1% (IC à 95% (44,5- 47,8)) des participantes du groupe Abrysvo et 43,9 % (IC à 95% (42,3- 45,5)) des participantes du groupe placebo.

La plupart des événements systémiques étaient de gravité légère ou modérée. Les proportions de participantes présentant des événements systémiques graves étaient similaires dans les groupes Abrysvo et placebo (2,3% (1,8- 2,8) et 2,4 % (IC à 95% 1,9- 2,9) respectivement).

La fièvre était rapportée dans des proportions similaires dans les deux groupes (2,6% (IC 95% (2,1- 3,2)) dans le groupe Abrysvo et 2,9 % (IC 95% (2,4- 3,5)) dans le groupe placebo). Des douleurs musculaires étaient signalées plus fréquemment dans le groupe Abrysvo (26,6 % (IC 95% 25,2- 28,0)) que dans le groupe placebo (17,0 % (IC 95% 15,8-18,2)), tout comme les céphalées (30,9 % (IC 95% 29,4- 32,4) contre 27,5 % (IC 95% 26,1- 29,0), respectivement).

Le profil de sécurité du vaccin Abrysvo (RSVpreF 120 µg) chez les femmes enceintes était similaire à celui du groupe RSVpreF quelle que soit la posologie et quelle que soit la formulation administrée chez les femmes enceintes.

Tableau 20 : Réactions systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination chez les participantes enceintes et non enceintes incluses dans la population de sécurité

	Femmes enceintes			Femmes enceintes et non enceintes		
	RSVpreF ^a N=4122	Abrysvo N=3777	Placebo N=3756	RSVpreF ^a N=5522	Abrysvo N=4576	Placebo N=4066
Fièvre (≥38,0°C)^b, n ; % [IC 95%]						
≥38,0°C	107 ; 2,6 [2,1- 3,1]	98 ; 2,6 [2,1- 3,2]	108 ; 2,9 [2,4- 3,5]	165 ; 3,0 [2,6- 3,5]	132 ; 2,9 [2,4- 3,4]	116 ; 2,9 [2,4- 3,4]
38,0°C à 38,4°C	65 ; 1,6 [1,2- 2,0]	64 ; 1,7 [1,3- 2,2]	5 ; 1,5 [1,1- 1,9]	97 ; 1,8 [1,4- 2,1]	80 ; 1,7 [1,4- 2,2]	61 ; 1,5 [1,1- 1,9]
>38,0°C à 38,9°C	36 ; 0,9 [0,6- 1,2]	30 ; 0,8 [0,5- 1,1]	4 ; 1,1 [0,8- 1,5]	55 ; 1,0 [0,8- 1,3]	43 ; 0,9 [0,7- 1,3]	44 ; 1,1 [0,8- 1,4]
>38,9°C à 40,0°C	2 ; <0,1 [0,0- 0,2]	1 ; <0,1 [0,0- 0,1]	5 ; 0,1 [0,0- 0,3]	7 ; 0,1 [0,1- 0,3]	4 ; <0,1 [0,0- 0,2]	5 ; 0,1 [0,0- 0,3]
> 40,0°C	4 ; <0,1 [0,0- 0,2]	3 ; <0,1 [0,0- 0,2]	5 ; 0,1 [0,0- 0,3]	6 ; 0,1 [0,0- 0,2]	5 ; 0,1 [0,0- 0,3]	6 ; 0,1 [0,1- 0,3]
Fatigue^c, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	1909 ; 46,3 [44,8- 47,8]	1743 ; 46,1 [44,5- 47,8]	1650 ; 43,9 [42,3- 45,5]	2544 ; 46,1 [44,7- 47,4]	2105 ; 46,0 [44,5- 47,5]	1778 ; 43,7 [42,2- 45,3]
Sévère	60 ; 1,5 [1,1- 1,9]	51 ; 1,4 [1,0- 1,8]	54 ; 1,4 [1,1- 1,9]	76 ; 1,4 [1,1- 1,7]	61 ; 1,3 [1,0- 1,7]	55 ; 1,4 [1,0- 1,8]
Céphalées, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	1286 ; 31,2 [29,8- 32,6]	1167 ; 30,9 [29,4- 32,4]	1034 ; 27,5 [26,1- 29,0]	1869 ; 33,8 [32,6- 35,1]	1487 ; 32,5 [31,1- 33,9]	1144 ; 28,1 [26,8- 29,5]
Sévère	17 ; 0,4 [0,2- 0,7]	15 ; 0,4 [0,2- 0,7]	15 ; 0,4 [0,2- 0,7]	36 ; 0,7 [0,5- 0,9]	23 ; 0,5 [0,3- 0,8]	16 ; 0,4 [0,2- 0,6]
Nausées, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	851 ; 20,6 [19,4- 21,9]	769 ; 20,4 [19,1- 21,7]	727 ; 19,4 [18,1- 20,7]	1077 ; 19,5 [18,5- 20,6]	892 ; 19,5 [18,4- 20,7]	775 ; 19,1 [17,9- 20,3]
Sévère	10 ; 0,2 [0,1- 0,4]	9 ; 0,2 [0,1- 0,5]	8 ; 0,2 [0,1- 0,4]	13 ; 0,2 [0,1- 0,4]	10 ; 0,2 [0,1- 0,4]	8 ; 0,2 [0,1- 0,4]
Douleur musculaire, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	1135 ; 27,5 [26,2- 28,9]	1003 ; 26,6 [25,2- 28,0]	637 ; 17,0 [15,8- 18,2]	1713 ; 31,0 [29,8- 32,3]	1285 ; 28,1 [26,8- 29,4]	707 ; 17,4 [16,2- 18,6]
Sévère	17 ; 0,4 [0,2- 0,7]	15 ; 0,4 [0,2- 0,7]	12 ; 0,3 [0,2- 0,6]	25 ; 0,5 [0,3- 0,7]	16 ; 0,3 [0,2- 0,6]	12 ; 0,3 [0,2- 0,5]
Douleur articulaire, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	491 ; 11,9 [10,9- 12,9]	441 ; 11,7 [10,7- 12,7]	393 ; 10,5 [9,5- 11,5]	716 ; 13,0 [12,1- 13,9]	562 ; 12,3 [11,3- 13,3]	420 ; 10,3 [9,4- 11,3]
Sévère	8 ; 0,2 [0,1- 0,4]	7 ; 0,2 [0,1- 0,4]	3 ; <0,1 [0,0- 0,2]	10 ; 0,2 [0,1- 0,3]	7 ; 0,2 [0,1- 0,3]	3 ; <0,1 [0,0- 0,2]

Vomissements ^d, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	334 ; 8,1 [7,3- 9,0]	306 ; 8,1 [7,3- 9,0]	263 ; 7,0 [6,2- 7,9]	370 ; [6,7 [6,1- 7,4]	327 ; 7,1 [6,4- 7,9]	270 ; 6,6 [5,9- 7,4]
Sévère	8 ; 0,2 [0,1- 0,4]	8 ; 0,2 [0,1- 0,4]	2 ; <0,1 [0,0- 0,2]	11 ; 0,2 [0,1- 0,4]	8 ; 0,2 [0,1- 0,3]	2 ; <0,1 [0,0- 0,2]
Diarrhée ^e, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	466 ; 11,3 [10,4- 12,3]	427 ; 11,3 [10,3- 12,4]	433 ; 11,5 [10,5- 12,6]	674 ; 12,2 [11,4- 13,1]	551 ; 12,0 [11,1- 13,0]	469 ; 11,5 [10,6- 12,6]
Sévère	6 ; 0,1 [0,1- 0,3]	4 ; 0,1 [0,0- 0,3]	7 ; 0,2 [0,1- 0,4]	12 ; 0,2 [0,1- 0,4]	6 ; 0,1 [0,0- 0,3]	7 ; 0,2 [0,1- 0,4]
Tout événement systémique ^f, n ; % [IC 95%]						
Tout degré	2679 ; 65,0 [63,5- 66,4]	2432 ; 64,4 [62,8- 65,9]	2259 ; 60,1 [58,5- 61,7]	3642 ; 66,0 [64,7- 67,2]	2965 ; 64,8 [63,4- 66,2]	2447 ; 60,2 [58,6- 61,7]
Bénigne	1353 ; 32,8 [31,4- 34,3]	1222 ; 32,4 [30,9- 33,9]	1122 ; 29,9 [28,4- 31,4]	1775 ; 32,1 [30,9- 33,4]	1472 ; 32,2 [30,8- 33,5]	1210 ; 29,8 [28,3- 31,2]
Modérée	1224 ; 29,7 [28,3- 31,1]	1122 ; 29,7 [28,3- 31,2]	1042 ; 27,7 [26,3- 29,2]	1714 ; 31,0 [29,8- 32,3]	1380 ; 30,2 [28,8- 31,5]	1139 ; 28,0 [26,6-29,4]
Sévère	98 ; 2,4 [1,9- 2,9]	85 ; 2,3 [1,8- 2,8]	90 ; 2,4 [1,9- 2,9]	147 ; 2,7 [2,3- 3,1]	108 ; 2,4 [1,9- 2,8]	92 ; 2,3 [1,8- 2,8]
Grade 4	4 ; <0,1 [0,0- 0,2]	3 ; <0,1 [0,0- 0,2]	5 ; 0,1 [0,0- 0,3]	6 ; 0,1 [0,0- 0,2]	5 ; 0,1 [0,0- 0,3]	6 ; 0,1 [0,1- 0,3]

Remarque 1 : Les mères participantes des études C3671003 et C3671008 sont regroupées dans la catégorie « toutes les mères participantes ».

Remarque 2 : Les participantes d'âge ≤ 49 ans des études C3671001 (dose 1 uniquement), C3671003, C3671004, C3671008, C3671014 sont regroupées dans la catégorie « toutes les participantes ».

Remarque 3 : Les réactions de grade 4 ont été classées par l'investigateur ou une personne médicalement qualifiée.

a. « RSVpreF poolé » inclut les participants qui ont reçu n'importe quelle dose et formulation de RSVpreF dans les différentes études.

b. légère = ≥38°C à 38,4°C ; modéré = >38,4°C à 38,9°C ; sévère = >38,9°C à 40,0°C. Niveau 4 = >40,0°C.

c. Léger = n'interfère pas avec l'activité, modéré = une certaine interférence avec l'activité, sévère = empêche l'activité quotidienne. Grade 4 = visite aux urgences ou hospitalisation pour fatigue intense, maux de tête sévères, nausées sévères, douleurs musculaires sévères ou douleurs articulaires sévères.

d. Léger = 1 à 2 fois en 24 heures, modéré = > 2 fois en 24 heures, sévère = nécessite une hydratation intraveineuse. Grade 4 = visite aux urgences ou hospitalisation pour vomissements sévères.

e. Léger = 2 à 3 selles molles en 24 heures, modéré = 4 à 5 selles molles en 24 heures, sévère = 6 selles molles ou plus en 24 heures. Grade 4 = visite aux urgences ou hospitalisation pour diarrhée sévère.

f. Tout événement systémique = toute fièvre (≥38°C), toute fatigue, tout mal de tête, tout vomissement, toute nausée, toute diarrhée, toute douleur musculaire ou toute douleur articulaire.

4.4.2.2. Événements indésirables non sollicités

Événements indésirables non sollicités un mois après la vaccination

Parmi les femmes enceintes participantes, les proportions ayant signalé des EI dans le mois suivant la vaccination étaient de 14,0 % (IC à 95 % (12,9- 15,2)) dans le groupe Abrysvo, de 15,0 % (IC à 95 % (13,9- 16,1)) dans le groupe RSVpreF et de 13,5 % (IC à 95 % (12,4- 14,6)) dans le groupe placebo. Les EI considérés comme liés à la vaccination par l'investigateur ont été signalés chez 0,4 % (IC 95 % (0,2- 0,7)) des participantes dans le groupe Abrysvo, 0,4 % (IC 95 % (0,2- 0,6)) dans le groupe RSVpreF et 0,2 % (IC 95 % (0,1- 0,3)) du groupe placebo (Tableau 21).

La plupart des EI étaient de gravité légère ou modérée. Des EI sévères ont été signalés chez une proportion de participantes de 1,7 % (IC 95 % (1,3- 2,2)) dans les groupes RSVpreF et Abrysvo et 1,3 % (IC 95 % (1,0- 1,7)) dans le groupe placebo.

Tableau 21 : Événements indésirables signalés dans le mois suivant la vaccination chez les participantes enceintes et non enceintes incluses dans la population de sécurité

Type d'évènement indésirable	Toutes les femmes enceintes participantes			Toutes les femmes participantes		
	RSVpreF ^a N=4144 n ^b ; % [IC 95%]	Abrysvo N=3797 n ^b ; % [IC 95%]	Placebo N=3792 n ^b ; % [IC 95%]	RSVpreF ^a N=5547 n ^b ; % [IC 95%]	Abrysvo N=4596 n ^b ; % [IC 95%]	Placebo N=4104 n ^b ; % [IC 95%]
Tout EI	622 ; 15,0 [13,9- 16,1]	533 ; 14,0 [12,9- 15,2]	512 ; 13,5 [12,4- 14,6]	754 ; 13,6 [12,7- 14,5]	591 ; 12,9 [11,9- 13,9]	537 ; 13,1 [12,1- 14,2]
Grave	164 ; 4,0 [3,4- 4,6]	155 ; 4,1 [3,5- 4,8]	140 ; 3,7 [3,1- 4,3]	165 ; 3,0 [2,5- 3,5]	155 ; 3,4 [2,9- 3,9]	140 ; 3,4 [2,9- 4,0]
Immédiat c	1 ; <0,1 [0,0- 0,1]	1 ; <0,1 [0,0- 0,1]	1 ; <0,1 [0,0- 0,1]	2 ; <0,1 [0,0- 0,1]	2 ; <0,1 [0,0- 0,2]	1 ; <0,1 [0,0- 0,1]
Sévère	71 ; 1,7 [1,3- 2,2]	65 ; 1,7 [1,3- 2,2]	50 ; 1,3 [1,0- 1,7]	83 ; 1,5 [1,2- 1,9]	72 ; 1,6 [1,2- 2,0]	51 ; 1,2 [0,9- 1,6]
EI menaçant le pronostic vital	22 ; 0,5 [0,3- 0,8]	21 ; 0,6 [0,3- 0,8]	11 ; 0,3 [0,1- 0,5]	22 ; 0,4 [0,2- 0,6]	21 ; 0,5 [0,3- 0,7]	11 ; 0,3 [0,1- 0,5]
EI relié à la vaccination	16 ; 0,4 [0,2- 0,6]	16 ; 0,4 [0,2- 0,7]	6 ; 0,2 [0,1- 0,3]	32 ; 0,6 [0,4- 0,8]	25 ; 0,5 [0,4- 0,8]	6 ; 0,1 [0,1- 0,3]
EI conduisant au retrait de l'étude	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]
Décès d	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]

Remarque 1 : Les mères participantes des études C3671003 et C3671008 sont regroupées dans la catégorie « toutes les mères participantes ».

Remarque 2 : Les participantes ≤ 49 ans des études C3671001 (dose 1 uniquement), C3671003, C3671004, C3671008, C3671014 sont regroupées dans la catégorie « toutes les participantes ». Remarque 3 : le dictionnaire de codage MedDRA (v25.0) est appliqué.

Remarque 4 : les données de revaccination du C3671001 ne sont pas incluses et seules les données après la première vaccination du C3671001 sont incluses.

a. « RSVpreF poolé » inclut les participantes qui ont reçu n'importe quelle dose et formulation de RSVpreF dans différentes études.

b. n = Nombre de participantes signalant au moins 1 occurrence de l'évènement indésirable spécifié. Pour « tout évènement », n = nombre de participantes signalant au moins 1 occurrence d'un évènement indésirable.

c. Un EI immédiat est défini comme tout EI survenu dans les 30 premières minutes suivant l'administration du produit expérimental.

d. Désigne les EI entraînant la mort.

Événements indésirables non sollicités au moment du gel de la base de données

Les proportions de participantes signalant des EI au moment du gel de la base étaient plus élevées dans les groupes RSVpreF (30,7 %) que placebo (27,8 %).

Les EI considérés comme liés à la vaccination par l'investigateur ont été rapportés chez 0,4 % du groupe RSVpreF et 0,2 % du groupe placebo.

La plupart des EI étaient de gravité légère ou modérée. Des EI sévères ont été signalés par 5,7 % des participantes dans les groupes RSVpreF et 5,5 % dans le groupe placebo.

4.4.3. Sécurité et tolérance chez les nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse

4.4.3.1. Événements indésirables non sollicités

Les EI et les EIG chez les nourrissons ont été collectés et analysés en tant qu'EI chez le nourrisson à partir du moment où le nourrisson prenait sa première respiration.

Parmi les nourrissons participants nés de mères ayant reçu une dose de RSVpreF, quelle que soit la posologie et quelle que soit la formulation administrée, les proportions de nourrissons présentant des EI dans le mois suivant la naissance étaient de 37,5 % (IC à 95 % (36,0-39,1)) dans le groupe Abrysvo, 38,4 % (IC à 95 % (36,9- 39,9)) dans le groupe RSVpreF et de 35,1 % (IC à 95 % (33,5- 36,6)) dans le groupe placebo (Tableau 22). Les EI considérés comme liés à la vaccination maternelle par l'investigateur étaient similaires entre les groupes Abrysvo, RSVpreF et placebo (<0,1 %). La plupart des EI étaient de gravité légère ou modérée ; et des EI sévères ont été signalés dans une proportion de nourrissons de 4,5 % (IC à 95 % (3,8- 5,2)) dans le groupe Abrysvo, 4,6 % (IC à 95 % (3,9- 5,3)) dans le groupe RSVpreF et de 3,9 % (IC à 95 % (3,3- 4,5)) dans le groupe placebo.

Parmi les nourrissons participants nés de mères ayant reçu une dose du vaccin Abrysvo, le profil de sécurité dans le mois suivant la naissance, à la fois dans l'analyse poolée que dans l'étude C3671008 était similaire à celui observé chez les nourrissons participants nés de femmes enceintes ayant reçu une dose du vaccin RSVpreF, quelle que soit la posologie et quelle que soit la formulation administrée (Tableau 22). Parmi les nourrissons participants nés de mères ayant reçu n'importe quel niveau de dose/formulation de RSVpreF, les proportions de participants présentant des EI depuis la naissance jusqu'à la date limite de collecte des données étaient de 44,8 % dans le groupe RSVpreF poolé et de 40,7 % dans le groupe placebo. Les EI évalués comme liés à la vaccination maternelle par l'investigateur étaient similaires entre les groupes RSVpreF et placebo (<0,1 %). La plupart des EI étaient de gravité légère ou modérée ; et les EI sévères étaient similaires dans les groupes RSVpreF (5,5 %) et placebo (4,6 %). Des EIG ont été signalés chez 19,5 % du groupe RSVpreF poolé et 18,0 % du groupe placebo. Les EI entraînant la mort, les EI potentiellement mortels et les EI conduisant au retrait de l'étude ont été signalés dans ≤ 1,3 % dans les deux groupes. Des anomalies congénitales ont été signalées dans une proportion ≤ 7,1 % dans les deux groupes. Des retards de développement ont été rapportés à une fréquence similaire dans les groupes RSVpreF et placebo (0,3 %).

Tableau 22 Événements indésirables par catégorie signalés dans le mois suivant la naissance des nourrissons participants - Population de sécurité

Catégorie d'EI	RSVpreF ^a N=4024 n ^b ; % [IC 95 %]	Abrysvo N=3682 n ^b ; % [IC 95 %]	Placebo N=3674 n ^b ; % [IC 95 %]
Tout événement	1545 ; 38,4 [36,9- 39,9]	1382 ; 37,5 [36,0- 39,1]	1288 ; 35,1 [33,5- 36,6]
Grave	678 ; 16,8 [15,7- 18,0]	584 ; 15,9 [14,7- 17,1]	572 ; 15,6 [14,4- 16,8]
Anomalie congénitale	254 ; 6,3 [5,6- 7,1]	197 ; 5,4 [4,6- 6,1]	230 ; 6,3 [5,5- 7,1]
Sévère	184 ; 4,6 [3,9- 5,3]	165 ; 4,5 [3,8- 5,2]	142 ; 3,9 [3,3- 4,5]
EI menaçant le pronostic vital	41 ; 1,0 [0,7- 1,4]	35 ; 1,0 [0,7- 1,3]	35 ; 1,0 [0,7- 1,3]
Relié à la vaccination	1 ; <0,1 [0,0- 0,1]	1 ; <0,1 [0,0- 0,2]	0 [0,0- 0,1]
EI conduisant au retrait de l'étude	0 [0,0- 0,1]	0 [0,0- 0,1]	1 ; <0,1 [0,0- 0,2]

Retard de développement	1 ; <0,1 [0,0- 0,1]	1 ; <0,1 [0,0- 0,2]	0 [0,0- 0,1]
Décès ^c	2 ; <0,1 [0,0- 0,2]	2 ; <0,1 [0,0- 0,2]	6 ; 0,2 [0,1- 0,4]

Remarque 1 : Les nourrissons sont présentés selon le groupe vacciné de leur mère.

Remarque 2 : les nourrissons participants aux études C3671003 et C3671008 sont inclus.

Remarque 3 : le dictionnaire de codage MedDRA (v25.0) a été utilisé.

a. « RSVpreF poolé » inclut les nourrissons participants nés de mères ayant reçu n'importe quelle dose et formulation de RSVpreF dans différentes études.

b. n = Nombre de participants signalant au moins 1 occurrence de l'événement indésirable spécifié. Pour « tout événement », n = nombre de participants signalant au moins 1 occurrence d'un événement indésirable.

c. Désigne les EI entraînant la mort d'un nourrisson après une naissance vivante.

4.4.3.2. Événements d'intérêt particulier, événements indésirables graves et décès

Les EIG et les EI d'intérêt particulier ont été recueillis jusqu'à la visite réalisée 6 mois après l'accouchement.

