



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

30 MAY 2025, 100th YEAR / 30 MAI 2025, 100^e ANNÉE

No 22, 2025, 100, 193–218

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 193 WHO position paper on immunization to protect infants against respiratory syncytial virus disease, May 2025

Sommaire

- 193 Note de synthèse : position de l'OMS sur la vaccination pour protéger les nourrissons contre l'infection à virus respiratoire syncytial, mai 2025

WHO position paper on immunization to protect infants against respiratory syncytial virus disease, May 2025

Introduction

In accordance with its mandate to provide normative guidance to Member States on health policy matters, WHO regularly updates and issues a series of position papers¹ on vaccines, combinations of vaccines and other immunization products against diseases that have an international impact on public health. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale vaccination programmes.

The position papers are intended for use by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to vaccine advisory groups, international funding agencies, health professionals, researchers, the scientific media, vaccine and biologicals manufacturers, and the general public.

Recommendations on the use of maternal respiratory syncytial virus (RSV) vaccines and long-acting RSV monoclonal antibodies (mAbs) to prevent severe RSV disease in infants were issued by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization² in September 2024 and endorsed by WHO thereafter. Evidence presented at that meeting, as well as SAGE's conflict-of-interest assessment, can be accessed online.³ Separate policy recommendations on RSV vaccination for older adults will be issued at a future

Note de synthèse: position de l'OMS sur la vaccination pour protéger les nourrissons contre l'infection à virus respiratoire syncytial, mai 2025

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle fournit aux États Membres des orientations normatives en matière de politique sanitaire, l'OMS met régulièrement à jour et publie une série de notes de synthèse¹ sur les vaccins, les associations vaccinales et d'autres produits vaccinaux contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes de synthèse portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle.

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent aux responsables nationaux de la santé publique et aux administratrices et administrateurs des programmes de vaccination. Elles peuvent également intéresser les groupes consultatifs sur les vaccins, les organismes de financement internationaux, les professionnelles et professionnels de santé, les chercheuses et chercheurs, les médias scientifiques, les fabricants de vaccins et de produits biologiques et le grand public.

Des recommandations concernant l'utilisation de vaccins maternels contre le virus respiratoire syncytial (VRS) et d'anticorps monoclonaux (Acm) à longue durée d'action dirigés contre le VRS pour prévenir les formes graves d'infection à VRS chez les nourrissons ont été formulées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS² en septembre 2024, puis approuvées par l'Organisation. Les éléments d'appréciation présentés lors de cette réunion, ainsi que l'évaluation des conflits d'intérêts du SAGE, sont consultables en ligne.³ D'autres recom-

¹ See www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers

² See No. 49, 2024, pp. 719–740.

³ See https://www.who.int/news-room/events/detail/2024/09/23/default-calendar/sage_meeting_september_2024

¹ Voir www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers

² Voir N° 49, 2024, pp. 719–740.

³ Voir https://www.who.int/news-room/events/detail/2024/09/23/default-calendar/sage_meeting_september_2024

SAGE meeting. RSV vaccines for administration to infants older than 6 months and to toddlers are not yet licensed and are not discussed in this paper.

Following the meeting, the vaccine position paper was developed by the WHO SAGE secretariat with input from WHO staff at headquarters and regional offices. The position paper was reviewed by a large group of external subject-matter experts and end-users before finalization. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and the Evidence-to-Decision tables are published alongside the position paper. The methods followed by SAGE⁴ and the processes⁵ for preparation of vaccine position papers are described on the WHO website.