Événements indésirables présentant un intérêt particulier dans l'étude C3671008

Chez les femmes enceintes, les EI d'intérêt particulier prédéfinis au protocole comprenaient les accouchements prématurés et la positivité des tests SARS-CoV-2 (test PCR ou test antigénique).

Chez les nourrissons, les EI d'intérêt particulier prédéfinis au protocole comprenaient les nourrissons de petit poids à la naissance (1 001 à 2 500 g), les nourrissons prématurés (nés à moins de 37 semaines gestationnelles), le retard de développement et les tests viraux positifs au SARS-CoV-2.

Les accouchements prématurés ont été rapportés chez les femmes enceintes à une fréquence de 5,6 % (IC à 95 % : 4,9, 6,4) pour les groupes RSVpreF et de 4,7 % (IC à 95 % : 4,1, 5,5) dans le groupe placebo. Les pourcentages similaires ont été rapportés lorsque l'EI était déclaré chez les nourrissons prématurés : 5,7 % (IC95 % : 4,9 ; 6,5) dans le groupe RSVpreF versus 4,7 % (IC95 % : 4,1 ; 5,5) dans le groupe placebo, correspondant à 201 nourrissons prématurés dans le groupe RSVpreF et 169 dans le groupe placebo. Sur les 370 nourrissons nés prématurément, 86 nourrissons du groupe RSVpreF (2,4 %) et 70 nourrissons du groupe placebo (2,0 %) présentaient également un petit poids à la naissance (≤ 2500 g). Parmi les nourrissons nés prématurément, 90 % sont nés entre 34 et < 37 semaines d'aménorrhée. Parmi les petits poids à la naissance, 95 % avaient un poids > 1500g et ≤ 2500 g.

Des analyses post hoc ont investigué la prématurité en fonction de la catégorie de pays montrant un déséquilibre numérique plus élevé dans les pays à revenu moyen supérieur entre les groupes RSVpreF et placebo (72/964 soit 7,5 % [IC95 % : 5,9 ; 9,3] naissances prématurées (< 37 semaines) dans le groupe RSVpreF et 39/961 soit 4,1 % [IC95 % : 2,9 ; 5,5] naissances prématurées dans le groupe placebo) par rapport aux pays à revenu élevé (126/2494 naissances, 5,1 % contre 126/2484 naissances, 5,1 %, respectivement), ni dans les pays à revenu faible ou moyen inférieur (3/110 naissances, 2,7 % contre 4/113 naissances, 3,5 %, respectivement).

Tableau 23 : Naissances prématurées en fonction de la catégorie de pays

Naissances prématurées	RSVpreF	Placebo
pays à revenu faible ou moyen inférieur	N = 3/110 2,7 %	N = 4/113 3,5 %
pays à revenu moyen supérieur	N = 72/964 7,5 %	N = 39/961 4,1 %
pays à revenu élevé	N = 126/2494 5,1 %	N = 126/2484 5,1 %

Les proportions de nourrissons ont été calculées chez les nourrissons nés prématurés ainsi que chez les nourrissons nés à terme selon le délai entre la vaccination et la naissance. Lorsque le délai entre la vaccination et la naissance était le plus court (≤ 7 jours), la proportion de nouveau-nés prématurés était du même ordre de grandeur dans le groupe RSVpreF et dans le groupe placebo (5,5 % contre 7,7 % respectivement).

Tableau 24 : Nombre de naissances prématurée et à terme selon le délai entre la vaccination et l'accouchement.

Délai entre la vaccination et la naissance	RSVpreF 120 µg (N=3568) n (%)	Placebo (N=3558) nb (%)	Total (N=7126) nb (%)
Naissances prématurées	201	169	370
≤ 7 jours	11 (5,5)	13 (7,7)	24 (6,5)
> 7 jours à ≤ 30 jours	69 (34,3)	58 (34,3)	127 (34,3)
> 30 jours	121 (60,2)	98 (58,0)	219 (59,2)
Naissances à terme	3364	3386	6750
≤ 7 jours	1 ($< 0,1$)	2 ($< 0,1$)	3 ($< 0,1$)
> 7 jours à ≤ 30 jours	516 (15,3)	498 (14,7)	1014 (15,0)
> 30 jours	2847 (84,6)	2886 (85,2)	5733 (84,9)

Note: 6 patients dont l'âge gestationnel à la naissance était manquant, n'ont pas été inclus dans les calculs ci-dessus.

Naissance prématurée < 37 semaines d'aménorrhée ; Naissance à terme ≥ 37 semaines d'aménorrhée.

Note: Nombre de jour entre la vaccination et la naissance : date de naissance – date de vaccination

N = nombre de participants avec date de naissance disponible

n = nombre de participants dans chaque sous-catégorie.

a : les pourcentages des lignes sont basés sur le nombre total de naissances prématurées ou à terme (dans chaque groupe), respectivement.

Des tests positifs pour le SARS-CoV-2 ont été signalés à une fréquence de 3,9 % pour les groupes RSVpreF et 3,0 % pour le groupe placebo après la vaccination.

Événements indésirables graves

Parmi les femmes enceintes ayant reçu une dose de RSVpreF quelle que soit la posologie et quelle que soit la formulation, les proportions de participantes signalant des EIG étaient de 15,8 % dans le groupe RSVpreF et de 15,1 % dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquemment signalés dans les groupes RSVpreF et placebo concernaient des affections gravidiques, puerpérales et périnatales (11,6 % contre 11,1 %). Les EI les plus fréquemment signalés dans les groupes RSVpreF et placebo étaient la prééclampsie (1,8 % contre 1,5 %), le syndrome de détresse fœtale (1,7 % contre 1,6 %), l'arrêt de travail (1,0 % contre 1,2 %), l'hypertension artérielle gestationnelle (1,0 % contre 1,0 %) et les accouchements prématurés (naissance à <37 semaines de gestation) (0,7 % contre 0,6 %).

Des EIG ont été signalés chez 15,9% (IC à 95 % (14,7-17,1) des nourrissons du groupe Abrysvo, contre 16,8 % (IC à 95 % (15,7- 18,0)) du groupe RSVpreF et 15,6 % (IC à 95% (14,4- 16,8)) du groupe placebo. Les EI mettant la vie en danger et les EI conduisant au retrait de l'étude ont été signalés dans une proportion \leq 1,0 % dans les trois groupes. Des anomalies congénitales ont été rapportées à une fréquence similaire dans les trois groupes (5,4 % dans le groupe Abrysvo et 6,3 % dans les groupes RSVpreF et placebo). Des retards de développement ont été signalés chez <0,1 % des groupes Abrysvo et RSVpreF et chez 0 % du groupe placebo, sans différence significative.

Décès chez les femmes enceintes

À la date limite de collecte des données, il y a eu un décès d'une femme enceinte dans le groupe RSVpreF aux Philippines en raison d'une hémorragie post-partum avec un choc hypovolémique qui a été signalé entre l'accouchement et jusqu'à un mois après l'accouchement. Le décès a été évalué par l'investigateur comme n'étant pas lié à l'intervention de l'étude. Un autre cas de décès a été enregistré chez une participante non enceinte de 48 ans dans la base de données de sécurité poolée qui a reçu 120 µg de RSVpreF dans l'étude C3671001. La cause du décès était la toxicité de divers agents (effets toxiques combinés de l'utilisation de la quétiapine et de l'amlodipine) et a été considérée comme non liée à l'intervention de l'étude.

Décès du fœtus

Tout événement indésirable (EI) survenu chez le fœtus avant/pendant la naissance et jusqu'à ce que le nourrisson respire ont été rapportés en tant qu'EI chez la femme enceinte. À la date limite de collecte des données, il y a eu 10 (0,2 %) décès fœtaux dans le groupe RSVpreF, quelle que soit la posologie et quelle que soit la formulation administrée, et 9 (0,2 %) dans le groupe placebo. Aucun des décès fœtaux n'a été évalué par l'investigateur comme étant liée à l'intervention de l'étude. Les taux d'incidence des décès fœtaux chez les mères participantes ayant reçu RSVpreF, étaient inférieurs ou cohérents avec les taux de base estimés.

Événements indésirables menant à l'abandon de l'étude

À la date de gel de la base de données, une femme enceinte du groupe placebo s'est retirée de l'étude en raison d'un EI (accouchement prématuré).

4.4.3.3. Autres observations en rapport avec la sécurité/issue de la grossesse

Parmi les femmes enceintes ayant reçu de RSVpreF quel que soit la dose/formulation, l'intervalle médian entre la vaccination et l'accouchement était similaire entre les groupes RSVpreF et placebo (55,0 jours) (Tableau 25). La plupart des participantes (70,9 % dans le groupe RSVpreF et 70,4 % dans le groupe placebo) ont accouché par voie vaginale et l'âge gestationnel médian à l'accouchement

était de 39,14 semaines pour les deux groupes. Dans l'ensemble, la majorité des grossesses dans les deux groupes (99,8 %) ont abouti à des naissances vivantes à terme. L'incidence des mortinaissances était similaire entre les groupes RSVpreF poolé et placebo et était de 0,2 % dans les deux groupes.

Tableau 25 : Issue de la grossesse chez les femmes enceintes participantes - Population de sécurité

	Toutes les femmes enceintes participantes		
	RSVpreF ^a N=4034	Abrysvo N=3691	Placebo N=3687
Jours entre la vaccination et l'accouchement			
N	4034	3691	3687
Moyenne (écart-type)	57,9 (25,8)	57,6 (25,9)	57,8 (26,1)
Médiane	55,0	55,0	55,0
Age gestationnel à l'accouchement (semaines d'aménorrhée)			
N	4020	3678	3670
Moyenne (écart-type)	39,09 (1,4)	39,11 (1,4)	39,12 (1,4)
Médiane	39,14 (27,4- 43,9)	39,14 (27,4-43,9)	39,14 (27,9-44,3)
Résultat (outcome) à l'accouchement			
Naissance vivante	4024 (99,8)	3681 (99,7)	3678 (99,8)
Mortinatalité	10 (0,2)	10 (0,3)	9 (0,2)
Lieu d'accouchement			
Domicile	30 (0,7)	29 (0,8)	30 (0,8)
Établissement médical	4001 (99,2)	3659 (99,1)	3654 (99,1)
Autre	3 (<0,1)	3 (<0,1)	2 (<0,1)
Mode (voie) d'accouchement			
Voie vaginale	2862 (70,9)	2608 (70,7)	2594 (70,4)
Césarienne	1171 (29,0)	1083 (29,3)	1093 (29,6)

Remarque : Les mères participantes des études C3671003 et C3671008 sont regroupées dans la catégorie « toutes les mères participantes ».

a. « RSVpreF poolé » inclut les participantes qui ont reçu n'importe quelle dose et formulation de RSVpreF dans différentes études.

b. N = Nombre de participantes maternelles ayant terminé l'accouchement. Cette valeur est le dénominateur pour les calculs de pourcentage.

c. n = Nombre de participants dans la catégorie spécifiée.

d. Jours entre la vaccination et l'accouchement = date d'accouchement - date de vaccination.

Événements indésirables graves et décès

– Evènements indésirables graves

Parmi les nourrissons participants nés de mères ayant reçu du RSVpreF quelle que soit la dose/formulation, les proportions d'EIG signalés depuis la naissance jusqu'à la date limite de collecte

des données étaient de 19,5 % dans le groupe RSVpreF et de 18,0 % dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment signalés dans les groupes RSVpreF et placebo appartenait selon la classification des systèmes d'organes (SOC) aux troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (4,4 % contre 4,2 %), les conditions de grossesse, de puerpéralité et de périnatalité (3,7 % contre 3,5 %) et infections et infestations (3,1% contre 2,5%). Des troubles congénitaux, familiaux et génétiques ont été rapportés dans des proportions de 6,2 % dans le groupe RSVpreF et dans 5,7 % dans le groupe placebo. Toutes les anomalies congénitales ont été signalées comme EI dans les études C3671008 et C3671003, quelle que soit leur gravité. Les EI les plus fréquemment signalés dans les groupes RSVpreF et placebo étaient l'ictère néonatal (1,9% contre 1,8%), le bébé prématuré (1,4% contre 1,2%), la détresse respiratoire (1,2% dans les deux groupes) et l'hyperbilirubinémie néonatale (1,2% contre 1,1%).

– Décès

À la date limite de collecte des données, des EI entraînant le décès ont été signalés chez 5 (0,1 %) nourrissons nés de mères ayant reçu RSVpreF, quelle que soit la dose/formulation, et 12 (0,3 %) nourrissons dont les mères ont reçu un placebo. Aucun de ces décès n'a été évalué comme lié à l'intervention de l'étude.

Événements indésirables menant à l'abandon de l'étude

À la date limite de collecte des données, un nourrisson participant dont la mère a reçu un placebo a été exclu de l'étude en raison d'EI graves de communication interauriculaire, persistance du canal artériel et trouble pulmonaire ; et des événements potentiellement mortels d'hypoxie et de syndrome de détresse respiratoire néonatale. Aucun des EI n'a été évalué comme étant lié à l'intervention de l'étude.

Autres événements indésirables signalés

→ Retard de développement

À la date limite de collecte des données, des retards de développement ont été signalés dans des proportions similaires dans les groupes RSVpreF et placebo (0,3 %).

→ Maladies chroniques nouvellement diagnostiquées signalées chez les nourrissons participants à l'étude C3671008

À la date limite de collecte des données, les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées ont été signalées à une fréquence similaire chez les nourrissons participants des groupes RSVpreF et placebo jusqu'à 6, 12 et 24 mois après la naissance (2,4 % contre 2,8 %).

Les diagnostics liés à l'asthme signalés lors des visites pour maladie des voies respiratoires médicalement assistée ou signalés comme EI se sont produits à une fréquence similaire pour les groupes RSVpreF et placebo (2,7 % contre 3,1 %). Aucun nourrisson participant n'a été retiré de l'étude en raison d'une maladie chronique nouvellement diagnostiquée.

→ Autres événements indésirables d'intérêt particulier

Etude C3671003

Dans l'étude C3671003, les EI d'intérêt particulier pour les nourrissons participants incluaient les anomalies congénitales et les retards de développement. Aucun cas de retard de développement n'a été signalé tout au long de l'étude. La plupart des cas d'anomalies congénitales étaient légères et celles de gravité au moins modérée ont été signalées à une fréquence similaire dans tous les groupes. Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié à la vaccination maternelle.

Autres observations en rapport avec la sécurité /issue à la naissance

Parmi les nourrissons participants nés de mères ayant reçu une dose de RSVpreF, quelle que soit la posologie et quelle que soit la formulation administrée, la plupart des nourrissons des groupes Abrysvo, RSVpreF et placebo sont nés à terme (≥ 37 semaines à < 42 semaines), (soit 93,7%, 93,9% et 94,4% respectivement). Aucune différence significative n'a été détectée entre les trois groupes en ce qui concerne l'âge gestationnel à la naissance, les scores d'Apgar ou le poids à la naissance.

4.4.4. Effets indésirables du médicament

Sont considérés comme des effets indésirables tous les événements indésirables pour lesquels il existe une raison de suspecter que le médicament est à l'origine de ce ou ces événements, ceci après une évaluation des preuves disponibles à partir d'informations non cliniques, cliniques et post-commercialisation. Les facteurs pris en compte dans la détermination des réactions indésirables peuvent inclure (sans toutefois s'y limiter) la relation temporelle, la fréquence d'apparition, le mécanisme d'action du médicament, la plausibilité biologique, la dose-réponse, les effets de la classe de médicaments, l'absence de facteurs de confusion, les informations de déchaînement et de redéfinition, et une évaluation du lien de parenté par l'enquêteur. Les effets indésirables mentionnés peuvent être graves ou non.

Les réactions indésirables identifiées chez les mères participantes à l'étude C3671008 comprenaient des douleurs au site de vaccination (très fréquentes ; ≥ 10 %), des maux de tête (très fréquents ; ≥ 10 %), des myalgies (très fréquentes ; ≥ 10 %), des rougeurs au site de vaccination (fréquentes ; ≥ 1 % et < 10 %) et gonflement du site de vaccination (fréquent ; ≥ 1 % et < 10 %).

Aucun effet indésirable n'a été identifié chez les nourrissons participants nés de mères vaccinées.

Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories de fréquence suivantes: Très fréquent ($\geq 1/10$); Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Très rare ($< 1/10000$); Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 26 : Effets indésirables à la suite de l'administration d'Abrysvo – RCP Abrysvo

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables Personnes enceintes âgées de ≤ 49 ans
Affections du système nerveux	
Céphalées	Très fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Myalgie	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Douleurs au site de vaccination	Très fréquent
Rougeur au site de vaccination	Fréquent
Gonflement au site de vaccination	Fréquent

4.4.5. Données de pharmacovigilance

En France, une surveillance renforcée de la pharmacovigilance a été mise en place par l'ANSM pour ce vaccin en lien avec les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) afin de déployer ce dispositif dès les premières injections en France⁴.

Un suivi étroit de la pharmacovigilance, et en particulier sur les naissances prématurées, est mis en place au niveau Européen (EMA).

Au total plus de 4000 femmes enceintes et nourrissons ont été inclus dans le cadre de l'évaluation du vaccin Abrysvo.

Les données de tolérance ont montré un bon profil de tolérance avec des réactions locales et les événements systémiques survenus après l'administration du vaccin RSVpreF de sévérité légère à modérée le plus généralement

Les événements indésirables rapportés chez les femmes enceintes ont montré que :

- Les proportions de participants ayant présenté des EI dans le mois suivant la vaccination étaient similaires dans les groupes RSVpreF et placebo (13,8 % contre 13,1 %). La plupart des EI étaient de gravité légère ou modérée ; la fréquence des EI graves était similaire dans les groupes RSVpreF et placebo (1,7 % contre 1,3 %).
- Les EI évalués comme étant liés à la vaccination ont été rapportés à une fréquence de 0,4 %- contre 0,2 % dans les groupes RSVpreF et placebo, respectivement.
- Les proportions de femmes enceintes présentant des EIG signalés après la vaccination jusqu'à 6 mois après l'accouchement étaient similaires dans les groupes RSVpreF et placebo (16,2 % contre 15,2 %). Aucun EI ayant entraîné la mort du fœtus ou de la mère n'a été évalué comme étant lié à la vaccination de la mère.

Les événements indésirables rapportés chez le nourrisson ont montré que :

- Les proportions de nourrissons ayant présenté un EI dans le mois suivant la naissance étaient de 37,1 % dans le groupe RSVpreF et de 34,5 % dans le groupe placebo. La plupart des EI étaient de gravité légère ou modérée ; la fréquence des EI graves était similaire dans les groupes RSVpreF et placebo (4,5 % contre 3,8 %).
- Les proportions de nourrissons participants présentant des EIG entre la naissance et l'âge de 24 mois étaient similaires dans le groupe RSVpreF (17,5 %) et dans le groupe placebo (17,5 %). Dans les deux groupes, la plupart des EIG sont survenus entre la naissance et l'âge de 1 mois ($\leq 15,5$ %). Les anomalies congénitales rapportées comme EIG sont survenues à une fréquence similaire dans les groupes RSVpreF et placebo (5,0 % et 6,2 %).
- La proportion de nourrisson de faible poids de naissance a été rapportée à une fréquence similaire dans les groupes RSVpreF et placebo (5,1 % contre 4,3 %).
- Des naissances prématurées ont été rapportées chez 370 nourrissons à une fréquence **5,7% (IC95% : 4,9 ; 6,5) dans le groupe RSVpreF versus 4,7% (IC95% : 4,1 ; 5,5)** dans le groupe placebo, correspondant à 201 nourrissons prématurés dans le groupe RSVpreF et 169 dans le groupe placebo. Parmi les nourrissons nés prématurément, 90% sont nés entre 34 et < 37 semaines d'aménorrhée et la proportion de naissances survenues dans les 7 jours

4 <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/vaccination>

suivant la vaccination est du même ordre de grandeur dans le groupe RSVpreF et dans le groupe placebo (5,5% contre 7,7% respectivement)

4.5. Vaccinations concomitantes

4.5.1. Vaccin antigrippal

Les résultats d'une étude de co-administration du vaccin Abrysvo avec un vaccin inactivé quadrivalent avec adjuvant contre la grippe saisonnière a été publiée en 2023 (40). Il s'agissait d'une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique, réalisée, entre avril et octobre 2022, en Australie chez des adultes en bonne santé âgés de 65 ans et plus (aucune étude n'est donc disponible à ce jour chez les femmes enceintes).

L'objectif principal était de vérifier la non-infériorité des réponses immunitaires lors de la co-administration de ces deux vaccins par rapport à celles obtenues après administration du vaccin antigrippal et de Abrysvo administrés seuls, en utilisant une marge de non-infériorité de 1,5 fois (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % > 0,667). La sécurité et la tolérance de la co-administration ont été évaluées en recueillant des données de réactogénicité et les effets indésirables dans les deux groupes (administration concomitante ou séparée des deux vaccins).

Sur les 1403 participants randomisés, 1399 ont été vaccinés (âge médian, 70 ans). Les réactions locales et les événements systémiques étaient pour la plupart légers ou modérés lors de la co-administration. Aucun effet indésirable grave lié aux vaccins n'a été signalé. Concernant l'immunogénicité, un mois après l'administration, les rapports des moyennes géométriques des titres neutralisants du VRS-A étaient de 0,86 et de 0,85 pour le VRS-B. Les titres du test d'inhibition de l'hémagglutination spécifique à la souche grippale étaient de 0,77 à 0,90 1 mois après l'administration du vaccin antigrippal. Toutes les comparaisons réalisées avec les titres obtenus lors de la co-administration des deux vaccins ont atteint la marge de non-infériorité pré-spécifiée de 1,5 fois.