Background

Epidemiology

RSV is the leading cause of lower respiratory tract infection (LRTI) in young children globally, contributing substantially to LRTI-associated mortality. It affects children of all income levels. In the United States of America, RSV was the most common pathogen among children (detected in 37% of cases) in a multi-hospital study of hospitalized community-acquired pneumonia.⁶ Similarly, in a large multicentre study of severe and very severe pneumonia in 7 low- and middle-income countries (LMICs) in Africa and Asia, RSV was the leading etiology at all sites, accounting for 31% of cases overall.⁷ A recent global burden analysis estimated 101 400 RSV-attributable deaths in children aged <5 years in 2019, representing 2.0% of all global childhood deaths and 3.6% of all deaths in children aged 28 days to 6 months. Overall, 46% of all RSV deaths occurred in children aged 0–5 months, with 97% in LMICs.⁸ Most (>80%) of RSV deaths in LMICs occur in the community before the infant has access to medical care. Additionally, an estimated 3.6 million RSV-LRTI hospitalizations and 33 million RSV-LRTI episodes occur annually in young children.⁸ RSV also places a significant burden on health-care systems globally. In LMICs, RSV accounts for 8–15% of all-cause hospital admissions annually, with one study from South Africa showing that 22% of

mandations sur la vaccination contre le VRS chez les personnes âgées seront publiées à l'issue d'une prochaine réunion du SAGE. Les vaccins contre le VRS destinés à l'administration aux nourrissons de plus de 6 mois et aux enfants en bas âge ne sont pas encore homologués et ne sont pas abordés dans la présente note.

À l'issue de la réunion, le secrétariat du SAGE a élaboré la présente note de synthèse, avec la contribution de membres du personnel de l'OMS travaillant au Siège et dans les bureaux régionaux. Avant sa finalisation, elle a été revue par un large groupe de spécialistes externes et d'utilisatrices et utilisateurs finaux. Les résultats de l'approche GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) et les tableaux des données à l'appui des recommandations (Evidence-to-Decision) sont publiés en même temps que la note de synthèse. Les méthodes appliquées par le SAGE⁴ et la procédure⁵ suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins sont décrites sur le site Web de l'OMS.

Contexte

Épidémiologie

Le VRS est la principale cause des infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) chez les jeunes enfants dans le monde et contribue fortement à la mortalité associée. Il affecte tous les enfants, quel que soit le niveau de revenu du foyer. Aux États-Unis d'Amérique, une étude sur la pneumonie acquise dans la communauté menée dans plusieurs hôpitaux a identifié le VRS comme l'agent pathogène le plus fréquent chez les enfants (détecté dans 37% des cas).⁶ De même, dans une étude multicentrique de grande ampleur portant sur les formes sévères et très sévères de pneumonie menée dans 7 pays à revenu faible ou intermédiaire d'Afrique et d'Asie, le VRS a été la principale étiologie dans tous les centres et a expliqué 31% de l'ensemble des cas.⁷ Une récente analyse du fardeau mondial a estimé que 101 400 décès étaient imputables au VRS chez les enfants âgés de <5 ans en 2019, soit 2,0% de l'ensemble des décès d'enfants dans le monde et 3,6% de tous les décès survenus chez les enfants âgés de 28 jours à 6 mois. Globalement, 46% des décès liés au VRS ont concerné des enfants âgés de 0 à 5 mois, dont 97% dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.⁸ Dans ces pays, la majorité (>80%) des décès imputables au VRS surviennent dans la communauté, avant que le nourrisson ait accès à des soins médicaux. En outre, on estime que le VRS est à l'origine de 3,6 millions d'hospitalisations pour IVRI et de 33 millions d'épisodes d'IVRI chaque année chez les jeunes enfants.⁸ Ce virus fait également peser un lourd fardeau sur les systèmes de santé à l'échelle

⁴ Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations (www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations).

⁵ WHO position paper process; supplement to WHO vaccine position papers (<https://www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process>).

⁶ Jain S et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children. *N Engl J Med*. 2015;372:835–45.

⁷ Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019;394:757–79.

⁸ Li Y 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.

⁴ Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations (www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations).

⁵ WHO position paper process; supplement to WHO vaccine position papers (<https://www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process>).

⁶ Jain S et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children. *N Engl J Med*. 2015;372:835–45.

⁷ Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019;394:757–79.

⁸ Li Y 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.

all-cause hospitalizations in children <6 months of age were RSV-associated.^{9, 10} In some settings, more than 50% of RSV infections in children may lead to inappropriate antibiotic prescriptions, with the percentage varying by setting and prescribing practice.¹¹

Most infants acquire RSV-specific antibodies transplacentally from their mothers; however, these antibodies have a half-life of approximately 1 month, providing some protection during that time, but then wane over the first months of life.¹² Initial RSV infection often occurs in the first year of life, with almost all children infected by their second birthday. The most common source of transmission to infants is through contact with older siblings or children living in the same household.^{13, 14} While most severe disease occurs in the first 6 months of life, there is a substantial burden in older infants – especially in the outpatient setting, including emergency department visits.

Many countries experience seasonal peaks in RSV transmission.¹⁵ In temperate climates, RSV causes seasonal epidemics in late fall and winter, with an average duration of 5 months of elevated viral circulation. Although not as sharply defined, most subtropical countries experience consistent months of higher RSV circulation during the year.¹⁶ In contrast, countries near the equator have year-round RSV circulation without clear seasonality. The RSV season can vary across different geographical regions within the same country and may also shift by a few months from year to year.^{17–19} Prior to the COVID-19 pandemic, RSV seasons usually followed the same monthly pattern each year. Normal seasonality was disrupted during the COVID-19 pandemic, with a lack of RSV circulation in 2020,

mondiale. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, le VRS est à l'origine de 8-15% des admissions à l'hôpital toutes causes confondues chaque année. Ainsi, une étude menée en Afrique du Sud montre que 22% des hospitalisations toutes causes confondues chez les enfants âgés de <6 mois sont associés au VRS.^{9, 10} Dans certains contextes, plus de 50% des infections pédiatriques à VRS peuvent conduire à des prescriptions inadéquates d'antibiotiques, ce pourcentage variant selon le contexte et les pratiques de prescription.¹¹

La plupart des nourrissons acquièrent des anticorps maternels dirigés spécifiquement contre le VRS par voie transplacentaire. Cependant, ces anticorps ont une demi-vie d'environ 1 mois et confèrent un certain niveau de protection pendant cette période, mais leur taux diminue ensuite pendant les premiers mois de la vie.¹² La primo-infection par le VRS survient souvent au cours de la première année de vie, la quasi-totalité des enfants étant infectés avant leur deuxième anniversaire. Le virus est le plus souvent transmis aux nourrissons par contact avec des frères et sœurs plus âgés vivant sous le même toit.^{13, 14} Bien que les formes les plus sévères de la maladie s'observent pendant les 6 premiers mois de la vie, la charge de la maladie reste considérable chez les nourrissons plus âgés – en particulier chez les patients ambulatoires, y compris ceux qui consultent les services d'urgence.

De nombreux pays connaissent des pics saisonniers de transmission du VRS.¹⁵ En climat tempéré, le VRS entraîne des épidémies saisonnières à la fin de l'automne et en hiver, avec une forte circulation du virus sur une durée d'environ 5 mois. Dans la plupart des pays subtropicaux, bien que cela soit moins net, on observe une augmentation systématique de la circulation du VRS pendant les mêmes mois de l'année.¹⁶ À l'inverse, le VRS circule tout au long de l'année, sans saisonnalité marquée, dans les pays proches de l'équateur. La saison de circulation du VRS peut varier selon les régions géographiques au sein d'un même pays et peut également se décaler de quelques mois d'une année à l'autre.^{17–19} Avant la pandémie de COVID-19, les saisons de circulation du VRS présentaient généralement la même distribution mensuelle chaque année. La saisonnalité habituelle a été perturbée pendant la pandémie, avec une absence de circulation

⁹ Feikin DR et al. The full value of immunisation against respiratory syncytial virus for infants younger than 1 year: effects beyond prevention of acute respiratory illness. *Lancet Infect Dis.* 2024;24:e318–27.

¹⁰ Wedderburn CJ et al. Risk and rates of hospitalisation in young children: a prospective study of a South African birth cohort. *PLOS Glob Public Health.* 2024;4:e0002754.