Les auteurs concluent que les critères de non-infériorité des réponses immunitaires ont été remplis dans le groupe ayant reçu le vaccin en co-administration par rapport au groupe ayant reçu le vaccin seul. Si les titres de neutralisation des VRS A et B les titres d'inhibition de l'hémagglutination des virus grippaux A et B sont numériquement plus faibles lors de l'administration concomitante d'Abrysvo et du vaccin inactivé de la grippe saisonnière avec adjuvant par rapport à l'administration séparée, la pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Sur la base de ces résultats et conformément à son AMM, Abrysvo peut être administré de manière concomitante avec le vaccin de la grippe saisonnière. Il faut noter toutefois l'absence de données disponibles à ce jour concernant la co-administration du vaccin Abrysvo et des vaccins contre la grippe saisonnière chez les femmes enceintes.

4.5.2. Vaccin dTca

L'étude 0367 1004(NCT04071158), publiée en 2022 (41), étudiait l'efficacité et la tolérance de l'administration concomitante du vaccin RSVpreF et du vaccin Diphtérie-Tétanos- Coqueluche acellulaire.

Il s'agissait d'une étude de phase IIb, randomisée, multicentrique, contrôlée contre placebo, en aveugle, de non-infériorité. Elle a été réalisée dans 16 sites des États Unis en 2019. Sept cent treize femmes non enceintes âgées de 18 à 49 ans ont été incluses et randomisées en 5 groupes (1 pour 1) :

- RSVpreF 120 µg (60 µg A et 60 µg B) et dTca,

- RSVpreF 120 µg (60 µg A et 60 µg B) et placebo (solution saline),
- RSVpreF 240 µg (120 µg A et 120 µg B) + Al(OH)₃ et dTca,
- RSVpreF 240 µg (120 µg A et 120 µg B) + Al(OH)₃ et placebo,
- Placebo et dTca.

Les vaccins étaient administrés en intramusculaire : RSVpreF dans le muscle deltoïde du bras gauche et dTca dans le muscle deltoïde du bras droit.

Les prélèvements sanguins étaient réalisés à J0, avant la vaccination puis 1 mois (entre 28 et 35 jours) après les vaccinations. Parmi les 713 femmes randomisées (143 dans chacun des 4 premiers groupes et 141 dans le dernier), 709 ont reçu les vaccins et 695 ont pu être évaluées à M1.

L'incidence des réactions locales (douleur, rougeur, œdème durant 1 à 2 jours) et systémiques transitoires (fièvre, fatigue, céphalées, nausées, myalgies, arthralgies, vomissements, diarrhée) était globalement identique dans les différents groupes (à l'exception de la douleur qui était plus fréquente dans les groupes avec excipient).

En termes d'immunogénicité, l'objectif principal était de vérifier que les réponses immunitaires induites par dTca administré de façon concomitante au RSVpreF (RSVpreF/dTca) étaient non inférieures à celles obtenues avec le dTca seul (placebo/dTca). Les mesures réalisées à M1 concernaient les anticorps tétanos, diphtérie et coqueluche (anti-PT, anti-FHA et anti-PRN). Les critères de non-infériorités étaient pour la coqueluche un rapport de la moyenne géométrique du taux d'anticorps (GMR) lors de la coadministration >0,67 de ceux obtenus avec le dTca seul. Pour la diphtérie et le tétanos, la non-infériorité était définie par une différence de >-10% entre les taux d'anticorps obtenus en co-administration et ceux obtenus en vaccination isolée. L'objectif secondaire était de démontrer que les taux d'anticorps VRSA et VRS B obtenus lors de la co-administration étaient non inférieurs à ceux obtenus par la vaccination seule (rapport des GMR>0,5).

A M1 :

- La différence du pourcentage de participantes ayant un taux d'anticorps anti-tétanos $\geq 0,1$ UI/ml dans le groupe RSVpreF/dTca et dans le groupe placebo/dTca était de -1,8% (IC95% : - 4,6 à 1,7). Toutes les participantes du groupe RSVpreF/dTca et du groupe placebo/dTca avaient des taux d'anticorps anti-diphtérie $\geq 0,1$ UI/ml et la différence était de 0% (IC95% : -1,4 à 2,8). Ainsi les critères de non-infériorités étaient atteints pour les anticorps tétanos et diphtérie.
- Les résultats concernant les anticorps coqueluche sont présentés dans le Tableau 27. La non infériorité pour ces composants n'était pas établie (critère = 0,67).
- Le rapport des GMR des titres d'anticorps neutralisants 50% RSV-A et RSV-B du groupe RSVpreF/dTca sur ceux du groupe RSVpreF/placebo était respectivement de 0,97 (IC95% : 0,84 à 1,13) et 0,96 (IC95% : 0,81 à 1,08). Les critères de non-infériorité étaient atteints.

Tableau 27 : Moyennes géométriques des titres d'anticorps anticoquelucheux dans les groupes RSVpreF/dTca et placebo/dTca et leur ratio.

Anticorps	Date de mesure	RSVpreF + dTca N=272 [IC95%]	Placebo + dTca N =134 [IC95%]	Ratio [IC95%]
Anti-PT	Avant la vaccination	5,55 [4,79 ; 6,43]	5,66 [4,49 ; 7,14]	0,80 [0,64 ; 1,00]
	1 mois après la vaccination	36,59 [33,10 ; 40,46]	45,90 [37,43 ; 56,29]	
Anti-FHA	Avant la vaccination	25,07 [21,88 ; 28,72]	26,39 [22,11 ; 31,50]	0,59 [0,50 ; 0,70]
	1 mois après la vaccination	113,30 [104,13 ; 123,28]	191,33 [164,46 ; 222,59]	
Anti-PRN	Avant la vaccination	28,31 [23,41 ; 34,24]	23,63 [18,23 ; 30,63]	0,60 [0,48 ; 0,76]
	1 mois après la vaccination	154,13 (272) [135,98 ; 174,70]	257,05 [211,55 ; 312,34]	

Au total, il n'y a eu aucun problème de sécurité lorsqu'Abrysvo a été administré en même temps que le dTca à des femmes non enceintes en bonne santé. Les réponses immunitaires au VRS A, au VRS B, à la diphtérie et au tétanos lors de la co-administration étaient non inférieures à celles après une administration séparée. Cependant, les réponses immunitaires aux composants de la coqueluche ont été plus faibles lors de la co-administration par rapport à l'administration séparée et n'ont pas atteint le critère de non-infériorité. La pertinence clinique de cette observation est inconnue. **Sur la base de ces résultats, il est recommandé dans l'AMM du vaccin de respecter un intervalle minimum de deux semaines entre l'administration d'Abrysvo et l'administration du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (dTca).**

4.5.3. Vaccin Covid-19

Aucune étude évaluant la sécurité et les réponses immunitaires vaccin anti-VRS et anti-Covid-19 n'a été identifiée à ce jour.

Les données de co-administration d'Abrysvo avec d'autres vaccins restent limitées à ce jour. Les données d'administration concomitante d'Abrysvo et d'un vaccin inactivé de la grippe saisonnière avec adjuvant montrent une sécurité d'emploi acceptable et une non-infériorité des titres d'anticorps contre les VRS A et B et de ceux contre les virus grippaux par rapport à l'administration séparée des deux vaccins.

Les données rapportées concernant la co-administration des vaccins dTca et RSVpreF (incluant Abrysvo) administrés au même moment chez les femmes âgées de 18 à 49 ans montrent une sécurité d'emploi acceptable et une non-infériorité de la réponse anticorps

tétanos et diphtérie lorsque le vaccin est administré de façon concomitante au vaccin RSVpreF. Elle démontre également la non-infériorité de la réponse anticorps anti-RSV A et anti-RSV B lorsque le vaccin RSVpreF est administré dans le même temps que le vaccin dTca. En revanche, l'augmentation du taux d'anticorps anticoquelucheux après la vaccination lorsque celle-ci est réalisée en même temps que celle par RSVpreF n'atteint pas le critère prédéfini de non-infériorité. La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Toutefois, conformément à l'AMM du vaccin, un intervalle minimum de deux semaines doit être respecté entre l'administration d'Abrysvo et l'administration du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (dTca).

Aucune étude évaluant la sécurité et les réponses immunitaires vaccin anti-VRS et anti-Covid-19 n'a été identifiée à ce jour.

4.6. Comparaison indirecte avec les anticorps monoclonaux

4.6.1. Beyfortus (nirsévimab)

Dans son avis du 19 juillet 2023, la commission de transparence de la HAS a considéré que Beyfortus (nirsévimab) était une option thérapeutique de première intention :

- en alternative au SYNAGIS (palivizumab) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au 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 ;
- dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

Parmi les études du plan de développement clinique de Beyfortus, trois études de phases 3 ont été identifiées.

Etude MELODY

L'efficacité et la tolérance du nirsévimab sur la prévention des infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) dues au VRS a été évalué dans une étude de phase III (MELODY) contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique chez des nourrissons nés à terme et prématurés (AG \geq 35 semaines) au cours de leur première saison d'exposition au VRS.

Au cours de la saison épidémique à VRS, un total de 1 490 nourrissons a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir dans le :

- Groupe expérimental (n = 994) : une dose unique de nirsévimab de 50 mg (poids corporel < 5 kg) ou une dose unique de nirsévimab de 100 mg (poids corporel \geq 5 kg), par voie intramusculaire ;
- Groupe comparateur (n = 496) : une dose unique de solution saline (placebo), par voie intramusculaire.

Le critère de jugement principal était l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale (incluant les hospitalisations) causées par le VRS avec confirmation par RT-PCR (ou IVRI VRS PCM), principalement définies comme une bronchiolite ou une pneumonie, dans les 150 jours suivant l'administration.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha a été l'incidence de l'hospitalisation chez les nourrissons atteints d'une IVRI VRS. D'après le protocole de l'étude, l'hospitalisation pour une IVRI liée au VRS était définie comme une hospitalisation pour troubles respiratoires avec un test

VRS positif dans les 2 jours suivants l'admission à l'hôpital, ou une résurgence de symptômes respiratoires chez un patient déjà hospitalisé avec une mesure objective de l'aggravation de l'état respiratoire et un test VRS positif.

L'incidence des IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration (critère de jugement principal) a été significativement plus faible dans le groupe nirsévimab par rapport au groupe placebo : 1,2 % (12/994) versus 5,0 % (25/496), soit une RRR de 74,5 %, IC95% = [49,6 ; 87,1], p <0,001.

L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 150 jours suivant l'administration (critère de jugement secondaire) a été de 0,6 % (6/994) dans le groupe nirsévimab contre 1,6 % (8/496) dans le groupe placebo, soit une RRR de 62,1 %, IC95% = [-8,6 ; 86,8], NS.

Ainsi, la supériorité du nirsévimab par rapport au placebo en termes de réduction de l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration n'a pas été démontrée sur le plan statistique.

Les EI étaient rapportés chez 86,2 % (1 722/1 997) dans le groupe nirsévimab et 84,6 % (843/997) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient : infections des voies respiratoires supérieures (32,1 % [641/1 997] versus 31,8 % [317/997]), rhinopharyngites (22,1 % [441/1 997] versus 23,8 % [237/997]), pyrexies (14,7 % [293/1 997] versus 12,3 % [123/997]), dermatites de couche (11,2 % [224/1 997] versus 10,3 % [103/997]), gastroentérites (10,7 % [213/1 997] versus 10,3 % [103/997]) et rhinites (10,1 % [201/1 997] versus 10,2 % [102/997]). La majorité des EI était de grade 1 (légers) ou 2 (modérés). L'incidence des EI de grade 3 ou plus (sévères) était comparable entre les deux groupes : 8,1 % (161/1 997) versus 8,5 % (85/997).

L'incidence des EIG était comparable entre les deux groupes : 7,5 % (149/1 997) versus 8,3 % (83/997). Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient : bronchiolite (1,4 % [27/1 997] versus 1,7 % [17/997]), gastroentérite (0,7 % [14/1 997] versus 0,5 % [5/997]), pneumonie (0,7 % [13/1 997] versus 0,5 % [5/997]) et bronchiolite due au VRS (0,3 % [5/1 997] versus 1,0 % [10/997]). Ces EIG ont été considérés non liés au traitement à l'étude selon l'investigateur. Quatre EI d'intérêt particulier ont été rapportés uniquement dans le groupe nirsévimab : 2 cas d'éruption maculo-papuleuse de grade 1 et spontanément résolutifs, 1 cas d'éruption cutanée papuleuse de grade 1 et spontanément résolutif et 1 cas d'éruption cutanée de grade 3 sans aucune caractéristique systémique 6 jours après l'administration du nirsévimab, qui n'a nécessité aucun traitement et s'est résolu après 20 jours. L'investigateur a considéré que ces EI étaient liés au traitement à l'étude.

Au total, 4 décès ont été rapportés au cours de la période de suivi de 361 jours : tous survenus dans le groupe nirsévimab après 140 jours ou plus et non liés au traitement à l'étude selon l'investigateur : un décès de cause inconnue est survenu au jour 140 chez un nourrisson ayant eu un retard de croissance ; deux décès survenus aux jours 143 et 338 ont été reliés respectivement à une diarrhée et à une gastro-entérite chez des nourrissons qui n'ont pas eu de visite médicale pour la maladie ; un décès est survenu au jour 286 chez un nourrisson des suites d'une fracture du crâne (implication dans un accident automobile).

Etude MEDELEY

Il s'agit d'une étude de phase II/III, contrôlée versus palivizumab (SYNAGIS), randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab chez 615 nourrissons nés prématurément (AG ≤ 35 semaines et 0 jour) au cours de leur première saison d'exposition au VRS et chez 310 nourrissons atteints de maladie pulmonaire

chronique ou de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative au cours de leur première et de leur deuxième saison d'exposition au VRS.

Au total, 925 nourrissons ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir au début d'une saison épidémique à VRS :

- Groupe expérimental (n = 616) : une dose unique de nirsévimab de 50 mg (poids corporel < 5 kg) ou une dose unique de nirsévimab de 100 mg (poids corporel ≥ 5 kg), par voie intramusculaire (IM), puis une dose mensuelle de placebo par voie IM pendant 4 mois ;
- Groupe comparateur (n = 309) : une dose mensuelle de palivizumab (15mg/kg de poids corporel) par voie IM pendant 5 mois.

Le critère de jugement principal a été la tolérance du nirsévimab, évaluée par la survenue de tous les événements indésirables liés au traitement à l'étude.

Les principaux critères de jugement secondaires sans gestion de l'augmentation du risque alpha (critères exploratoires) ont été :

- l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale (incluant les hospitalisations) causées par le VRS avec confirmation par RT-PCR (ou IVRI VRS PCM), principalement définies comme une bronchiolite ou une pneumonie, dans les 150 jours suivant l'administration.
- l'incidence de l'hospitalisation liée à une IVRI VRS chez les nourrissons dans les 150 jours suivant l'administration. D'après le protocole de l'étude, l'hospitalisation pour une IVRI liée au VRS était définie comme une hospitalisation pour troubles respiratoires avec un test VRS positif dans les 2 jours suivants l'admission à l'hôpital, ou une résurgence de symptômes respiratoires chez un patient déjà hospitalisé avec une mesure objective de l'aggravation de l'état respiratoire et un test VRS positif.

L'incidence des IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration chez des nourrissons nés prématurés ou ayant des maladies pulmonaires chroniques ou des cardiopathies congénitales au cours de leur première saison d'exposition au VRS (critère exploratoire) a été faible et comparable entre les deux groupes : 0,6 % (4/616) dans le groupe nirsévimab versus 1,0 % (3/309) dans le groupe palivizumab. L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 150 jours suivant l'administration chez des nourrissons nés prématurés ou ayant des maladies pulmonaires chroniques ou des cardiopathies congénitales au cours de leur première saison au VRS (critère exploratoire) a été faible et comparable entre les deux groupes : 0,3 % (2/616) dans le groupe nirsévimab versus 0,6 % (2/309) dans le groupe palivizumab.

Concernant l'évaluation de la tolérance, les EI ont été rapportés chez 72,3 % (444/614) dans le groupe nirsévimab et 70,7 % (215/304) dans le groupe palivizumab. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : infections des voies respiratoires supérieures (24,3 % [149/614] versus 26,0 % [79/304]), pyrexies (13,5 % [83/614] versus 14,1 % [43/304]), rhinites (12,2 % [75/614] versus 13,2 % [40/304]) et rhinopharyngites (9,3 % [57/614] versus 12,8 % [39/304]).

La majorité des EI a été de grade 1 (légers) ou 2 (modérés). L'incidence des EI de grade 3 ou plus (sévères) a été comparable entre les deux groupes : 8,1 % (50/614) versus 8,2 % (25/304).

La fréquence des EIG a été comparable entre les deux groupes : 13,0 % (80/614) versus 12,5 % (38/304). L'incidence des EIG les plus fréquemment rapportés (> 2 sujets) a été plus élevée dans le groupe nirsévimab que dans le groupe palivizumab : bronchiolites (11 cas dans le groupe nirsévimab versus 4 cas dans le groupe palivizumab), gastroentérites (6 cas versus 1 cas), bronchites (5 cas versus 2 cas), pneumonies (5 cas versus 1 cas), bronchiolites dues au VRS (4 cas versus 2 cas),

infections virales des voies respiratoires supérieures (3 cas versus 1 cas) et Covid-19 (3 cas versus 1 cas). Ces EIG ont été considérés non liés au traitement à l'étude selon l'investigateur.

Trois EI d'intérêt particulier ont été rapportés dans le groupe nirsévimab : 1 cas de thrombocytopénie induite par l'héparine chez un nourrisson atteint de cardiopathie congénitale considéré comme non lié au traitement à l'étude, 1 cas de thrombocytopénie rapporté le même jour qu'un événement de septicémie chez un nourrisson atteint d'une cardiopathie congénitale considéré comme non lié au traitement à l'étude, et 1 cas d'éruption maculo-papuleuse à la suite d'une dose de placebo (groupe nirsévimab) chez un nourrisson prématuré considéré comme lié au traitement à l'étude.

Au total, les décès ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe nirsévimab (5 décès) : 2 décès dans la cohorte des prématurés (1 cas de bronchiolite et 1 cas de Covid-19) et 3 dans la cohorte CLD-CHD (1 cas d'insuffisance cardiaque congestive, 1 cas de choc cardiogénique et 1 cas de pneumonie). Un seul décès a été rapporté dans le groupe palivizumab (cohorte CHD-CLD) : 1 cas de bronchiolite. Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement à l'étude selon l'investigateur.

Etude HARMONIE

Il s'agit d'une étude de phase IIIb (42), pragmatique, contrôlée versus absence d'intervention, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du nirsévimab sur la prévention des hospitalisations liées aux IVRI VRS chez 28 860 nourrissons, en bonne santé, nés à terme et prématurés (AG \geq 29 semaines) au cours de leur première saison d'exposition au VRS et non éligibles au palivizumab.

Au total, 8 058 nourrissons ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1):

- Groupe expérimental (n = 4 037) : pour recevoir une dose unique de nirsévimab de 50 mg (poids corporel < 5 kg) ou une dose unique de nirsévimab de 100 mg (poids corporel \geq 5 kg), par voie intramusculaire à J1 ;
- Groupe sans intervention (n = 4 021) : aucune intervention préventive au VRS à J1.

Le critère de jugement principal était l'incidence des hospitalisations liées à une infection des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (IVRI VRS) et confirmés par RT-PCR, au cours de la saison d'exposition au VRS (population randomisée).

Au total, l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS au cours de leur première saison d'exposition au VRS (critère de jugement principal) a été significativement plus faible dans le groupe nirsévimab par rapport au groupe sans intervention : 0,3 % (11/4 037) versus 1,5 % (60/4 021), soit une RRR de 83,2 %, IC95% = [67,8 ; 92,0], p <0,0001.

Concernant l'évaluation de la tolérance, les EI ont été rapportés chez 36,8 % (1 479/4 015) dans le groupe nirsévimab et 33,0 % (1 326/4 020) dans le groupe sans intervention.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngites (9,0 % [362/4 015] versus 7,5 % [302/4 020]), toux (4,3 % [173/4 015] versus 4,4 % [177/4 020]), pyrexies (4,2 % [169/4 015] versus 3,1 % [123/4 020]), rhinorrhées (3,3 % [132/4 015] versus 3,1 % [126/4 020]) et bronchiolites (2,6 % [103/4 015] versus 3,6 % [144/4 020]). La majorité des EI ont été de grade 1 (légers) ou 2 (modérés). L'incidence des EI de grade 3 (sévères) a été faible et comparable entre les groupes : 1,2 % (48/4 015) dans le groupe nirsévimab versus 1,1 % (46/4 020) dans le groupe sans intervention.

Les EIG ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe nirsévimab que dans le groupe sans intervention : 2,2 % (89/4 015) versus 1,7 % (67/4 020). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : pyélonéphrites (n = 8, < 0,1 %), pyrexies (n = 8, < 0,1 %), Covid-19 (n = 7, < 0,1 %), grippes (n =

7, < 0,1 %), infections des voies respiratoires supérieures (n = 7, < 0,1 %), infections virales (n = 7, < 0,1 %) et vomissements (n = 7, < 0,1 %). Ces EIG ont été rapportés avec une fréquence comparable entre les deux groupes. Un seul cas d'EIG a été considéré comme lié au traitement à l'étude selon l'investigateur et résolu à la date de cut-off de l'analyse primaire (syndrome de West chez un nourrisson de 5 mois, survenu 23 jours après l'administration).

Quatre EI d'intérêt particulier ont été rapportés (3 cas dans le groupe nirsévimab et 1 cas le groupe sans intervention) : 1 cas de réaction d'immunisation (rapporté comme fièvre et éruption cutanée) chez un nourrisson de 4 mois, considéré comme lié au nirsévimab ; 1 cas d'éruption maculo-papuleuse chez un nourrisson de 2 mois, considéré comme lié au nirsévimab ; 1 cas de dermatite allergique chez un nourrisson de 10 mois, considéré comme non lié au nirsévimab ; et 1 cas d'allergie alimentaire chez un nourrisson de 7 mois dans le groupe sans intervention. Ces 4 EI d'intérêt particulier ont tous été de grade 1 ou 2 et ont tous été résolus à la date de cut-off de l'analyse primaire.

Actuellement, aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude HARMONIE.

Etudes en vie réelle

Etudes françaises

Depuis la mise sur marché du traitement Beyfortus pour la période épidémique 2023 – 2024, plusieurs études évaluant l'impact et l'efficacité en vie réelle ont été réalisées en France.

Une étude d'efficacité en vie réelle du nirsévimab dans la prévention des cas graves de bronchiolite à VRS admis en réanimation a été menée par **Santé Publique France**⁵ au cours de la période épidémique de 2023 – 2024. Il s'agit d'une étude cas-témoin réalisée selon un schéma « Test-Negative Design » en France métropolitaine à partir du 15 septembre 2023. Les cas étaient définis comme des nourrissons admis en réanimation pour bronchiolite et testés positifs pour le VRS. Les témoins étaient des nourrissons admis en réanimation pour bronchiolite et testés négatifs pour le VRS (avec ou sans test positif pour un autre pathogène respiratoire). Seuls les nourrissons de moins d'un mois et les nourrissons comorbides de moins de 5 mois étaient inclus au début de l'étude, soit un total de 288 nourrissons. Les résultats seront transmis ultérieurement.

L'étude ENVIE⁶⁷ est une étude observationnelle prospective multicentrique menée dans six hôpitaux incluant des patients pédiatriques de moins de 12 mois hospitalisés pour une bronchiolite à VRS. Il s'agit d'une étude cas-témoin dans laquelle les cas étaient des enfants âgés de moins de 12 mois hospitalisés pour une bronchiolite à VRS entre le 15 octobre et le 10 décembre 2023 et les témoins étaient des enfants hospitalisés dans les mêmes hôpitaux pour des maladies non liées au VRS. Un appariement 2:1 contrôlé pour l'âge, la date de visite à l'hôpital et le centre de recrutement a été réalisé. Au total, 1035 enfants ont été inclus, dont 690 cas (âge médian 3,1 mois, IQR [1,8 ; 5,3]) et 345 témoins appariés (âge médian 3,4 mois, IQR [1,6 ; 5,6]). L'efficacité du nirsévimab sur l'hospitalisation pour bronchiolite associée au VRS a été estimée après ajustement à 83,0 % (IC 95 %, 73,4-89,2). Les analyses de sensibilité ont donné des résultats similaires. L'efficacité du nirsévimab contre la

⁵ Comme évoqué dans le chapitre épidémiologie : un bilan provisoire de la saison bronchiolite 2023-2024 transmis par Santé Publique France laisse envisager un impact du Beyfortus sur les nourrissons les plus jeunes (< 3 mois) qui sont ceux qui ont majoritairement pu bénéficier du traitement. L'impact en termes de passages aux urgences et hospitalisations après passages aux urgences est comparable à celui des années précédant l'émergence du SARS-CoV-2 et inférieur à celui de la saison 2022-2023. Le lien ne peut cependant pas être directement établi car les données syndromiques du réseau Oscour ne permettent pas d'identifier les nourrissons ayant pu bénéficier de ce traitement préventif, ni ceux ayant une bronchiolite à VRS.

⁶ Effectiveness of Nirsevimab in Children Hospitalised With RSV Bronchiolitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov

⁷ Assad Z. et al, New England Journal of Medicine 2024, sous presse.

bronchiolite associée au VRS nécessitant des soins intensifs et une assistance respiratoire était respectivement de 69,6 % (IC 95 %, 42,9 à 83,8) et de 67,2 % (IC 95 %, 38,6 à 82,5).

L'étude EPINIR-BRON⁸ est une étude observationnelle rétrospective monocentrique (Hôpital Armand Trousseau, Paris) qui vise à évaluer en vie réelle, l'efficacité du nirsévimab en matière de recours aux soins (urgences et hospitalisation). Cette évaluation est réalisée dans le contexte d'une campagne nationale d'administration du nirsévimab aux jeunes nourrissons, débutée le 14 septembre 2023. La population recrutée est estimée à 6000 participants entre le 14 octobre 2023 et le 29 février 2024.

Études conduites hors de France

À l'international, le Luxembourg et l'Espagne ont récemment partagés des données d'impact et d'efficacité en vie réelle du nirsévimab au cours de la saison épidémique 2023 – 2024.

Au Luxembourg⁹, l'immunisation passive avec le nirsévimab a été lancée simultanément dans l'ensemble des maternités du pays (quatre hôpitaux) en octobre 2023. L'efficacité a été analysée auprès des enfants de moins de 5 ans en comparant les données d'hospitalisations pédiatriques liées au VRS entre les semaines 39 à 52 de 2022 (période pré-immunisation) et 39 à 52 de 2023 (post-immunisation) à l'hôpital pédiatrique national du Luxembourg.

Les résultats montrent qu'après l'introduction du nirsévimab contre VRS, la couverture néonatale estimée était de 84% (1 277 doses/1 524 naissances) en 2023. Cette année-là, les hospitalisations pédiatriques liées au VRS, en particulier concernant les nourrissons de moins de 6 mois (n=72) étaient en baisse par rapport à la même période en 2022 (n=232). En 2023, l'âge moyen des enfants hospitalisés avait augmenté (14,4 mois contre 7,8 mois en 2022) et la durée de séjour à l'hôpital diminué (3,2 jours contre 5,1 jours). Chez les nourrissons de moins de 6 mois, les admissions en unité de soins intensifs avaient diminué (n=28 contre 9). La majorité (soit 22 sur 28) des nourrissons âgés jusqu'à 6 mois nécessitant une supplémentation en oxygène n'avaient pas été immunisés.

Ce résultat, qui nécessite d'être confirmé par d'autres études, pourrait suggérer que la prophylaxie par le nirsévimab a réduit les infections graves à VRS, en particulier chez les nourrissons de moins de 6 mois, soulageant ainsi la pression sur le système de santé. Le rôle du nirsévimab ne peut cependant pas être directement établi compte tenu des données disponibles.

L'Espagne¹⁰ a introduit la prophylaxie universelle contre le VRS à la fin du mois de septembre 2023 par le nirsévimab dans son programme national de vaccination pour tous les nourrissons nés à partir du 1er avril 2023. Une étude multicentrique (9 hôpitaux d'Espagne) a rapporté les données en vie réelle de l'efficacité du nirsévimab sur les admissions à l'hôpital pour infection des voies respiratoires inférieures à VRS chez les nourrissons de moins de 9 mois d'octobre à janvier 2024. La couverture thérapeutique variait entre 78,7% et 98,6%, selon l'hôpital. La proportion de nourrissons immunisés par le nirsévimab parmi les cas hospitalisés pour infection à VRS a été comparée à la proportion de nourrissons immunisés dans la région correspondante. **Au total, l'efficacité mesurée du nirsévimab contre les admissions pour une IVRI à VRS était de 84,4 % (IC à 95 % : 76,8–90,0).** Ces résultats prédisent un impact potentiellement important du programme de d'immunisation au nirsévimab sur la charge hospitalière de la maladie à VRS.

8 Evaluation in Practice of the Impact of Nirsevimab on Emergency Use for BRONCHIOLITIS - Full Text View - ClinicalTrials.gov

9 Eurosurveillance | Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg

10 Eurosurveillance | 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

Acceptabilité de Beyfortus au cours de la première campagne d'immunisation 2023/2024

Une campagne d'immunisation des nourrissons contre la bronchiolite a rencontré dès septembre une forte adhésion à la fois des professionnels de santé, mais aussi des parents. En effet, la Direction générale de la santé (DGS) a annoncé par l'intermédiaire d'un DGS Urgent ¹¹envoyé le 26 septembre 2023, soit 10 jours seulement après la mise à disposition du traitement, que les maternités rapportaient un taux d'adhésion des parents de 60 % à 80 % dans certains établissements, et que les officines ont quant à elles passé commande de volumes importants pour les 2 dosages de nirsévimab. Au regard du nombre de doses réservées et du calendrier d'approvisionnement des doses par le laboratoire, la DGS a recommandé une priorisation de l'utilisation des doses de 50 mg en maternité pour les nouveau-nés de moins d'un mois. Au total 200.000 doses ont été écoulées en quelques jours et 50.000 de plus ont été commandées au cours de la saison hivernale de 2023/2024.

Les premières données recueillies par Sanofi (laboratoire commercialisant Beyfortus) confirment la forte adhésion de la population. Dans le rapport d'une enquête en cours réalisée en Espagne (Galice), les couvertures d'immunisation avec nirsévimab dépassent les 80 % dans les 3 populations éligibles à l'immunisation^{12,13}. Les enfants avec facteurs de risque (nés entre le 1er octobre 2021 et le 31 mars 2023) sont couverts à 100 %, les nourrissons nés avant la saison (entre le 1er avril et le 24 septembre) à 86,1 % et les nouveau-nés nés pendant la saison (à partir du 25 septembre) à 93,3 %. Les données de surveillance dans cette région montrent une diminution importante du nombre d'hospitalisation dues au VRS, compatibles avec un effet protecteur du nirsévimab (Beyfortus) contre les infections à VRS.

Une enquête IPSOS financée par Sanofi a été réalisée en maternité en France métropolitaine auprès des professionnels de santé. Elle décrit le taux d'adhésion des parents à une immunisation par nirsévimab et les motifs d'acceptation ou de refus. Lorsque le nirsévimab est proposé, 8 parents sur 10 ont accepté d'immuniser leur bébé pendant leur séjour en maternité. La fonction exacte du professionnel de santé proposant l'administration de nirsévimab n'entraîne qu'une variation négligeable de ce chiffre. En ce qui concerne les motifs d'acceptation du nirsévimab, les principales raisons des parents rapportées par les praticiens sont la perception de la bronchiolite comme une maladie sévère ou une expérience antérieure d'une bronchiolite chez leurs enfants. Les principaux motifs de refus mis en évidence sont la nouveauté du produit (le manque de recul) et la crainte de faire une injection au nourrisson si tôt après la naissance. **Une enquête COVIGIE**¹⁴ également financée par Sanofi renseigne sur la perception des professionnels de santé de l'infection à VRS et de la mise en place de l'immunisation avec Beyfortus. Il en ressort des connaissances inégales sur les moyens de prévention des infections à VRS. Les gestes barrières et l'immunisation des nourrissons sont considérés comme très utiles par 91% et 75% des professionnels de santé. Toutefois, les soignants semblent moins convaincus de l'utilité de la vaccination des femmes enceintes et des séniors.

Si peu de données d'acceptabilité sont disponibles à ce jour du fait de la très récente mise à disposition du traitement, plusieurs enquêtes en cours sponsorisées par Sanofi devraient rapidement apporter des informations complémentaires :

- Enquête de Sanofi auprès des parents d'enfants sur les motifs d'acceptation ou de refus de l'immunisation (communication des résultats en février/mars 2024).
- Enquête Harmonie donnera le CRS final en octobre 2024.

11 https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_-19_mise_a_disposition_beyfortus.pdf

12 https://assets.website-files.com/6567352fcb918b8ee6bad170/6572f79bdf33d7126ba56cc0_Report_RSV_week48.pdf

13 <https://www.nirsegal.es/en>

14 [COVIGIE Enquete VRS Focus perception risque et moyen prevention.pdf](#)

4.6.2. Synagis (palivizumab)

Etude MedImmune-CP048

L'étude de supériorité MedImmune-CP 048, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement préventif de l'infection à VRS par le palivizumab à celles d'un traitement préventif par placebo au cours de quatre saisons hivernales de 1998 à 2002 chez des enfants âgés de moins de 2 ans porteurs d'une cardiopathie congénitale estimée hémodynamiquement significative par l'investigateur, non opérée ou partiellement corrigée. Au total, 1287 enfants ont été randomisés avec une stratification selon le type de cardiopathie congénitale cyanogène ou non.

Le critère principal d'efficacité était l'incidence des hospitalisations liées au VRS (infections primitives ou nosocomiales).

Le nombre d'hospitalisations liées à une infection au VRS était inférieur sous palivizumab (5,3% versus 9,7% sous placebo) et les durées moyennes d'hospitalisation ont été de 13,3 jours sous placebo et de 10,8 jours sous palivizumab.

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe palivizumab : fièvre (27,1% versus 23,9%), infection (5,6% versus 2,9%), réaction au site d'injection (3,4% versus 2,2%), infection des voies respiratoires supérieures (47,4% versus 46,1%), conjonctivite (11,3% versus 9,3%), arythmie cardiaque (3,1% versus 1,7%) et cyanose (9,1% versus 6,9%).

Un événement indésirable grave a été rapporté chez 409 enfants (63,1%) dans le groupe placebo et chez 354 enfants (55,4%) dans le groupe palivizumab ; aucun événement grave lié au traitement n'a été rapporté dans le groupe palivizumab. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été d'ordre respiratoire.

Etude Impact RSV

L'étude Impact RSV est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo qui a été mené dans 139 centres aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Canada afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité du palivizumab dans la réduction de l'incidence des hospitalisations due à une infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons à haut risque.

Au total, 1502 enfants nés prématurés (inférieure ou égale à 35 semaines) ou de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) ont été randomisés. Le critère d'évaluation principal était le nombre d'hospitalisation pour une infection confirmée par le VRS.

Au total, le palivizumab a entraîné une réduction de 55 % [38; 72] des hospitalisations dues au VRS (10,6 % pour le placebo contre 4,8 % pour le palivizumab).

Aucune différence significative n'a été observée dans les événements indésirables rapportés entre les deux groupes. Les réactions au site d'injection étaient peu fréquentes (1,8 % pour le placebo contre 2,7 % pour le palivizumab) ; la réaction la plus fréquente était un érythème léger et transitoire.

4.6.3. Résumé

Le tableau ci-dessous rapporte l'efficacité des traitements par anticorps monoclonaux et du vaccin Abrysvo. Les populations incluses ainsi que la définition des critères de jugement varient selon études, ne permettant pas de comparaison directe. L'efficacité des trois médicaments dans la réduction des hospitalisations liées au VRS était estimées à 45 % [23; 67] pour le Synagis (palivizumab) dans l'étude

Me-dImmune CP-048 et 83,2 % [67,8; 92,0] pour Beyfortus (nirsévimab) dans l'étude Harmonie et 56,4% [5,2 ; 81,5] pour Abrysvo dans l'étude Matisse.

Document provisoire

Tableau 28 : Efficacité clinique des anticorps monoclonaux synagis et beyfortus et du vaccin Abrysvo

Traitement		Etudes cliniques	Réduction des hospitalisations liées au VRS	Réduction des IVRI VRS avec prise en charge médicale (J-150 post administration)	Réduction des IVRI VRS sévère (J-150 post administration)
Anticorps monoclonaux	SYNAGIS (palivizumab) ¹	IMpact-RSV	55 % [38; 72]	-	-
		MedImmune CP-048	45 % [23; 67]	-	-
	BEYFORTUS (nirsévimab) ²	Melody	62,1 % [-8,6; 86,8], NS	74,5 % [49,6; 87,1]	64,2 % [-11,9; 88,6], NS
		Medley	73,5 % [50,2; 85,9]	-	-
		Harmonie	83,2 % [67,8; 92,0]	-	-
		Etude ENVIE efficacité en vie réelle	83,0 % [73,4-89,2]	-	-
Vaccins	ABRYSVO ³	Matisse	56,4 [5,2 ; 81,5]	52,5 % [28,7; 68,9]	70,9 % [44,5; 85,9]

¹ Enfant à haut risque (né prématurément ≤ 35 SG, dysplasie bronchopulmonaire, ou cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique) ; ² Exclusion des patients éligibles à SYNAGIS ; ³ Exclusion des femmes à haut risque d'accouchement prématuré, grossesse multiple, ayant un enfant avec une anomalie congénitale cliniquement significative

La stratégie de prévention des infections à VRS repose actuellement sur l'immunisation passive des nourrissons avec des anticorps monoclonaux (AcM) homologués Synagis (palivizumab) (AMM européenne octroyée en 1999) et Beyfortus (nirsévimab) (AMM européenne octroyée en 2022).

Les données disponibles à ce jour ne permettent pas la réalisation de comparaisons robustes avec le vaccin Abrysvo (populations incluses différentes, critère de jugement différents, etc.). L'efficacité des trois médicaments dans la réduction des hospitalisations liées au VRS a été estimée entre 45 % et 55% pour le Synagis (palivizumab), entre 62,1 % et 83,2 % [67,8; 92,0] pour Beyfortus (nirsévimab) et 56,4% [5,2 ; 81,5] pour le vaccin Abrysvo.

4.7. Acceptabilité de la vaccination des femmes enceintes et des professionnels de santé

En France, l'analyse de la littérature a permis d'identifier trois études ayant investigué l'acceptabilité de la vaccination contre le VRS chez les femmes enceintes et les professionnels de santé :

- Une étude réalisée en région Auvergne Rhône Alpe (France) par Gagneux-Brunon *et al.* (43) en 2020 a rapporté les attitudes des sage-femmes et étudiantes en maïeutique à l'égard de la participation des femmes enceintes à un essai clinique hypothétique pour un vaccin contre le VRS. Au total, 398 sage-femmes ont été interrogées à l'aide d'un questionnaire en ligne. Parmi elles, 28,4% étaient favorables à encourager la participation des femmes enceintes à un essai

clinique. Le fait d'avoir reçu des enseignements sur la vaccination était le seul facteur significativement associé à la volonté de promouvoir la participation des femmes enceintes à un essai clinique sur un vaccin contre le VRS (aOR 1,09 (IC95% 1,01-1,18)).

- Une étude monocentrique réalisée en 2020 et 2021 au CHU de Saint-Etienne (44) a rapporté l'acceptabilité de la vaccination contre la grippe, la Covid-19, la coqueluche et le VRS des femmes enceintes et des professionnels de santé. Parmi les 1 199 femmes enceintes suivies dans le service du CHU, 310 ont répondu au questionnaire. **Au total, 39,4 % (n = 122) des femmes enceintes étaient favorables à une vaccination contre le VRS pendant la grossesse (43,9 % pour la grippe, 36,8 % pour la Covid-19 et 36,1 % pour la coqueluche).** Les facteurs associés à l'acceptabilité de la vaccination contre le VRS par les femmes enceintes étaient la confiance globale accordée aux vaccins (aOR 1,92 (IC95% 1,3-2,84) et une bonne connaissance de la maladie (aOR (IC95% 1,11-1,57)).
- Une étude IPSOS commanditée par le laboratoire Pfizer ayant pour objectif d'évaluer l'acceptabilité de l'immunisation maternelle contre le VRS¹⁵ a été réalisée en novembre 2022. Dans cette enquête quantitative, 150 femmes enceintes et 192 professionnels de Santé (100 médecins généralistes, 51 sage-femmes et 41 gynécologues) ont été interrogés. Au total, 57% des femmes enceintes interrogées se déclaraient en faveur de la vaccination pendant la grossesse afin de protéger la mère lorsque recommandée et 71% en faveur d'une vaccination recommandée pendant la grossesse dans le but de protéger l'enfant. Indépendamment du fait qu'elle ait pour but de protéger l'enfant ou la mère, 9 professionnels de santé sur 10 étaient favorables à la vaccination pendant la grossesse dès lors que celle-ci était recommandée.

Au niveau international, plusieurs études sur l'acceptabilité du vaccin par les femmes enceintes et les professionnels de santé ont également été identifiées :

- En ce qui concerne les femmes enceintes, l'acceptabilité suit une dynamique commune entre les différents pays. En Irlande 57 % (1) des femmes sont favorables à la vaccination pendant leur grossesse, 45,9 % en Italie (2), 75 % en Angleterre (3) à la condition que le vaccin soit recommandé en routine et 77 % en Australie (4) à la condition d'avoir reçu une information préalable à propos de l'infection à VRS. L'étude réalisée en Irlande entre 2017 et 2018 rapporte cependant un niveau d'information des femmes à propos du VRS très faible. En effet, 71% d'entre elles n'avaient jamais entendu parler du VRS, 19 % avaient seulement quelques connaissances du sujet. **Un des éléments clés favorisant l'acceptabilité avancé par ces différents pays est la promotion de la vaccination par les personnels de santé prenant en charge les femmes enceintes, particulièrement en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité du vaccin.**
- En ce qui concerne les professionnels de santé (PS), une étude réalisée en Angleterre entre 2017 et 2018 dans quatre hôpitaux universitaires [3] rapporte que 72 % (n = 192) des PS interrogés étaient favorables ou très favorables à cette vaccination pendant la grossesse. Il est à noter que dans cette étude les obstétriciens étaient nettement plus disposés à soutenir les

¹⁵ IPSOS, Pfizer. L'acceptabilité de la vaccination contre le VRS chez les femmes enceintes - Résultats d'enquête menées chez les femmes enceintes et professionnels de santé.: IPSOS; 2023 19/01/2023. 4 femmes sur 10 se font vacciner pendant leur grossesse | Ipsos

essais cliniques et la vaccination systématique que les sage-femmes, indépendamment de leur connaissance et expérience préalable du VRS ou de la bronchiolite.

Au total, trois études françaises à ce jour ont permis d'étudier l'adhésion et les intentions de vaccination contre le VRS des femmes cours de la grossesse. Une étude française réalisée en 2020-2021, parmi 1199 femmes enceintes suivies pour leur grossesse au CHU de Saint Etienne 39,4% étaient favorables à une vaccination contre le VRS, soit une proportion similaire à celles observées dans cette étude pour la vaccination contre la grippe, la Covid 19 et la coqueluche. 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.