¹¹ Fleming JA et al. Value profile for respiratory syncytial virus vaccines and monoclonal antibodies. *Vaccine.* 2023;41(Suppl 2):S7–40.

¹² Chu HY et al. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh. *J Infect Dis.* 2014;210:582–9.

¹³ Hall CB et al. Respiratory syncytial virus infections within families. *N Engl J Med.* 1976;294:414–9.

¹⁴ Munywoki PK et al. The source of respiratory syncytial virus infection in infants: a household cohort study in rural Kenya. *J Infect Dis.* 2014;209(11):1685–92.

¹⁵ Li Y et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e1031–45.

¹⁶ Li Y et al. Respiratory syncytial virus seasonality and prevention strategy planning for passive immunisation of infants in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:1303–12.

¹⁷ Obando-Pacheco P et al. Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview. *J Infect Dis.* 2018;217:1356–64.

¹⁸ Rose EB et al. Respiratory syncytial virus seasonality in three epidemiological zones of Kenya. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021;15:195–201.

¹⁹ Guo L et al. Respiratory syncytial virus seasonality, transmission zones, and implications for seasonal prevention strategy in China: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2024;12:e1005–16.

⁹ Feikin DR et al. The full value of immunisation against respiratory syncytial virus for infants younger than 1 year: effects beyond prevention of acute respiratory illness. *Lancet Infect Dis.* 2024;24:e318–27.

¹⁰ Wedderburn CJ et al. Risk and rates of hospitalisation in young children: a prospective study of a South African birth cohort. *PLOS Glob Public Health.* 2024;4:e0002754.

¹¹ Fleming JA et al. Value profile for respiratory syncytial virus vaccines and monoclonal antibodies. *Vaccine.* 2023;41(Suppl 2):S7–40.

¹² Chu HY et al. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh. *J Infect Dis.* 2014;210:582–9.

¹³ Hall CB et al. Respiratory syncytial virus infections within families. *N Engl J Med.* 1976;294:414–9.

¹⁴ Munywoki PK et al. The source of respiratory syncytial virus infection in infants: a household cohort study in rural Kenya. *J Infect Dis.* 2014;209(11):1685–92.

¹⁵ Li Y et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e1031–45.

¹⁶ Li Y et al. Respiratory syncytial virus seasonality and prevention strategy planning for passive immunisation of infants in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:1303–12.

¹⁷ Obando-Pacheco P et al. Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview. *J Infect Dis.* 2018;217:1356–64.

¹⁸ Rose EB et al. Respiratory syncytial virus seasonality in three epidemiological zones of Kenya. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021;15:195–201.

¹⁹ Guo L et al. Respiratory syncytial virus seasonality, transmission zones, and implications for seasonal prevention strategy in China: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2024;12:e1005–16.

followed by irregular peaks in circulation in subsequent years. Pre-pandemic patterns have returned in many settings but remain disrupted in others.²⁰

Pathogen

RSV is a single-stranded RNA virus of the *Paramyxoviridae* family. RSV strains are divided into 2 major phylogenetic lineages (subgroups RSV-A and RSV-B), defined by genomic variations in surface proteins.²¹ Both subgroups tend to co-circulate in varying proportionality during each season and cause similar levels of disease severity.²¹ RSV replicates exclusively in epithelial cells of the upper and lower respiratory tract and is transmitted by large droplets from the respiratory tract of an infected person.²²

Disease

RSV causes a wide spectrum of respiratory disease, from mild upper respiratory illness to laryngotracheobronchitis (croup) and life-threatening LRTI, including bronchiolitis and pneumonia. The average incubation period from infection to symptoms is 4–6 days. Symptoms and signs consistent with upper respiratory tract illness include rhinorrhoea, pharyngitis, cough, headache, fatigue and fever. Infection can lead to small airway obstruction due to sloughed epithelial and inflammatory cells, as well as fibrin and mucus.²¹ Symptoms and signs consistent with LRTI include dyspnea, cough, tachypnea and bronchospasm/wheezing. Severe LRTI can result in significant hypoxemia, respiratory muscle fatigue and death. Most cases of LRTI occur among previously healthy infants. However, some infants are at particularly high risk of severe disease – high-risk infants include very premature infants, neonates and children with some underlying illnesses such as lung, cardiac and neuromuscular morbidities.