4.8. Evaluations économiques

Les études d'évaluation médico-économique comparant la vaccination maternelle, l'utilisation d'anticorps monoclonaux (AcM) avec la stratégie de référence (absence d'intervention) et entre elles, sont peu nombreuses. L'examen de la littérature a permis d'identifier six études dont les caractéristiques sont présentées dans l'annexe 2. Avant d'explorer cette littérature médico-économique, il est opportun de revenir sur la charge de morbidité liée aux infections au virus respiratoire syncytial (VRS) dans le contexte français.

4.8.1. Les études relatives à l'évaluation des coûts des infections à VRS en France

Quatre études ayant évalué les coûts des infections à VRS en France ont été identifiées : trois ont été menées dans deux établissements de santé (les Hospices Civils de Lyon et le CHU de Lille) et une autre étude rétrospective à partir des données du PMSI-MCO, qui couvre l'ensemble de la population française.

L'étude de Kramer et al. (2018) (45) a estimé les coûts directs médicaux des hospitalisations liées au VRS au cours de la première année de vie en exploitant des données recueillies sur une période de 3 ans auprès d'une cohorte de 21 930 enfants nés aux Hospices Civils de Lyon. Le coût annuel moyen des hospitalisations s'élevaient à 4 030 €, principalement imputables aux enfants nés pendant la saison du VRS et aux enfants nés prématurément. De surcroît, la durée d'hospitalisation et les coûts moyens étaient significativement plus élevés pour les nourrissons de moins d'un mois que pour ceux âgés d'un à trois mois.

Deux autres études ont été menées en 2023 (Roy et al., 2023 (46) ; Dervaux et al., 2023 (47)). La première a rapporté un coût médian des hospitalisations liées au VRS par enfant chez ceux âgés de moins de 3 mois de 2 955 € (IQR : 2 343–5 164). Les coûts médians des hospitalisations pour les nourrissons nés prématurés étaient plus élevés (3 479 €, IQR 2 803–9 240 pour la période pré-Covid-19 et 4 137 €, IQR 2 438–5 449 pendant la période Covid-19) comparés aux nourrissons nés à terme dans les deux périodes (respectivement, 2 934 €, IQR 912–4 312, $p < 0,001$; et 2 537 €, IQR 844–3 363, $p = 0,006$). La deuxième étude a comparé le coût de l'hospitalisation pour bronchiolite d'un nourrisson en fonction du statut virologique (bronchiolite VRS-positive et bronchiolite VRS-négative) entre 2010 et 2015. Le coût moyen de l'hospitalisation pour bronchiolites liées au VRS dans cette étude était estimé à 4 212,9 €.

Une autre étude évaluant les hospitalisations liées au VRS et leur impact économique chez les enfants de moins de 5 ans en France, en utilisant les données du PMSI (Demont *et al.*, 2021 (14)), a rapporté un total de 50 878 hospitalisations par saison et un coût moyen des hospitalisations des enfants <1 an de 2 607 euros. Le coût des hospitalisations a augmenté entre 2010 et 2018, passant de 93,2 millions € à 124,1 millions € respectivement, et les nourrissons de moins d'un an représentaient 80% du fardeau économique.

4.8.2. Vaccination maternelle durant la grossesse (Abrysvo) versus absence d'intervention

Quatre études ont comparé la vaccination pendant la grossesse à l'absence d'intervention (Nourbakhsh *et al.* (48) 2021, Li *et al.*, 2022 (49) ; Getaneh *et al.*, 2023 (50); Li *et al.*, 2023 (51)).

L'étude de Nourbakhsh *et al.* a montré que la vaccination pendant le dernier trimestre de la grossesse était dominante (moins coûteuse, plus efficace) par rapport à l'absence de traitement à Nunavik (région arctique du Canada) pendant les saisons modérées et sévères de VRS. Le même résultat a été retrouvé dans l'étude de Getaneh *et al.* mais uniquement pour le cas de la Finlande. Le Ratio Différentiel Coût Résultat (ICER en anglais) pourrait dépasser 200 000 \$ par QALY gagné à Nunavik pendant les saisons légères de VRS (Nourbakhsh *et al.* 2021 (48)) ainsi qu'aux Pays-Bas (Getaneh *et al.*, 2023 (50)) et en Norvège (Li *et al.*, 2022 (49)).

L'étude de Li *et al.*, 2023 a révélé que la vaccination maternelle pendant la grossesse n'était pas coût-efficace en comparaison avec l'absence d'intervention. Dans toutes les perspectives analytiques examinées (système de santé, perspectives sociétales partielles et complètes), et ce, pour les cinq des six pays pris en compte dans l'étude de Getaneh *et al.* (50), les programmes de vaccination maternelle toute l'année ont été dominés par l'alternative absence d'intervention. En outre, les conclusions de l'étude de Li *et al.*, 2023, qui a testé trois modèles statiques et deux modèles dynamiques, ont révélé que la vaccination maternelle toute l'année permettrait d'éviter annuellement plus d'un million d'euros de coûts médicaux et 0,3 million d'euros de coûts non médicaux, tout en gagnant de 4 à 5 années de vie pondérée par la qualité (QALY) annuellement chez les enfants de moins d'un an par rapport à l'absence d'intervention, avec des RDCR supérieurs à 290 000 euros par QALY gagné dans les deux perspectives. Quant aux deux modèles dynamiques, les économies de coûts permises par la vaccination maternelle toute l'année sont estimées jusqu'à 2,2 millions d'euros de coûts médicaux et entre 0,8 et 1,7 million d'euros de coûts non médicaux, tout en gagnant 11 et 109 QALY annuellement chez les enfants de moins d'un an en comparaison avec l'absence d'intervention.

Malgré des variations importantes dans les résultats, dans trois des quatre études identifiées, la vaccination maternelle pendant la grossesse n'était pas coût-efficace en comparaison avec l'absence d'intervention, avec des RDCR variant entre 162 266 € à presque 2 millions € par QALY gagné.

4.8.3. Vaccination maternelle durant la grossesse versus immunisation des nourrissons avec les anticorps monoclonaux à action prolongée

Deux études (Getaneh *et al.*, 2023 (50); Li *et al.*, 2022 (49)) ont analysé l'efficacité de la vaccination maternelle (VM) toute l'année, des AcM toute l'année, des AcM saisonniers avec un programme de rattrapage en octobre (d'octobre à avril). Ces programmes ont été comparés à l'absence d'intervention et entre eux dans le contexte européen. Dans le scénario de base des deux études, une efficacité de la vaccination pendant la grossesse de 70 % pendant 4 mois a été retenue. Quant à l'efficacité et la durée des AcM à action prolongée, elles étaient puisées des données du nirsévimab.

Dans toutes les perspectives analytiques considérées, les résultats de l'étude de Getaneh *et al.* (50) ont montré que les programmes de VM et des AcM toute l'année étaient systématiquement dominés par le programme saisonnier des AcM, avec ou sans rattrapage, dans tous les pays. Toutefois, du point de vue du payeur, des différences significatives entre les pays ont été observées en ce qui concerne la valeur minimale de la disposition à payer (DAP) à laquelle le programme saisonnier des AcM et le programme saisonnier des AcM avec rattrapage sont devenus préférables. Pour les Pays-Bas, le programme saisonnier des AcM est devenu efficient à une DAP supérieure à 21 187 € par QALY gagné, et le programme de rattrapage saisonnier des AcM à une DAP >130 308 € par QALY gagné. En revanche, pour l'Écosse, le programme saisonnier des AcM avec rattrapage dominait tous les autres programmes du point de vue du payeur. En outre, la VM pendant la grossesse serait coût-efficace par rapport aux AcM si le prix par dose de la vaccination pendant la grossesse était au moins 50 % inférieur au prix de l'AcM.

L'étude de Li *et al.*, 2022 (49), a révélé qu'au prix de 50 € par dose pour tous les programmes, un programme des AcM de 4 mois pour les nouveau-nés, nés de novembre à février est la stratégie efficiente pour des valeurs de DAP allant jusqu'à 40 000 € par QALY gagné. Pour des valeurs de DAP plus élevées, le programme des AcM plus long de 6 mois, immunisant les nouveau-nés d'octobre à mars, devient efficient. Les analyses de sensibilité montrent que la vaccination maternelle toute l'année peut devenir une stratégie coût-efficace si son prix est inférieur à celui des AcM (la VM devrait être tarifée de 2 à 5 fois moins cher que les AcM). En supposant les mêmes prix, les programmes saisonniers des AcM sont efficaces par rapport aux programmes toute l'année en Norvège. Le moment et la durée du programme saisonnier sont sensibles au schéma de la saison du VRS dans un pays, il est donc essentiel de disposer de données continues de surveillance du VRS.

Une autre étude de Li *et al.*, 2023 (51) a intégré la vaccination maternelle saisonnière dans les comparaisons. Les conclusions de cette étude montrent que tous les modèles testés ont estimé un RDCR plus favorable aux programmes saisonniers sans rattrapage qu'à ceux qui se déroulent toute l'année. Il varie de 131 423 € par QALY gagné à 1 733 256 € et de 73 568 € à 1 651 046 €, respectivement pour les perspectives payeur et sociétale.

Une étude de Hodgson *et al.* (2023) (52) a comparé les programmes annuels et saisonniers de vaccination maternelle et des AcM saisonniers en Angleterre et dans le pays de Galles. Les résultats révèlent qu'un programme annuel de VM avec une couverture de 60 % permettrait d'éviter 32 % (IC : 95 %, 22-41 %) des hospitalisations et un programme annuel d'AcM avec une couverture de 90 % permettrait d'éviter 57 % (IC : 95 %, 41-69 %). Pour un seuil fixé à 20 000 £/QALY, les programmes saisonniers de VM et des AcM pourraient être coût-efficace pour un prix maximum par dose de 80£ et 84£ respectivement.

Shouket *et al.* (2023) (53) ont analysé une approche combinée consistant à vacciner les femmes enceintes toute l'année avec le RSVpreF et à immuniser les nourrissons à haut risque, y compris ceux nés prématurément ou atteints de maladies chroniques, avec le nirsévimab pendant la saison du VRS. Les résultats indiquent que l'immunisation de l'ensemble de la cohorte des nouveau-nés avec le nirsévimab serait efficient jusqu'à un prix par dose de 290 \$, avec un impact budgétaire annuel de 83 978 \$ pour 1 113 nourrissons par tranche de 100 000 habitants. Une approche alternative combinée, impliquant la vaccination des femmes enceintes et l'immunisation sélective des nourrissons à haut risque, entraînerait un impact budgétaire moindre estimé à 49 473 \$ par tranche de 100 000 habitants, avec des prix par dose de 290 \$ et 195 \$ pour le nirsévimab et le RSVpreF, respectivement. Cette stratégie combinée réduirait la mortalité infantile liée aux infections VRS de 76 % à 85 %, se comparant à une réduction de 78 % obtenue avec un programme nirsévimab uniquement pour l'ensemble de la cohorte des nouveau-nés.

La VM n'était pas une stratégie coût-efficace en saisons douces mais l'était en saisons modérées et graves. De même, le recours aux AcM était une stratégie dominante lors d'une saison grave de VRS. Autrement, la VM combinée à l'immunisation des nourrissons prématurés ou chroniquement malades de 3 à 11 mois était également une stratégie dominante dans toutes les saisons (48).

En résumé, les coûts directs médicaux des hospitalisations liées au VRS chez les nourrissons en France peuvent varier en fonction de différents facteurs tels que l'âge et la saisonnalité et sont principalement imputables aux nourrissons de moins d'un an, nés pendant la saison du VRS et aux enfants nés prématurément. Les nourrissons de moins d'un an ont représenté 80% du fardeau économique. Il est à noter que des différences importantes ont été constatées dans le nombre d'hospitalisations entre les données rapportées dans ces études et celles publiées par Santé Publique France, qui estime ce nombre à 26 104 hospitalisations, soit la moitié de celles rapportées dans les études identifiées. En supposant un coût moyen des hospitalisations associées au VRS de 4 000 €, le fardeau économique varierait alors entre 104,4 millions d'euros et 203,5 millions d'euros. En conséquence, il est nécessaire de mener d'autres études pour affiner les estimations du fardeau économique des infections associées au VRS chez les nourrissons.

Dans toutes les perspectives analytiques considérées, les résultats des études identifiées ont montré que les programmes de vaccination maternelle et d'immunisation des nourrissons toute l'année étaient systématiquement dominés par les programmes saisonniers de vaccination maternelle et d'immunisation des nourrissons. En outre, la VM annuelle pendant la grossesse serait une stratégie coût-efficace par rapport aux AcM si le prix par dose de la vaccination pendant la grossesse était au moins 50 % inférieur au prix de l'AcM. De même, le recours aux AcM à action prolongée dans le cadre de programmes annuels d'immunisation pourrait représenter une alternative efficace pour la prophylaxie contre le VRS, sous réserve d'une tarification appropriée. Les programmes saisonniers de VM et des AcM pourraient également constituer une stratégie efficace si le coût d'administration et le prix par dose ne dépassent pas 100 euros.

L'immunisation passive des nourrissons de moins de 6 mois avec le nirsévimab et la vaccination des femmes enceintes avec le RSVpreF pendant toute l'année pourraient constituer une stratégie efficace pour protéger les nourrissons durant leur première saison de VRS. Cette stratégie combinée présente le potentiel de réduire l'impact budgétaire sur le système de santé par rapport à un programme utilisant uniquement le nirsévimab. Les conclusions d'une récente étude indiquent qu'un programme annuel de VM avec une couverture de 60 % permettrait d'éviter 32 % (IC : 95 %, 22-41 %) des hospitalisations et un programme annuel d'AcM avec une couverture de 90 % permettrait d'éviter 57 % (IC : 95 %, 41-69 %).

Pour conclure, le choix entre la vaccination maternelle et les anticorps monoclonaux (AcM) à l'année/saisonniers, avec ou sans programme de rattrapage, dépend de plusieurs facteurs clés :

- Le contexte national (contraintes du système de santé et celles liées à la mise en œuvre des différentes stratégies).
- Les paramètres des modèles, notamment les hypothèses relatives à l'efficacité et à la durée de protection des différentes stratégies.
- Les coûts associés aux interventions, comprenant à la fois les prix et la distribution.
- La valeur de la disposition à payer pour un gain en années de vie ajustées sur la qualité (QALY).

- Le fardeau évitable, en mettant particulièrement l'accent sur l'incidence des hospitalisations liées au VRS et les coûts associés, la gravité de la saison de VRS (faible, modérée, sévère), ainsi que les QALY perdus par cas.

La prise en compte de ces éléments est cruciale pour orienter la sélection de la stratégie la plus adaptée au cas de la France.

4.9. Date de campagne de vaccination des femmes enceintes

Compte tenu du caractère saisonnier des épidémies de VRS, plusieurs scénarios de vaccination des femmes enceintes sont envisageables. Ceux-ci sont élaborés en tenant compte de plusieurs paramètres :

- Période de l'épidémie (mi octobre à janvier) ;
- Période de vaccination de la femme enceinte pendant la grossesse (de la 32^{ème} à la 36^{ème} semaine d'aménorrhée) ;
- Période de naissance des nourrissons pour lesquels la vaccination est considérée comme efficace (naissances de la 37^{ème} semaine à la 42^{ème} semaine d'aménorrhée) ;
- Période de protection du nourrisson selon l'indication de l'AMM (de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois).

Autres paramètres à prendre en compte :

- Données d'efficacité contre les formes sévères qui montrent une protection optimale pendant les trois premiers mois après l'accouchement puis une décroissance dans le temps de l'efficacité vaccinale ;
- Données d'acceptabilité chez les femmes enceintes et les professionnels de santé ;
- Mobilisation des professionnels de santé selon les scénarios ;
- Données médico-économiques démontrant la supériorité des programmes de vaccination saisonniers versus annuels ;
- Présence d'une alternative (anticorps monoclonaux) à la vaccination actuellement disponible et dont l'administration chez le nourrisson peut être facilement ajustée à l'épidémie.

Les scénarios proposés sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 29 : Scénarios de campagne de vaccination

Scénarios	Avantages	Inconvénients
-----------	-----------	---------------

<p>Vaccination annuelle selon le principe de couvrir les nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de la période épidémique (ce principe n'étant pas compatible avec une vaccination saisonnière, car pour couvrir les nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de l'épidémie, il faudrait vacciner les femmes de début février à début janvier, soit pendant 11 mois)^a</p>	<p>Vaccinations sans saisonnalité, facilite l'application du programme en routine (pas de veille des dates de période épidémique) et la mobilisation des professionnels de santé</p> <p>Toutes les femmes qui le souhaitent peuvent bénéficier de la vaccination et tous les nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de la période épidémique pourront bénéficier de la vaccination ;</p> <p>Stratégie commune à tout le territoire (y compris les DROM) et robuste aux variations de saisonnalité de l'épidémie</p>	<p>Période de protection du nourrisson selon l'indication de l'AMM (de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois) : moindre protection des nourrissons ayant plus de 6 mois au cours de la période épidémique^b OU recommandation d'une immunisation à 6 mois par nirsévimab en plus de la vaccination maternelle pour les nourrissons qui auront plus de 6 mois au cours de la période épidémique)</p>
<p>Vaccination saisonnière selon le principe de couvrir les nourrissons qui auront jusqu'à maximum 6 mois au cours de la période épidémique (soit de juillet à décembre, en considérant la date du début de vaccination pour des nourrissons âgés de 6 mois)</p>	<p>Protection des nourrissons dans la période optimale d'efficacité vaccinale</p> <p>Accès à une immunisation par nirsévimab pour les nourrissons dont la mère n'aura pas été vaccinée.</p> <p>Meilleure efficacité</p>	<p>Accès à la vaccination restreinte (i.e. proposée uniquement aux femmes qui seront entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée entre juillet et décembre, donc pas de protection par la vaccination des nourrissons qui atteignent l'âge de 6 mois au cours de l'épidémie)</p> <p>Vaccination saisonnière difficile à appliquer compte tenu des variations de saisonnalité de l'épidémie</p> <p>Stratégie à adapter dans les DROM et sensible aux variations saisonnières de l'épidémie</p>
<p>Vaccinations femmes enceintes en début de phase pré-épidémique jusqu'à la fin de l'épidémie (soit de septembre à janvier pour la métropole)</p>	<p>Protection des nourrissons dans la période optimale d'efficacité vaccinale</p> <p>Accès à une immunisation par nirsévimab pour les enfants des mères non éligibles à la vaccination</p> <p>Facilite la communication et probablement l'adhésion des femmes enceintes à la campagne de vaccination/immunisation</p> <p>Meilleure efficacité</p> <p>Stratégie commune à tout le territoire (y compris les DROM) et robuste aux variations de saisonnalité de l'épidémie, le début de la phase pré-épidémique ayant une définition épidémiologique basée sur les données de surveillance</p>	<p>Accès à la vaccination restreinte (i.e. proposée uniquement aux femmes qui seront entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée au cours de la période pré-épidémique)</p>
<p>Absence de vaccination des femmes encintes</p>	<p>Recueil de données de pharmacovigilance et données en vie réelle permettant de mieux documenter l'efficacité et la tolérance du vaccin</p>	<p>Choix de la stratégie de prévention limitée à une seule option pour les parents</p>

Eligibilité de tous les nourrissons au Beyfortus compte tenu de l'efficacité/tolérance et acceptabilité de ce médicament

Simplification de la stratégie de prévention des infections à VRS avec une seule stratégie mise en œuvre

^a Période de l'épidémie : mi-octobre à janvier. Période de naissances des nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de la période de l'épidémie : mi-avril – janvier (soit 6 mois avant mi-octobre et 14 jours avant fin janvier) ; Période de vaccination entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée : début-février – début janvier (soit 10 semaines avant la naissance si on considère le délai maximal entre la vaccination dès qu'elle est possible et la naissance la plus tardive pour le début de la période (42 – 32), et le délai minimal de 14 jours pour la fin de période) ; ^b Efficacité sur les IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale estimée à 41,0% [16,2 ; 58,9] à un an) ; ^c En 2023-2024, 79% des cas de bronchiolite (tous virus confondus) admis dans des services de réanimation pédiatrique avaient moins de 6 mois (79%).

4.10. Position du groupe de travail

L'avis des membres du groupe de travail a été recueilli au sujet de la recommandation vaccinale contre les VRS chez les femmes enceintes.

A l'unanimité, les membres du GT étaient en faveur d'intégrer le vaccin Abrysvo dans la stratégie de prévention contre les infections à VRS.

- **Concernant la période d'administration du vaccin** : A l'unanimité, les membres du GT ont préconisé que la période d'administration du vaccin chez la femme enceinte soit restreinte entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée en précisant que cette restriction pourrait être revue en fonction des données de vie réelle.
- **Concernant l'articulation des deux stratégies de prévention (anticorps monoclonaux/ vaccination de la femme enceinte)** : le groupe de travail précise que la vaccination et les anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives et ne recommande pas l'administration conjointe de ces deux médicaments. Néanmoins, dans les cas où la vaccination n'est probablement pas efficace (nouveau-nés prématurés <37SA, intervalle entre la vaccination et la naissance insuffisant), le groupe de travail préconise un rattrapage par Beyfortus. En l'absence de données d'efficacité et d'immunogénicité chez les femmes immunodéprimées, le groupe de travail recommande préférentiellement l'administration d'anticorps monoclonaux chez le nourrisson.
- **Concernant le caractère saisonnier de la vaccination** :
 - A l'unanimité, le groupe de travail préconise une administration saisonnière du vaccin avec une date de début de campagne qui permettrait de protéger les nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de l'épidémie.
 - Période de l'épidémie : mi-octobre – fin janvier
 - Période de naissances des nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de la période de l'épidémie : mi-avril – mi-janvier (soit 6 mois avant mi-octobre et 14 jours avant fin janvier) ;
 - Période de vaccination entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée : début-février – début janvier (soit 10 semaines avant la naissance si on considère le délai maximal entre la vaccination dès qu'elle est possible et la naissance la plus tardive pour le début de la période (42 – 32), et le délai minimal de 14 jours pour la fin de période).

La période de vaccination s'étendrait de début février à début janvier. Compte tenu de cette période de 11 mois, le groupe de travail préconise une administration annuelle du vaccin Abrysvo.

- Compte tenu de l'absence de données précises et portant sur plusieurs saisons sur la saisonnalité du VRS dans les DROM, le groupe de travail se positionne à l'unanimité sur une vaccination annuelle des femmes enceintes.
- **Concernant la revaccination en cas de grossesses successives** : En l'absence de données, le groupe de travail préconise à l'unanimité de ne pas se prononcer à ce jour sur la possibilité de revacciner les femmes enceintes en cas de grossesses successives.
- **Concernant les co-administrations avec d'autres vaccins** : Le groupe de travail préconise à l'unanimité que le vaccin Abrysvo puisse être administré avec les vaccins contre la grippe et contre la Covid-19. Concernant le vaccin contre la coqueluche, le groupe de travail préconise de se conformer à l'AMM et de respecter un délai de 15 jours d'intervalle entre l'administration des deux vaccins.
- **Concernant les mesures complémentaires** : le groupe de travail souligne l'importance de rappeler les recommandations actuelles concernant les gestes barrières comme mesures de protection car complémentaires de la vaccination et de l'immunisation passive.
- **Concernant l'acceptabilité** : Le groupe de travail souligne l'importance de recommander la mise en place d'un accompagnement à la vaccination chez les futurs parents et les professionnels de santé avec des supports d'information.
- **Concernant les données manquantes** : le groupe de travail a souligné la nécessité de disposer de données complémentaires à la suite de la mise en place de la vaccination contre le VRS en ciblant en priorité les données suivantes :
 - données d'efficacité comparative entre Beyfortus et Abrysvo ;
 - données sur la revaccination lors d'une grossesse ultérieure ;
 - données d'efficacité clinique et d'immunogénicité sur la durée de protection après la naissance ;
 - données d'efficacité en cas de co-administration ;

5. Recommandations

Le vaccin Abrysvo développé par la firme Pfizer a reçu une AMM européenne le 23 août 2023 dans l'indication pour la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation active de la mère pendant la grossesse.

La direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 4 mai 2023 afin d'évaluer la pertinence d'intégrer ce nouveau vaccin dans la stratégie de prévention des infections par le VRS.

L'objectif de ce rapport est d'analyser l'ensemble des données disponibles afin d'évaluer la pertinence d'intégrer la vaccination des femmes enceintes par le vaccin Abrysvo dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez les nourrissons.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération :

- **L'expression clinique d'une infection à VRS chez le nouveau-né et le nourrisson** allant du simple « rhume » à la bronchiolite et la pneumonie ; la bronchiolite étant le plus souvent bénigne avec une guérison spontanément au bout de 5 à 10 jours ;
- **L'absence d'immunité durable conférée par une infection naturelle à VRS ;**
- **La circulation élevée du VRS** : la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an. Chaque année, 2 à 3 % des nourrissons de moins de 1 an seraient hospitalisés pour une bronchiolite plus sévère. Les décès imputables à la bronchiolite aiguë sont très rares (inférieurs à 1 %). Les épidémies de bronchiolite représentent la première cause d'hospitalisation en pédiatrie, déséquilibrant le fonctionnement des urgences et des services de pédiatrie. En 2023-2024, le VRS a été impliqué pour 73 % des cas de bronchiolite admis en réanimation (seul ou en co-infection) et était le seul pathogène identifié pour 63 % des cas admis en réanimation (soit respectivement 381 et 328 cas). Les cas étaient majoritairement âgés de moins de 6 mois (79 %) et 28 % des cas avaient au moins une comorbidité identifiée ou étaient prématurés. Aucun décès n'a été signalé parmi les cas.
- **La situation épidémiologique :**
 - avant l'émergence du SARS-CoV-2 : l'épidémie commençait habituellement en France hexagonale à la mi-novembre, atteignait le pic épidémique en décembre et s'achevait à la fin du mois de janvier.
 - depuis l'émergence de la Covid-19, les épidémies de bronchiolites ont été très perturbées.**L'épidémie de la saison 2023-2024** a démarré mi-octobre, soit précocement en comparaison aux saisons précédant l'émergence de la Covid-19, avec un début d'épidémie 4 semaines plus tôt qu'en moyenne sur les saisons 2010-2020 mais 2 semaines plus tardivement que les deux saisons précédentes. Des différences importantes de saisonnalité des épidémies à bronchiolites dans les territoires ultra-marins, en particulier depuis l'épidémie de Covid-19 ;
- **La prise en charge médicale d'une infection à VRS** reposant principalement sur des soins de support et l'absence d'option thérapeutique spécifique à cette infection ;
- **La mise en place en septembre 2023 d'une campagne d'immunisation passive par anticorps monoclonal** (nirsévimab, Beyfortus) organisée par les pouvoirs publics pour l'ensemble des

nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole a rencontré une forte adhésion des professionnels de santé et des parents. En effet, une enquête IPSOS financée par Sanofi rapporte que 8 parents sur 10 acceptent d'immuniser leurs nourrissons en maternité et, les premières données recueillies par Sanofi en Espagne (enquête en Galice) annoncent des couvertures d'immunisation qui dépassent les 80 % dans les populations éligibles. Les données de surveillance dans cette région montrent une diminution importante du nombre d'hospitalisation dues au VRS, compatibles avec un effet protecteur du nirsévimab (Beyfortus) contre les infections à VRS.

- **Les caractéristiques du vaccin Abrysvo**, vaccin bivalent recombinant non adjuvanté constitué de quantités égales de deux antigènes F stabilisés, notés 847A et 847B, représentant respectivement les deux sous-groupes A et B du VRS ;
- **Les données d'efficacité du vaccin Abrysvo** chez 7 128 nourrissons nés de mère vaccinées pendant la grossesse, issues de l'étude MATISSE, un essai de phase 3 multicentrique en double aveugle, randomisé en deux bras parallèles, contrôlé versus placebo montrant qu'un seul des deux co-critères de jugement de cette étude a atteint une supériorité statistiquement significative :
 - une réduction des cas d'infections des voies respiratoires inférieures à VRS (IVRI-VRS) nécessitant une consultation médicale non significative (efficacité vaccinale (EV) égale à 57,1% (14,7 ; 79,8) ; la significativité n'est pas retenue du fait d'une borne inférieure de l'IC en-dessous de 20 %) dans les 90 jours suivant la naissance
 - une réduction des cas d'IVRI-VRS sévères significatives à J90, 120, 150 et 180 (EV 81,8% (40,6 ; 96,3), 73,9 % (40,6-96,3), 70,9 % (44,5-85,9), 69,4 % (44,3-84,1) respectivement)
 - une réduction des hospitalisations, critère de jugement secondaire : EV de 67,7 % (IC99,17 % : 15,9 ; 89,5) rapportée à J90 après la naissance avant de décroître dans le temps atteignant les valeurs de 59,5 % (8,3 ; 83,7), 56,4 % (5,2 ; 81,5), 56,8 % (10,1 ; 80,7), 33,3 % (-17,6 ; 62,9) à J120, 150, 180 et 360 après la naissance respectivement ;
 - l'absence de données robustes (critère de jugement principal) sur l'impact de la vaccination sur les hospitalisations conventionnelles et les hospitalisations en soins intensifs ;
 - des données lacunaires sur l'efficacité vaccinale de la vaccination chez les nouveau-nés prématurés de moins de 37 semaines d'aménorrhée ;
- **L'absence de corrélat de protection** établi pour la prévention des infections par le VRS ;
- **Les données d'immunogénicité** du vaccin Abrysvo disponibles à ce jour chez la femme enceinte, le nouveau-né et le nourrisson principalement issues des analyses intermédiaires aux États-Unis de l'étude de phase IIb SAVVY (406 femmes enceintes et 403 nourrissons) montrant :
 - une induction de taux d'anticorps neutralisants contre les VRS A et B plus élevés chez les femmes recevant une vaccination par un des candidats vaccin (RSVPreF) à différentes doses et formulations (dont celle de l'AMM) comparativement au groupe placebo à partir de 2 semaines après la vaccination et jusqu'à 6 mois après l'accouchement
 - des taux d'anticorps similaires après une vaccination à la dose de 120 µg (dose retenue pour la formulation de l'AMM) et 240 µg de RSVpreF
 - un transfert efficace d'anticorps neutralisants par voie transplacentaire de la mère au nourrisson dans des prélèvements effectués au niveau du cordon et chez le nourrisson
 - un taux d'anticorps neutralisants obtenu dans le sang du cordon similaire quelle que soit la date de vaccination de la mère entre 24 et 36 semaines de grossesse et une demi-vie des titres

d'anticorps neutralisants chez les nourrissons pour les VRS A et B combinés variant de 39 à 40 jours

- **Les données de tolérance** du vaccin Abrysvo évaluées chez plus de 4000 femmes enceintes et nourrissons montrant :
 - un bon profil de tolérance avec des réactions locales et les événements systémiques survenus après l'administration du vaccin RSVpreF de sévérité légère à modérée le plus généralement
 - des proportions de femmes enceintes présentant des événements indésirables graves (EIG) signalés après la vaccination jusqu'à 6 mois après l'accouchement similaires dans les groupes RSVpreF et placebo (16,2 % contre 15,2 %). Aucun EI ayant entraîné la mort du fœtus ou de la mère n'a été évalué comme étant lié à la vaccination de la mère.
 - une fréquence similaire des EI et les EIG chez les nourrissons participants rapportés à dans les groupes RSVpreF et placebo
 - des proportions de nourrissons participants présentant des EIG entre la naissance et l'âge de 24 mois similaires dans le groupe RSVpreF (17,5 %) et dans le groupe placebo (17,5 %). Dans les deux groupes, la plupart des EIG signalés à la date de clôture des données sont survenus entre la naissance et l'âge de 1 mois ($\leq 15,5$ %). Les anomalies congénitales rapportées comme EIG sont survenues à une fréquence similaire dans les groupes RSVpreF et placebo (5,0 % et 6,2 %).
 - la proportion de nourrisson de faible poids de naissance rapportée à une fréquence similaire dans les groupes RSVpreF et placebo (5,1 % contre 4,3 %).
 - une proportion non significativement plus élevée de naissances prématurées a été rapportée dans le groupe RSVpreF (5,7 % [IC95% : 4,9 ; 6,5]) par rapport au groupe placebo (4,7% [IC95% : 4,1 ; 5,5]), correspondant à 201 nourrissons prématurés dans le groupe RSVpreF et 169 dans le groupe placebo. Les proportions des nourrissons nés prématurés selon le délai entre la vaccination et la naissance a été calculé : lorsque le délai entre la vaccination et la naissance était le plus court (≤ 7 jours), la proportion de nouveau-nés prématurés était du même ordre de grandeur dans le groupe RSVpreF et dans le groupe placebo (5,5 % contre 7,7 % respectivement). La survenue de naissances prématurées n'a pas été considérée par l'investigateur principal de l'étude comme reliée à la vaccination et n'est pas considérée comme un effet indésirable du vaccin. A ce jour, les autorités européennes ont conclu à une absence de signal concernant un risque potentiel de naissances prématurées.

- **L'arrêt de l'essai clinique de phase 3 évaluant le vaccin Arexvy (vaccin protéique adjuvanté)**, développé par la firme GSK et administré aux femmes enceintes en vue de protéger les nouveau-nés et nourrissons contre le VRS, à la suite de la détection d'une différence significative de naissance prématurée ainsi que de décès chez les enfants nés de mères vaccinées avec le candidat vaccin par rapport au placebo : 238 naissances prématurées sur 3496 (6,8 %) ont été rapportées dans le bras vaccin et 86 sur 1739 (4,9 %) dans le bras placebo, représentant environ une naissance prématurée supplémentaire pour 54 mères vaccinées ;

- **Les principes généraux de vaccinologie suggérant que le risque d'interférence entre les vaccins inactivés ayant une teneur antigénique différente est probablement limité ;**

- **Les données d'immunogénicité d'une co-administration** avec d'autres vaccins, limitées à ce jour :
 - avec le vaccin dTCa : non-infériorité de la réponse en anticorps tétanos et diphtérie lorsque le vaccin dTCa est administré de façon concomitante au vaccin RSVpreF et non-infériorité de la

réponse anticorps anti-RSV A et anti-RSV B lorsque le vaccin RSVpreF est administré dans le même temps que le vaccin dTCa. Une augmentation du taux d'anticorps anticoagulants après la vaccination lorsque celle-ci est réalisée en même temps que celle par RSVpreF n'atteignant pas le critère prédéfini de non-infériorité.

- avec un vaccin antigrippal : aucune étude évaluant la sécurité et les réponses immunitaires des vaccins anti-VRS avec des vaccins antigrippaux recommandés chez la femme enceinte. Des données issues d'une étude menée chez les adultes de plus de 65 ans a montré des titres de neutralisation des VRS A et B numériquement plus faibles et des titres d'inhibition de l'hémagglutination des virus grippaux A et B numériquement plus faibles lors de l'administration concomitante d'Abrysvo et du vaccin inactivé de la grippe saisonnière avec adjuvant par rapport à l'administration séparée atteignant les critères de non-infériorité
- avec les vaccins contre la Covid-19 : aucune étude évaluant la sécurité et les réponses immunitaires des vaccins anti-VRS et anti-Covid-19 n'a été identifiée à ce jour.
- avec les vaccins administrés chez le nourrisson après la naissance : l'absence d'étude d'interférence de la vaccination maternelle per-partum sur la réponse immune de la primovaccination dTCaPHibHB, pneumocoque et MénCC chez le nourrisson.

– **L'absence de données de surveillance post commercialisation de ce vaccin ;**

Les données d'efficacité de Beyfortus et Synagis : L'efficacité des anticorps monoclonaux dans la réduction des hospitalisations liées au VRS a été estimée entre 45 % et 55 % pour le Synagis (palivizumab) et entre 62,1 % et 83,2 % [67,8 ; 92,0] pour Beyfortus (nirsévimab). Les données disponibles à ce jour ne permettent de comparaisons robustes avec le vaccin Abrysvo (populations incluses différentes, critère de jugement différents, etc.).

- **Les données d'efficacité en vie réelle du Beyfortus :** Plusieurs études évaluant l'impact et l'efficacité en vie réelle du Beyfortus ont été réalisées en France au cours de la période épidémique 2023 - 2024. Une étude multicentrique incluant 1035 enfants de moins de 12 mois a rapporté une efficacité en vie réelle du nirsévimab sur l'hospitalisation pour bronchiolite associée au VRS de 83,0 % (IC 95 %, 73,4-89,2). Deux autres études d'efficacité en vie réelle du Beyfortus sont en cours en France (étude de Santé publique France et étude EPINIR-BRON).

- **L'absence de données à ce jour concernant le risque d'émergence de mutations virales** lié à l'utilisation d'anticorps monoclonaux, susceptibles de diminuer la sensibilité du VRS au nirsévimab.

- **Les recommandations internationales** notamment les Etats-Unis et le Royaume-Uni qui ont détaillé leur stratégie vaccinale contre les VRS chez les femmes enceintes :

- les autorités de santé américaines recommandent l'utilisation du vaccin Abrysvo entre la 32e et 36e semaine de grossesse (versus entre la 24e et la 36e semaine d'aménorrhée dans l'AMM européenne). Pour justifier la restriction de la fenêtre de vaccination, le CDC a analysé les données disponibles pour les femmes vaccinées entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée dans l'essai Matisse et a pris en considération les éléments suivants : i) le déséquilibre toujours présent mais atténué dans les naissances prématurées ; ii) les naissances prématurées dans le groupe vacciné ayant lieu majoritairement à 36 semaines de d'aménorrhée (72%, 49/68) ; iii) l'inversion du déséquilibre des naissances prématurées aux États-Unis (le plus grand pays participant à l'essai) passant de 4,0% dans le groupe vaccin versus 4,4% dans le groupe placebo.

- au Royaume-Uni, le JCVI recommande un programme de vaccination annuel des femmes enceintes et estime qu'il pourrait être plus avantageux de décider de vacciner à partir de la 28^e semaine d'aménorrhée. Aucune préférence n'a été avancée envers une immunisation par Beyfortus ou par Abrysvo.
 - plusieurs autres pays ont annoncé travailler à l'élaboration d'une stratégie de vaccination contre les VRS (Irlande, Argentine).
- **Les données d'acceptabilité :**
- les enquêtes d'acceptabilité de la vaccination contre le VRS par les femmes enceintes et les professionnels de santé menées aussi bien en France qu'à l'étranger sont encourageantes. Une étude réalisée à Saint Etienne décrit une proportion de femmes enceintes favorables à une vaccination contre le VRS comparable à celle observée pour la vaccination contre la grippe, la Covid 19 et la coqueluche. Une bonne connaissance de la maladie, la confiance accordée au vaccin, et la promotion de la vaccination par les professionnels de santé prenant en charge les femmes enceintes sont également associées à une meilleure acceptabilité de la vaccination contre le VRS par les femmes enceintes.
 - l'absence de données d'acceptabilité relative entre immunisation par anticorps monoclonaux et vaccination pendant la grossesse ;
- **Les couvertures vaccinales (CV) des vaccins recommandés chez la femme enceinte :**
- la CV antigrippale des femmes enceintes entre 2019 et 2021 a été estimée à 21,1% ;
 - le taux de femmes enceintes n'ayant reçu aucun vaccin contre la Covid-19 avant ou pendant la grossesse était de 25,4 % début mars 2022 ;
 - les données concernant la CV des vaccins contre la coqueluche ne sont pas encore disponibles compte tenu de la récente recommandation de vaccination chez la femme enceinte (2022).
- **Les données médico-économiques** qui montrent que :
- la VM n'était pas cout-efficace en comparaison avec l'absence d'intervention.
 - la VM annuelle pendant la grossesse serait une stratégie coût-efficace par rapport à l'immunisation si le prix par dose de la vaccination pendant la grossesse était au moins 50 % inférieur au prix de l'AcM.
 - une meilleure efficience de la VM saisonnière par rapport à la VM annuelle.
 - la domination des programmes saisonniers d'immunisation des nourrissons par rapport à l'immunisation toute l'année.
 - la combinaison d'une stratégie de VM avec l'immunisation des nourrissons à haut risque, y compris ceux nés prématurément ou atteints de maladies chroniques, permettrait de réduire l'impact budgétaire sur le système de santé par rapport à un programme utilisant uniquement le Beyfortus.
- **Les différents scénarios envisageables concernant la période de vaccination** des femmes enceintes (vaccination annuelle pour couvrir les nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de la période épidémique, vaccination de juillet à décembre pour couvrir les nourrissons qui auront maximum 6 mois au cours de la période épidémique, vaccination en phase pré-épidémique et jusqu'à la fin de l'épidémie (soit de septembre à janvier) pour faciliter la communication et l'articulation avec la campagne d'immunisation)

- La **position des membres du groupe de travail** concernant la recommandation vaccinale contre les VRS chez les femmes enceintes

Au terme de son évaluation, la HAS recommande la vaccination des femmes enceintes contre le VRS afin de réduire le fardeau lié aux infections à VRS chez les nourrissons. Elle considère que le vaccin Abrysvo peut être utilisé dans le cadre de cette stratégie vaccinale. Toutefois, dans l'attente de données de pharmacovigilance supplémentaires et afin de limiter les conséquences compte tenu d'un potentiel surrisque de naissances prématurées (non significatif pour ce vaccin, mais ayant conduit à l'arrêt du développement d'un vaccin concurrent), et compte tenu du manque de données d'efficacité vaccinale pour les nouveau-nés prématurés, la HAS recommande, par précaution, que le vaccin soit administré uniquement entre la 32^{ème} et la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.

En outre, dans l'état actuel des connaissances, la HAS précise que la vaccination maternelle et l'immunisation par anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives et ne recommande pas l'administration systématique de ces deux médicaments. La HAS recommande que les deux stratégies de prévention des infections à VRS soient présentées et expliquées au(x) futur(s) parent(s) pendant la grossesse afin de permettre leur décision éclairée quant à la protection du nourrisson. Néanmoins, dans les cas où la vaccination n'a pas été réalisée chez la femme enceinte ou lorsqu'elle n'est probablement pas efficace (nouveau-nés prématurés <37 SA, intervalle entre la vaccination et la naissance de moins de 14 jours), la HAS préconise un rattrapage par immunisation par anticorps monoclonaux. En l'absence de données d'efficacité et d'immunogénicité chez les femmes immunodéprimées, la HAS recommande préférentiellement l'administration d'anticorps monoclonaux chez le nourrisson.

Compte tenu du caractère saisonnier du VRS ainsi que des données d'efficacité contre les formes sévères qui montrent une protection optimale pendant les trois premiers mois après l'accouchement, la HAS recommande que la vaccination soit réalisée chez les femmes enceintes de 32 à 36 semaines dès la phase pré-épidémique et jusqu'à la fin de la période épidémique (soit de septembre à janvier pour la métropole). Afin d'optimiser la mobilisation et l'acceptabilité des professionnels de santé et des parents, la HAS préconise une accessibilité des deux médicaments (vaccin et anticorps monoclonaux) dans les maternités.

La HAS précise que le vaccin Abrysvo peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe ou contre la Covid-19 et rappelle que, conformément à son AMM, un intervalle minimum de deux semaines est recommandé entre l'administration d'Abrysvo et l'administration du vaccin de rappel adulte diphtérie-tétanos-coqueluche-polio acellulaire (dTcaP).

En l'absence de donnée concernant la sécurité et l'efficacité d'une dose additionnelle de vaccin dans le cadre d'une grossesse consécutive, la HAS ne se prononce pas sur la pertinence d'une revaccination lors de grossesses ultérieures chez une femme enceinte déjà vaccinée au cours d'une grossesse antérieure. Dans l'attente de ces données, et compte tenu de la baisse des titres d'anticorps neutralisants contre le VRS chez la femme enceinte dans le temps, la HAS préconise de privilégier l'immunisation du nouveau-né en cas de nouvelle grossesse après une première vaccination.

La HAS rappelle l'importance des gestes barrières comme mesures de protection complémentaires de la vaccination maternelle et de l'immunisation passive du nourrisson par anticorps monoclonal contre le VRS.

La HAS insiste sur l'importance de la mise en place d'une pharmacovigilance renforcée (études de sécurité post-autorisation) notamment en vue de documenter le risque potentiel de naissances prématurées.

Cet avis pourra être revu au regard des résultats complets des essais en cours, des essais à venir, des données de pharmacovigilance et des données en vie réelle des autres pays.

Document provisoire

Table des annexes

Annexe 1.	Recherche documentaire	106
Annexe 2.	Caractéristiques des évaluations médicoéconomiques retenues	115
Annexe 3.	Compte rendu de la séance du groupe de travail	117

Document provisoire

Annexe 1. Recherche documentaire

Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise, française et espagnole.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- ➔ pour la littérature internationale : les bases de données Embase et Medline ;
- ➔ la Cochrane Library ;
- ➔ les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- ➔ les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.
- ➔ Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.
- ➔ Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 présente la recherche initiale faite dans les bases de données Embase et Medline. Une veille a ensuite été mise en place.

Des doublons peuvent être présents entre les différents thèmes.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline (Proquest) :

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
Immunogénicité, sécurité et efficacité du vaccin VRS chez la femme enceinte et l'enfant		
Tous types d'études	Pas de limite – 09/2023	120
Etape 1	(MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Infections") OR MJEMB.EXACT("respiratory syncytial virus infection")) AND (MESH.EXACT("Viral Vaccines") OR MJEMB.EXACT("virus vaccine") OR MJEMB.EXACT("vaccination") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Vaccination")) OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Vaccines") OR EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine") OR TI,AB(respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus NEAR/2 vaccin*) OR TI,AB(RSV NEAR/2 vaccin*)	
ET		
Etape 2	MJEMB.EXACT("pregnant woman") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("pregnancy") OR MESH.EXACT("Pregnant Women") OR	

MESH.EXACT.EXPLODE("Pregnancy") OR TI,AB(pregnant OR pregnancy OR maternal) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Infant, Newborn") OR MESH.EXACT("Infant") OR EMB.EXACT("baby") OR EMB.EXACT("hospitalized infant") OR EMB.EXACT("very premature birth") OR EMB.EXACT("extremely premature birth") OR EMB.EXACT.EXPLODE("prematurity") OR EMB.EXACT("high risk infant") OR EMB.EXACT("newborn") OR EMB.EXACT("infant") OR TI(newborn* OR infant* OR neonate* OR baby OR babies OR preterm)

ET

Etape 3 EMB.EXACT("vaccine immunogenicity") OR EMB.EXACT.EXPLODE("neutralizing antibody") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Antibodies, Neutralizing") OR MESH.EXACT("Immunogenicity, Vaccine") OR TI(immunogenicity OR immunogenic OR antigenicity OR reactogenicity) OR TI,AB(neutralizing NEAR/1 antibod*) OR TI(vaccine NEAR/1 response) OR TI(immune NEAR/1 response) OR (MESH.EXACT("Vaccine Efficacy") OR TI(efficacy OR effectiveness OR outcome) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("treatment outcome") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Treatment Outcome")) NOT TI(cost PRE/0 effectiveness)

OU

Etape 4 EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine -- drug toxicity") OR EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine -- adverse drug reaction") OR EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine -- side effect") OR EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine -- complication") OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Vaccines -- toxicity") OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Vaccines -- poisoning") OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Vaccines -- adverse effects") OR (TI(safety OR tolerance OR tolerated OR complications) OR TI,AB(vaccine* NEAR/2 safety) OR TI,AB(side PRE/0 effect* OR adverse PRE/0 effect* OR adverse PRE/0 event*)) AND TI,AB(respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus NEAR/2 vaccine* OR RSV NEAR/1 vaccin*)

ET Etape 2

Acceptabilité du vaccin VRS chez la femme enceinte

Tous types d'études	01/2012 – 11/2023	28
---------------------	----------------------	----

Etape 5 MJEMB.EXACT.EXPLODE("health personnel attitude") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Patient Acceptance of Health Care") OR MESH.EXACT("Health Knowledge, Attitudes, Practice") OR MESH.EXACT("Patient Satisfaction") OR MESH.EXACT("Patient Preference") OR MESH.EXACT("Practice Patterns, Physicians") OR MESH.EXACT("Practice Patterns, Nurses") OR EMB.EXACT("attitude to health") OR EMB.EXACT("patient preference") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("patient attitude") OR EMB.EXACT("vaccine hesitancy") OR MESH.EXACT("Vaccination Hesitancy") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Treatment Adherence and Compliance") OR TI,AB(attitude* OR preference* OR

acceptability OR acceptance OR willingness OR awareness) OR
TI,AB(vaccin* NEAR/2 hesitancy)

ET

Etape 6 MJEMB.EXACT("pregnant woman") OR
MJEMB.EXACT.EXPLODE("pregnancy") OR
MESH.EXACT("Pregnant Women") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Pregnancy") OR TI,AB(pregnant OR
pregnancy OR maternal OR mother OR mothers OR women)

Transmission placentaire des anticorps maternels contre le VRS

Tous types d'études 01/2012 – 30
06/2023

Etape 7 (MESH.EXACT("Immunity, Maternally-Acquired") OR
MESH.EXACT("Maternal-Fetal Exchange") OR
EMB.EXACT("passive immunization") OR
EMB.EXACT("placental transfer") OR TI,AB(maternally PRE/1
acquired PRE/1 immunity) OR TI,AB(transplacental NEAR/2
transfer OR placental NEAR/2 transfer) OR TI,AB(passive
PRE/1 immunization))

AND

(MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Infections") OR
MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus, Human") OR
EMB.EXACT("respiratory syncytial virus infection") OR
MJEMB.EXACT("Human respiratory syncytial virus A") OR
MJEMB.EXACT("Human respiratory syncytial virus") OR
TI,AB(respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus) OR TI,AB(RSV))

AND

(MESH.EXACT.EXPLODE("Antibodies") OR
MJEMB.EXACT.EXPLODE("antibody") OR TI(antibod*) OR
MESH.EXACT("Placenta") OR MJEMB.EXACT("placenta") OR
TI(placenta* OR transplacenta*))

VRS et anticorps monoclonaux chez les nouveaux-nés

Tous types d'études 01/2018 – 110
06/2023

Etape 8 (MJEMB.EXACT("respiratory syncytial virus infection -- therapy")
OR MJEMB.EXACT("respiratory syncytial virus infection -- drug
therapy") OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus
Infections -- drug therapy") OR MESH.EXACT("Respiratory
Syncytial Virus Infections -- therapy") OR
MJEMB.EXACT("Human respiratory syncytial virus -- drug
therapy") OR MJEMB.EXACT("Human respiratory syncytial virus
-- therapy"))

AND

(MJEMB.EXACT.EXPLODE("Antibodies, Monoclonal") OR
MJEMB.EXACT.EXPLODE("monoclonal antibody")) OR
(TI(respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus OR RSV) AND
TI(monoclonal PRE/0 antibod* OR palivizumab OR nirsevimab))

AND

(MJEMB.EXACT.EXPLODE("infant") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Infant") OR TI,AB(infant OR infants
OR preterm OR newborn* OR neonate*))

Tous types d'études

01/2018 –
01/2024

19

Etape 9 MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Infections") OR
MJEMB.EXACT("respiratory syncytial virus infection") OR
MESH.EXACT("Bronchiolitis, Viral") OR MJEMB.EXACT("viral
bronchiolitis") OR TI(bronchiolitis OR RSV NEAR/1 infection* OR
respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus NEAR/1 infection*)

ET

Etape 10 MJEMB.EXACT("child") OR MJEMB.EXACT("hospitalized child")
OR MESH.EXACT("Child") OR MESH.EXACT("Child,
Preschool") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Infant, Newborn")
OR MESH.EXACT("Infant") OR EMB.EXACT("baby") OR
EMB.EXACT("hospitalized infant") OR EMB.EXACT("high risk
infant") OR EMB.EXACT("newborn") OR EMB.EXACT("infant")
OR MJEMB.EXACT("toddler") OR TI,AB(child* OR newborn*
OR infant* OR neonate* OR baby OR babies OR toddler*)

ET

Etape 11 MESH.EXACT("Cost-Benefit Analysis") OR MESH.EXACT("Cost
Savings") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Economics") OR
MESH.EXACT("Cost Allocation") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Health Expenditures") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Health Care Costs") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Costs and Cost Analysis") OR
MESH.EXACT("Cost of Illness") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Cost Sharing") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Cost Control") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Hospital") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Fees and Charges") OR
MESH.EXACT("Economics, Nursing") OR
MESH.EXACT("Economics, Pharmaceutical") OR
MESH.EXACT("Social Security") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Insurance, Health") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Economics, Medical") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Budgets") OR
MESH.EXACT("Length of Stay") OR
MESH.EXACT.EXPLODE("Resource Allocation") OR
MESH.EXACT("Health Care Rationing") OR QU(economics) OR
EMB.EXACT("medicaid") OR EMB.EXACT("medical leave") OR
EMB.EXACT("reimbursement") OR EMB.EXACT("hospital
running cost") OR EMB.EXACT("workman compensation") OR
EMB.EXACT("comparable worth") OR EMB.EXACT("blue cross
blue shield") OR EMB.EXACT("educational status") OR
EMB.EXACT("hospital billing") OR EMB.EXACT("social
insurance") OR EMB.EXACT("drug cost") OR
EMB.EXACT("device economics") OR EMB.EXACT("hospital
purchasing") OR EMB.EXACT("cost of illness") OR
EMB.EXACT.EXPLODE("socioeconomics") OR
EMB.EXACT("utilization review") OR EMB.EXACT("investment")
OR EMB.EXACT("energy cost") OR EMB.EXACT("leasing") OR
EMB.EXACT("family leave") OR EMB.EXACT("contract") OR
EMB.EXACT("hospital charge") OR EMB.EXACT("dual eligibility
(health insurance)") OR EMB.EXACT.EXPLODE("health
insurance") OR EMB.EXACT("medical fee") OR

EMB.EXACT.EXPLODE("salary and fringe benefit") OR
 EMB.EXACT("hospitalization cost") OR EMB.EXACT("drug
 utilization") OR EMB.EXACT("capitation fee") OR
 EMB.EXACT("capital") OR EMB.EXACT.EXPLODE("health care
 cost") OR EMB.EXACT("behavioral economics") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("pharmacoeconomics") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("economic evaluation") OR
 EMB.EXACT("hospital finance") OR EMB.EXACT("profit") OR
 EMB.EXACT("funding") OR EMB.EXACT("sabbatical") OR
 EMB.EXACT("remuneration") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("cost") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("health economics") OR
 EMB.EXACT("resource allocation") OR EMB.EXACT("budget")
 OR EMB.EXACT("billing and claims") OR
 EMB.EXACT("medicare") OR EMB.EXACT("public health
 insurance") OR EMB.EXACT("health care financing") OR
 EMB.EXACT("money") OR EMB.EXACT("nursing cost") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("fee") OR EMB.EXACT("finance") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("hospital cost") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("financial management") OR
 EMB.EXACT("cost of living") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("health insurance eligibility") OR
 EMB.EXACT("tax") OR EMB.EXACT("drug approval") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("insurance") OR
 EMB.EXACT("prospective payment") OR EMB.EXACT("clinical
 pathway") OR EMB.EXACT("cost control") OR
 EMB.EXACT("economic recession") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("economics") OR
 EMB.EXACT("physician income") OR EMB.EXACT("health plan
 employer data and information set") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("economic development") OR
 EMB.EXACT("compensation") OR EMB.EXACT("cost benefit
 analysis") OR EMB.EXACT("private health insurance") OR
 EMB.EXACT("unemployment insurance") OR
 EMB.EXACT("research utilization group") OR EMB.EXACT("cost
 minimization analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("resource
 management") OR EMB.EXACT("gross national product") OR
 EMB.EXACT("national health insurance") OR EMB.EXACT("cost
 utility analysis") OR EMB.EXACT("external debt") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("accounting") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("financial deficit") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("health insurance") OR
 EMB.EXACT("lowest income group") OR EMB.EXACT("social
 security") OR EMB.EXACT("salary") OR EMB.EXACT("poverty")
 OR EMB.EXACT("sustainable development") OR
 EMB.EXACT("drug formulary") OR EMB.EXACT("cost
 effectiveness analysis") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("purchasing") OR
 EMB.EXACT("pension") OR EMB.EXACT("prospective pricing")
 OR EMB.EXACT.EXPLODE("income") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("economic aspect") OR
 EMB.EXACT("length of stay") OR EMB.EXACT("health care
 organization") OR TI,AB(resource PRE/0 allocation*) OR
 TI,AB(allocation NEAR resource*) OR TI,AB(resource PRE/0
 use) OR TI,AB(cost NEAR illness) OR TI,AB(value NEAR
 money) OR TI(budget*) OR TI(economic*) OR TI(cost*) OR
 TI(price*) OR TI(pricing) OR TI(pharmacoeconomic*) OR
 TI(pharmaco PRE/0 economic*) OR TI(fiscal) OR TI(funding) OR

TI(financial) OR TI(finance) OR TI(expenditure*) NOT
 (TI(energy) OR TI,AB(energy PRE/0 cost) OR TI(oxygen*) OR
 TI(metabolic PRE/0 cost) OR TI,AB(energy PRE/0 expenditure)
 OR TI,AB(oxygen PRE/0 expenditure))

ET

Etape 12 MESH.EXACT.EXPLODE("France") OR
 EMB.EXACT.EXPLODE("France") OR TI,AB(France OR french)

Vaccination des femmes enceintes : données médico-économiques

Tous types d'études	01/2018 – 01/2024	79
---------------------	----------------------	----

Etape 13 MJEMB.EXACT("pregnant woman") OR
 MJEMB.EXACT.EXPLODE("pregnancy") OR
 MESH.EXACT("Pregnant Women") OR
 MESH.EXACT.EXPLODE("Pregnancy") OR TI,AB(pregnant OR
 pregnancy OR maternal)

ET Etape 1 ET Etape 11

Nirsevimab chez les enfants : données médico-économiques

Tous types d'études	01/2018 – 01/2024	62
---------------------	----------------------	----

Etape 14 EMB.EXACT("nirsevimab") OR subst.exact("nirsevimab") OR
 SU.EXACT(nirsevimab) OR TI,AB(nirsevimab OR beyfortus)

ET Etape 10 ET Etape 11

Vaccin VRS et politiques de vaccination

Tous types d'études	01/2018 – 01/2023	39
---------------------	----------------------	----

Etape 15 MJEMB.EXACT("preventive health service") OR
 MESH.EXACT.EXPLODE("Immunization Programs") OR
 MESH.EXACT("Health Policy") OR EMB.EXACT("health care
 policy") OR TI(policy OR policies OR strategy OR strategies OR
 program OR programs) OR TI,AB(immunization NEAR/2
 program OR immunization NEAR/2 programs OR health*
 NEAR/1 polic*)

ET Etape 1

MESH/EMB : descripteur ; MJMESH/MJEMB : descripteur majoré ; *: troncature ; TI : titre ; AB : résumé;

Sites consultés

Dernière consultation: novembre 2023

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA

Agency for Care Effectiveness

Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ

Alberta Health - HTA provincial reviews

Alberta Medical Association

American Academy of Pediatrics
American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG
American College of Physicians – ACP
Australian government Department of Health and Aged Care
BMJ Best Practice
British Columbia guidelines
British Infection Association
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
Canadian Task Force on Preventive Health Care
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef
Centers for Disease Control and Prevention – CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Effective Practice – CEP
Centre for Reviews and Dissemination
Cleveland Clinic Innovations
CMA Infobase
Cochrane Library
Collège des économistes de la santé
Collège national des gynécologues et obstétriciens – CNGOF
Conseil Supérieur de la Santé (Belgique)
Comité sur l'immunisation du Québec
European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC
European Foundation for the Care of Newborn Infants
European Paediatric Association
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
European Society For Paediatric Infectious Diseases
Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare
Guidelines International Network – GIN
Haut Conseil de la santé publique – HCSP
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
Health council of the Netherlands
Health Economics Resource Centre - University of York
Health Technology Wales
IDEAS Economics and Finance Research - Base REPEC
Institut national de santé publique du Québec

Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé – IRDES
Infectious Diseases Society of America- IDSA
Institute for Clinical and Economic Review – ICER
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Institute of Obstetricians and Gynaecologists
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
International Pediatric Association
International Society for Infectious Diseases
Ireland National Immunisation Advisory Committee
McGill University Health Centre
Malaysian Health Technology Assessment Section
Medical Services Advisory Committee – MSAC
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Health and Medical Research Council – NHMRC
National Health Services Scotland
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
National Institutes of Health
National Perinatal Association
NHS Innovation Observatory
New Zealand Guidelines Group – NZGG
Office fédéral de la santé publique (Suisse)
Office of Health Economics
Ontario Immunization Advisory Committee
Paediatric Society of New Zealand
Public Health Agency of Canada
Réseau d'évaluation en économie de la santé
REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope
Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists – RANZCOG
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG
Royal College of Paediatrics and Child Health
Santé publique France – SPF
Scottish Health Technologies Group

Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Singapore Ministry of Health
Sociedad Española Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica
Sociedad Española de Microbiología
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
Société canadienne de pédiatrie
Société française de pédiatrie
Société suisse de gynécologie et d'obstétrique
Société Suisse d'Infectiologie
Society for Maternal-Fetal Medicine
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC
Tripdatabase
UK Department of Health
U.S. Preventive Services Task Force
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
Veterans Affairs Evidence-based Synthesis Program
Washington Health Care Authority
World Association of Perinatal Medicine
World Health Organization – WHO

Veille

En complément, une veille a été mis en place dans Embase et Medline, sur la base des équations du tableau 1 et sur les sites indiqués ci-dessus.

Annexe 2. Caractéristiques des évaluations médicoéconomiques retenues

Références	Pays	Type d'étude	Modèle	HT (Tx Act.)	Perspective	Sources de données	Financement
Kramer et al. (2018)	France (Hospices Civils de Lyon)	ACM	Micro-costing	3 ans	Système de santé	PMSI	NP
Demont et al. (2021)	France	ACM		8 ans	Système de santé	PMSI	Sanofi Pasteur et AstraZeneca
Nourbakhsh et al. 2021	Canada (Nunavut, Québec)	ACE	Discret	1 an	Système de santé	Locales Littérature Essai clinique PREPARE	IRSC et ASPC Les auteurs précisent que les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans l'étude.
Li et al. 2022	Norvège	ACE	Statique	5 ans (4%)	Système de santé	Registres nationaux norvégiens Littérature Essais cliniques de phase 3 (MELODY)	RESCEU (IHI) Les auteurs précisent que les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conduite de l'étude.
Li et al.2023	Pays Européens	ACE	Statique Dynamique	1 an et 10 ans (3%)	Système de santé Sociétale	Essais cliniques Littérature	IHI
Dervaux et al.2023	France (CHU de Lille)	ACM	Micro-costing	5 ans	Système de santé	Locales (protocole STROBE)	IHI

Roy et al. (2023)	France (Hospices Civils de Lyon)	ACM		4 ans	Système de santé	PMSI	Non
Shoukat et al. (2023)	Canada (Ontario)	ACE	Discret	10 ans (1,5%)	Système de santé Sociétale	Locales Littérature	FCI, GSK, Janssen, Sanofi, Immunovaccine, Inventprise, Merck, Pfizer, VIDO, VBI et Entos pharmaceuticals
Getaneh et al. 2023		ACE	Statique	5 ans (les taux d'actualisation varient selon le pays ; de 3 % à 4 % pour les coûts, de 1,5 % à 3,5 % pour les résultats)	Système de santé Sociétale (partielle et complète)	Registres nationaux Littérature Essais cliniques de phase 3 (MELODY)	RESCEU (IHI) Les auteurs précisent que les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conduite de l'étude.
Hodgson et al.,2023	Angleterre et pays de Galles	ACE	Bayésien	10 ans (3,5%)	Système de santé	Locales Essais cliniques	NIHR

ACE : analyse coût-efficacité ; ACM : analyse coût de la maladie ; ASPC : agence de la santé publique du Canada ; FCI : fondation canadienne pour l'innovation ; HT : horizon temporel ; IHI : initiative health innovative ; IRSC : instituts de recherche en santé du Canada ; NIHR : national institute for health research ; NP : non précisé ; PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information ; RESCEU : respiratory syncytial virus consortium in Europe ; STROBE : strengthening the reporting of observational studies in epidemiology ; T Act. : taux d'actualisation ; VBI : Variation Biotechnologies Inc ; VIDO : vaccine and infectious disease organisation.

Annexe 3. Compte rendu de la séance du groupe de travail

RECOMMANDATION VACCINALE CONTRE LE VRS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Réunion du groupe de travail du 29 janvier 2024 - Compte-rendu de la séance

Participants

Extérieurs

Présents sur site

Marie LACHATRE (médecin infectiologue, hôpital Necker/APHP et hôpital Cochin/APHP, Paris)

Soraya MATCZAK (médecin pédiatre libéral, Paris)

Yohan SOREZE (médecin pédiatre, hôpital Trousseau)

Virginie VANNESTE (sage-femme, hôpital de Lisieux)

Présent à distance

Daniel FLORET (Professeur émérite de Pédiatrie, Université Claude Bernard Lyon1)

Laurent MANDELBROT (médecin gynécologue, hôpital Louis Mourier)

Institutionnels

Samuel CROMMELYNCK (évaluateur, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments)

Équipe HAS

Présents sur site

Martine CARON (Assistante, SESPEV, HAS)

Diane LASTENNET (cheffe de projet, SESPEV, HAS)

Aurore MICHELET (interne en médecine, SESPEV, HAS)

Clément PIEL (adjoint à la cheffe de service, SESPEV, HAS)

Ahcène ZEHNATI (chef de projet, SESPEV, HAS)

Présent à distance

Patricia MINAYA FLORES (cheffe de service, SESPEV, HAS)

Elisabeth ROUVEIX (chargée de projet, HAS)

Excusés

Sophie VAUX (épidémiologiste, Santé publique France)

Objet de la réunion

Recueillir l'avis du GT sur les propositions de la HAS concernant la stratégie vaccinale contre le VRS chez la femme enceinte en vue de protéger le nourrisson.

Déroulé de la réunion

Patricia Minaya-Flores a débuté la réunion par la présentation de la HAS et le rôle des experts. L'équipe projet a ensuite présenté les résultats de l'évaluation et le projet de recommandation.

Les discussions ont porté sur les points suivants :

– Concernant l'épidémiologie du VRS :

- risque de sous-estimation du fardeau dû à l'absence de données concernant :
 - prises en charges à domicile (dont les hospitalisations à domicile) liées au VRS,
 - les transferts et transports de patients liés à la saturation des hôpitaux en période épidémique,
 - les réhospitalisations dans les jours ou semaines secondaires aux séquelles d'une hospitalisation liée au VRS
 - les déprogrammations d'hospitalisations et d'interventions chirurgicales liés à la saturation des hôpitaux en période épidémique,
 - les couts liés à l'arrêt du travail des parents.
- Nécessité de disposer de chiffres absolus sur les décès, les hospitalisations conventionnelles et en réanimation

– Concernant l'efficacité du vaccin Abrysvo :

- Absence de donnée d'efficacité clinique chez les prématurés de moins de 37 semaines ;
- Absence de donnée sur la durée de protection du nourrisson ;
- Absence de donnée d'efficacité clinique concernant l'intervalle minimum entre l'administration du vaccin chez la mère et la naissance du nourrisson permettant une protection ;
- Efficacité clinique non démontrée dans la tranche d'âge 24-28 semaines d'aménorrhée ;
- Efficacité clinique selon l'allaitement exclusif ou non : analyses à titre exploratoires, avec possibles facteurs de confusions qui ne permettent pas d'interpréter ces analyses en sous-groupes

– Concernant la tolérance du vaccin Abrysvo :

Le potentiel risque de naissances prématurées lié aux vaccins Abrysvo et Arexvy a été discuté :

- L'ANSM a précisé que bien que proches, les vaccins Arexvy (GSK) et Abrysvo (Pfizer) étaient différents sur le plan de leur composition et de leur fabrication. Dans l'essai clinique évaluant le vaccin Abrysvo, peu de femmes à pays de faibles revenus ont été incluses, ce qui pourrait expliquer l'absence de déséquilibre en termes de naissances prématurées dans les deux bras. Dans l'essai évaluant le vaccin Arexvy, les données d'incidence des naissances prématurées se rapprochent des données d'incidence en population générale. A ce jour, aucune explication n'a été retenue pour établir un lien entre le vaccin et ces effets, le signal n'est pas confirmé à ce jour. Dans l'essai évaluant le vaccin Abrysvo, il n'y a pas à ce jour de signal concernant un risque potentiel de naissances prématurées malgré une augmentation non significative des cas dans le bras vacciné. L'ANSM a mis en place une surveillance renforcée de pharmacovigilance. L'EMA a demandé la mise en place d'études post-autorisation.
- Les membres du GT ont précisé que l'absence d'identification d'un signal de naissances prématurées liées au vaccin devait être formulée dans la recommandation afin de ne pas alerter

inutilement les professionnels de santé et les patientes. Ils ont souligné l'importance de recommander la mise en place des études en vie réelle afin de réévaluer ce potentiel risque en complément des données de pharmacovigilance.

– **Concernant les données d'immunogénicité :**

- Données d'immunogénicité en faveur d'une non-restriction de la fenêtre d'administration pouvant avoir un impact sur la durée de protection et la couverture vaccinale.

– **Concernant la co-administration du vaccin Abrysvo avec les vaccins contre la grippe, la Covid-19 et la coqueluche :**

- Principes généraux de vaccinologie suggérant que le risque d'interférence entre des vaccins inactivés est probablement limité
- Autorisation d'une co-administration avec le vaccin anti-grippal dans l'AMM sur la base de données chez les adultes de plus de 60 ans avec un vaccin adjuvanté qui n'est pas utilisé chez la femme enceinte
- Selon l'AMM, nécessité de laisser un intervalle de deux semaines avec le vaccin coqueluche bien qu'il serait possible de recommander une co-administration avec ce vaccin, l'impact clinique de la diminution observée de la réponse immune sur la valence coquelucheuse étant inconnu (AMM).

– **Concernant les données d'acceptabilité :**

- Importance de nuancer les résultats des enquêtes et de les confronter avec les données de couverture vaccinale des femmes enceintes ;
- Manque de données d'acceptabilité comparant le vaccin Abrysvo versus Beyfortus
- Nécessité de recommander la mise en place d'un accompagnement des vaccinations chez la femme enceinte avec des supports d'information destinés aux futurs parents et aux professionnels de santé
- Préoccupations sur la possible réticence des femmes et des vaccinataires vis-à-vis de la multiplicité des vaccins qui leur sont proposés pendant la grossesse (Covid-19, grippe, coqueluche, et VRS, le cas échéant)
- Au total : données encore parcellaires et évolution possible de l'acceptabilité à mesure que des données d'efficacité comparatives vaccination vs. anticorps monoclonaux seront disponibles.

– **Concernant les données médico-économique :** pas de commentaires

Avis des membres du groupe de travail concernant la recommandation vaccinale contre les VRS chez les femmes enceintes

A l'unanimité, les membres du GT étaient en faveur d'intégrer le vaccin Abrysvo dans la stratégie de prévention contre les infections à VRS.

- **Concernant la période d'administration du vaccin :** A l'unanimité, les membres du GT ont préconisé que la période d'administration du vaccin chez la femme enceinte soit restreinte entre la 32^{ème} et la 36^{ème} semaine d'aménorrhée en précisant que cette restriction pourrait être revue en fonction des données de vie réelle.

- **Concernant l’articulation des deux stratégies de prévention (anticorps monoclonaux/ vaccination de la femme enceinte) :** le groupe de travail précise que la vaccination et les anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives et ne recommande pas l’administration conjointe de ces deux médicaments. Néanmoins, dans les cas où la vaccination n’est probablement pas efficace (nouveau-nés prématurés <37SA, intervalle entre la vaccination et la naissance insuffisant), le groupe de travail préconise un rattrapage par Beyfortus. En l’absence de données d’efficacité et d’immunogénicité chez les femmes immunodéprimées, le groupe de travail recommande préférentiellement l’administration d’anticorps monoclonaux chez le nourrisson.

- **Concernant le caractère saisonnier de la vaccination :**
 - A l’unanimité, le groupe de travail préconise une administration saisonnière du vaccin avec une date de début de campagne qui permettrait de protéger les nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois dès le début de l’épidémie.
 - Période de l’épidémie : mi-octobre – fin janvier
 - Période de naissances des nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de la période de l’épidémie : mi-avril – mi-janvier (soit 6 mois avant mi-octobre et 14 jours avant fin janvier) ;
 - Période de vaccination entre la 32e et la 36e semaine d’aménorrhée : début-février – début janvier (soit 10 semaines avant la naissance si on considère le délai maximal entre la vaccination dès qu’elle est possible et la naissance la plus tardive pour le début de la période (42 – 32), et le délai minimal de 14 jours pour la fin de période).

La période de vaccination s’étendrait de début février à début janvier. Compte tenu de cette période de 11 mois, le groupe de travail préconise une administration annuelle du vaccin Abrysvo.

 - Compte tenu de l’absence de données précises et portant sur plusieurs saisons sur la saisonnalité du VRS dans les DROM, le groupe de travail se positionne à l’unanimité sur une vaccination annuelle des femmes enceintes.

- **Concernant la revaccination en cas de grossesses successives :** En l’absence de données, le groupe de travail préconise à l’unanimité de ne pas se prononcer à ce jour sur la possibilité de revacciner les femmes enceintes en cas de grossesses successives.

- **Concernant les co-administrations avec d’autres vaccins :** Le groupe de travail préconise à l’unanimité que le vaccin Abrysvo puisse être administré avec les vaccins contre la grippe et contre la Covid-19. Concernant le vaccin contre la coqueluche, le groupe de travail préconise de se conformer à l’AMM et de respecter un délai de 15 jours d’intervalle entre l’administration des deux vaccins.

- **Concernant les mesures complémentaires :** le groupe de travail souligne l’importance de rappeler les recommandations actuelles concernant les gestes barrières comme mesures de protection car complémentaires de la vaccination et de l’immunisation.

- **Concernant l'acceptabilité** : Le groupe de travail souligne l'importance de recommander la mise en place d'un accompagnement à la vaccination chez les futurs parents et les professionnels de santé avec des supports d'information.

- **Concernant les données manquantes** : le groupe de travail a souligné la nécessité de disposer de données complémentaires suite la mise en place de la vaccination contre le VRS en ciblant en priorité les données suivantes :
 - données d'efficacité comparative entre Beyfortus et Abrysvo ;
 - données sur la revaccination lors d'une grossesse ultérieure ;
 - données d'efficacité clinique et d'immunogénicité sur la durée de protection après la naissance ;
 - données d'efficacité en cas de co-administration ;

Document provisoire

Références bibliographiques

1. Hartmann K, Liese JG, Kemmling D, Prifert C, Weibrich B, Thilakarathne P, et al. Clinical Burden of Respiratory Syncytial Virus in Hospitalized Children Aged ≥ 5 Years (INSPIRE Study). *J Infect Dis* 2022;226(3):386-95. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiac137>
2. Haute Autorité de Santé. Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aigüe chez le nourrisson de moins de 12 mois. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118113/fr/prise-en-charge-du-1er-episode-de-bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-de-moins-de-12-mois
3. Santé Publique France. Bronchiolite : la maladie La bronchiolite, une maladie des moins de 2 ans [En ligne] 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/la-maladie/#tabs>
4. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016;374(1):62-72. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1413456>
5. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368(19):1791-9. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1211917>
6. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health* 2022;58(10):1741-6. <https://dx.doi.org/10.1111/jpc.16197>
7. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *American journal of diseases of children* (1960) 1986;140(6):543-6. <https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140200053026>
8. 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* 2022;399(10340):2047-64. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00478-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00478-0)
9. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen ZA, Zar HJ, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health* 2015;5(2):020416. <https://dx.doi.org/10.7189/jogh.05.020416>
10. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med* 2023;11(4):341-53. [https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00414-3](https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00414-3)
11. Reeves RM, van Wijhe M, Tong S, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospital Admissions in Children Younger Than 5 Years in 7 European Countries Using Routinely Collected Datasets. *J Infect Dis* 2020;222(Suppl 7):S599-S605. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa360>
12. Del Riccio M, Spreeuwenberg P, Osei-Yeboah R, Johannesen CK, Fernandez LV, Teirlinck AC, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus in the European Union: estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years. *J Infect Dis* 2023;228(11):1528-38. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiad188>
13. Broberg EK, Waris M, Johansen K, Snacken R, Penttinen P. Seasonality and geographical spread of respiratory syncytial virus epidemics in 15 European countries, 2010 to 2016. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2018;23(5). <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2018.23.5.17-00284>

14. 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* 2021;21(1):730.
<https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06399-8>
15. Vaux S, Viriot D, Forgeot C, Pontais I, Savitch Y, Barondeau-Leuret A, et al. Bronchiolitis epidemics in France during the SARS-CoV-2 pandemic: The 2020-2021 and 2021-2022 seasons. *Infect Dis Now* 2022;52(6):374-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2022.06.003>
16. Santé Publique France. Bronchiolite : bilan de la surveillance hivernale 2022-2023 [19-07-2023] [En ligne] 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/bronchiolite-bilan-de-la-surveillance-hivernale-2022-2023>
17. Santé publique France. Bilan de l'activité bronchiolite par classe d'âge. Description des données chez les moins de 1 an Données du réseau Oscour - Données du 30 janvier 2024. Sain-Maurice: SPF; 2024.
https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-respiratoires-aigues/annexe_bronchio_france_1-12_mois_20240131
18. Santé publique France. Bulletin Infections respiratoires aiguës. Semaine 04 (22 au 28 janvier 2024) [31 janvier 2024]. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19--bulletin-du-31-janvier-2024>
19. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev* 2017;30(1):277-319.
<https://dx.doi.org/10.1128/cmr.00010-16>
20. European Medicines Agency. Synagis. Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2023.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf
21. Direction générale de la santé. DGS-Urgent : prévention médicamenteuse des bronchiolites à VRS à partir de septembre. DGS-urgent n°2023_14 [24/08/2023] [En ligne] 2023.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2023-14_-_traitement_preventif_vrs.pdf
22. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023 London: Department of Health and Social care; 2023.
<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>
23. Royal College of physicians of Ireland, National Immunisation Advisory Committee. Recommendations for passive immunisation and vaccination against respiratory syncytial virus in infants, children and older adults. Dublin: RCPI; 2023.
https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2023-12/2023.10.12_NIAC_evidence_synthesis_and_recommendations_re_R.pdf
24. Public Health Agency of Canada. Respiratory syncytial virus (RSV): Canadian Immunization Guide For health professionals. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2023.
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/respiratory-syncytial-virus.html>
25. Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn), Ministerio de Salud Argentina. Reunión de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) 9 de noviembre de 2023. Buenos Aires: Ministerio de Salud Argentina; 2023.
<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/acta-conain-9-noviembre-2023.pdf>
26. Santé publique France. Couverture vaccinale contre la grippe des femmes enceintes, propositions de vaccination et étude

des déterminants, France métropolitaine, 2019-2021. BEH 2023;17:338-46.

https://dx.doi.org/http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/17/2023_17_3.html

27. Santé publique France, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Cinelli H, Lelong N, Le Ray C, Demiguel V, et al. Enquête nationale Périnatale. Rapport 2021. Les naissances, le suivi à deux mois et les établissements. Situation et évolution depuis 2016. Paris: INSERM; 2022.

<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/enquete-nationale-perinatale.-rapport-2021.-les-naissances-le-suivi-a-deux-mois-et-les-etablissements>

28. Descamps A, Launay O, Bonnet C, Blondel B. Seasonal influenza vaccine uptake and vaccine refusal among pregnant women in France: results from a national survey. Hum Vaccin Immunother 2020;16(5):1093-100.

<https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2019.1688035>

29. Vaux S, Van Cauteren D, Guthmann JP, Le Strat Y, Vaillant V, de Valk H, et al. Influenza vaccination coverage against seasonal and pandemic influenza and their determinants in France: a cross-sectional survey. BMC Public Health 2011;11:30.

<https://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-11-30>

30. Corbeau M, Mulliez A, Chenaf C, Eschalié B, Lesens O, Vorilhon P. Trends of influenza vaccination coverage in pregnant women: a ten-year analysis from a French healthcare database. Sci Rep 2022;12(1):7153.

<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-11308-3>

31. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Direction générale de la santé, Santé publique France. Enquête nationale périnatale 2016. Les naissances et les établissements, situation et évolution depuis 2010. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2017.

<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/rapports/enquete-nationale-perinatale-2016-les-naissances-et-les-etablissements>

32. GIS EPI-PHAR, Caisse nationale de l'Assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de

santé, Weill A, Bertrand M, Drouin J, et al. Évolution de la couverture vaccinale contre la Covid-19 parmi les femmes enceintes en France : données au 1er mars 2022 ; 2022.

https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2022-04_evolution-couverture-vaccinale-covid-femmes-enceintes_assurance-maladie.pdf

33. Schmoele-Thoma B, Zareba AM, Jiang Q, Maddur MS, Danaf R, Mann A, et al. Vaccine Efficacy in Adults in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. N Engl J Med 2022;386(25):2377-86.

<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116154>

34. McDonald JU, Rigsby P, Dougall T, Engelhardt OG. Establishment of the first WHO International Standard for antiserum to Respiratory Syncytial Virus: Report of an international collaborative study. Vaccine 2018;36(50):7641-9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.087>

35. McDonald JU, Rigsby P, Atkinson E, Engelhardt OG. Expansion of the 1st WHO international standard for antiserum to respiratory syncytial virus to include neutralisation titres against RSV subtype B: An international collaborative study. Vaccine 2020;38(4):800-7.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.095>

36. 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 2022;386(17):1615-26.

<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2106062>

37. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Supplementary Appendix. Supplement to: Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. . N Engl J Med 2022;386(17):1615-26.

38. Pfizer. Safety and efficacy of bivalent rsv prefusion f vaccine in vaccinated mothers and their infants [En ligne] 2023.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/RSV-Pediatric-06-Munjal-508.pdf>

39. Forbes ML, Kumar VR, Yogeve R, Wu X, Robbie GJ, Ambrose CS. Serum palivizumab level is associated with decreased severity of respiratory syncytial virus disease in high-risk infants. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(10):2789-94.
<https://dx.doi.org/10.4161/hv.29635>
40. 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* 2023.
<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad707>
41. Peterson JT, Zareba AM, Fitz-Patrick D, Essink BJ, Scott DA, Swanson KA, et al. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine When Coadministered With a Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine. *J Infect Dis* 2022;225(12):2077-86.
<https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab505>
42. Raghuveer TS, Zackula R. Nirsevimab for Prevention of RSV Hospitalizations in Infants. *N Engl J Med* 2024;390(12):1152.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2400983>
43. Gagneux-Brunon A, Guyot E, Detoc M, Botelho-Nevers E, Raia-Barjat T. Midwives' attitudes toward participation of pregnant individuals in a preventive vaccine hypothetical clinical trial. *Vaccine* 2022;40(37):5459-63.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.049>
44. Cubizolles C, Barjat T, Chauleur C, Bruel S, Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A. Evaluation of intentions to get vaccinated against influenza, COVID 19, pertussis and to get a future vaccine against respiratory syncytial virus in pregnant women. *Vaccine* 2023;41(49):7342-7.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.10.067>
45. Kramer R, Duclos A, Lina B, Casalegno J-S. Cost and burden of RSV related hospitalisation from 2012 to 2017 in the first year of life in Lyon, France. *Vaccine* 2018;36(45):6591-3.
<https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.029>
46. Roy Á, Polazzi S, Ploin D, Gillet Y, Javouhey E, Lina B, et al. The increasing age of respiratory syncytial virus-related hospitalisation during COVID-19 pandemic in Lyon was associated with reduced hospitalisation costs. *Vaccine* 2023;41(25):3796-800.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.05.021>
47. Dervaux B, Van Berleere M, Lenne X, Wyckaert M, Dubos F. Impact of RSV test positivity, patient characteristics, and treatment characteristics on the cost of hospitalization for acute bronchiolitis in a French university medical center (2010-2015). *Frontiers in pediatrics* 2023;11:1126229.
<https://dx.doi.org/10.3389/fped.2023.1126229>
48. Nourbakhsh S, Shoukat A, Zhang K, Poliquin G, Halperin D, Sheffield H, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of RSV infant and maternal immunization programs: A case study of Nunavik, Canada. *EClinicalMedicine* 2021;41:101141.
<https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.eclim.2021.101141>
49. Li X, Bilcke J, Fernández LV, Bont L, Willem L, Wisløff T, et al. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention Strategies: Maternal Vaccine Versus Seasonal or Year-Round Monoclonal Antibody Program in Norwegian Children. *J Infect Dis* 2022;226:S95-S101.
<https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiac064>
50. Getaneh AM, Li X, Mao Z, Johannesen CK, Barbieri E, van Summeren J, et al. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. *Vaccine* 2023;41(9):1623-31.
<https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.058>
51. Li X, Hodgson D, Flaig J, Kieffer A, Herring WL, Beyhaghi H, et al. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus preventive interventions in children: A model comparison study. *Value Health* 2023;26(4):508-18.
<https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2022.11.014>
52. Hodgson D, Wilkins N, van Leeuwen E, Watson CH, Crofts J, Flasche S, et al. Protecting infants against RSV disease: an

impact and cost-effectiveness comparison of long-acting monoclonal antibodies and maternal vaccination. The Lancet Regional Health - Europe 2024:100829.

<https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100829>

53. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. Cost-

effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. Lancet Regional Health - Americas 2023;28.

<https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2023.100629>

Document provisoire

Document provisoire

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Conseil National Professionnel de Maïeutique
Conseil National Professionnel de Gynécologie-Obstétrique
et Gynécologie médicale

Groupe de travail

Marie LACHATRE (médecin infectiologue, hôpital Necker/APHP et hôpital Cochin/APHP, Paris)

Soraya MATCZAK (médecin pédiatre libéral, Paris)

Yohan SOREZE (médecin pédiatre, hôpital Trousseau)

Virginie VANNESTE (sage-femme, hôpital de Lisieux)

Daniel FLORET (Professeur émérite de Pédiatrie, Université Claude Bernard Lyon1)

Laurent MANDELBROT (médecin gynécologue, hôpital Louis Mourier)

Institutionnels

Samuel CROMMELYNCK (évaluateur, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments)

Sophie VAUX (épidémiologiste, Santé publique France)

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AcM	Anticorps monoclonaux
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTV	Commission technique des vaccinations
CV	Couverture vaccinale
DGS	Direction générale de la santé
DTCa	Vaccin combiné Diphtérie / Tétanos / Coqueluche
dTca	Vaccin combiné Diphtérie / Tétanos / Coqueluche à dose réduite
DTCaP	Vaccin combiné Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite et Coqueluche
dTcaP	Vaccin combiné Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite et Coqueluche avec des doses réduites
EI	Evènements indésirables
EIG	Evènements indésirables graves
EMA	European medicine agency
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de santé
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
VM	Vaccination maternelle
VRS	Virus respiratoire syncytial

Document provisoire

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