RSV-LRTI in early life has been associated with long-term respiratory consequences, including repeat LRTI hospitalizations during infancy, recurrent wheeze, and possible impaired lung function into later childhood and potentially adulthood.⁹ Both children and adults are infected with RSV repeatedly throughout their lives. While older adults can develop severe disease, the infection is usually asymptomatic or clinically mild among pregnant individuals. Rare cases of severe disease and hospitalization among RSV-infected pregnant individuals, including some with birth complications, have been reported.^{23, 24}

du VRS en 2020, à laquelle ont fait suite des pics de circulation irréguliers les années suivantes. La typologie pré-pandémique s'est depuis lors rétablie dans de nombreuses zones, mais reste perturbée dans d'autres.²⁰

Agent pathogène

Le VRS est un virus à ARN simple brin de la famille des *Paramyxoviridae*. Les souches du VRS sont divisées en 2 lignées phylogénétiques majeures (les sous-groupes VRS-A et VRS-B), définies par des variations du génome pour les protéines de surface.²¹ Les 2 sous-groupes ont tendance à cocirculer dans des proportions variables pendant chaque saison et provoquent des maladies de sévérité comparable.²¹ Le VRS se réplique exclusivement dans les cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures et inférieures et est transmis par les grosses gouttelettes provenant des voies respiratoires des personnes infectées.²²

Maladie

Le VRS est à l'origine d'un large éventail de maladies respiratoires, allant des maladies bénignes des voies respiratoires supérieures à la laryngotrachéobronchite (laryngite diphtérique) et à des IVRI potentiellement mortelles, dont la bronchiolite et la pneumonie. La période d'incubation, de l'infection à l'apparition des symptômes, dure en moyenne 4 à 6 jours. Les signes et symptômes évocateurs d'une maladie des voies respiratoires supérieures incluent la rhinorrhée, la pharyngite, la toux, les céphalées, une grande fatigue et la fièvre. L'infection peut entraîner une obstruction des voies respiratoires fines due à un décollement des cellules épithéliales et inflammatoires, associé à de la fibrine et du mucus.²¹ Les manifestations cliniques évocatrices d'une IVRI incluent la dyspnée, la toux, la tachypnée et le bronchospasme ou la respiration sifflante. Une IVRI sévère peut provoquer une hypoxémie prononcée, une fatigue des muscles respiratoires et le décès. La plupart des cas d'IVRI surviennent chez des nourrissons auparavant en bonne santé. Néanmoins, certains nourrissons sont particulièrement susceptibles de contracter une forme grave de la maladie. Les nourrissons à haut risque incluent les grands prématurés, les nouveau-nés et les enfants atteints de maladies sous-jacentes, notamment pulmonaires, cardiaques et neuromusculaires.

Une IVRI à VRS au début de l'existence a été associée à des conséquences à long terme sur l'appareil respiratoire, notamment des hospitalisations répétées pour IVRI pendant la première enfance, un sifflement respiratoire récurrent et un risque d'altération du fonctionnement pulmonaire plus tard dans l'enfance et potentiellement à l'âge adulte.⁹ Les enfants comme les adultes sont infectés plusieurs fois par le VRS au cours de leur vie. Si la maladie peut être sévère chez les personnes âgées, l'infection est généralement asymptomatique ou bénigne sur le plan clinique chez les personnes enceintes. De rares cas de maladie sévère et d'hospitalisation chez les personnes enceintes infectées par le VRS ont été signalés, dont certaines ont été associées à des complications lors de l'accouchement.^{23, 24}

²⁰ Li Y et al. Understanding the potential drivers for respiratory syncytial virus rebound during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Infect Dis.* 2022;225:957–64.

²¹ Borchers AT et al. Respiratory syncytial virus – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45:331–79.

²² Kaler J. Respiratory syncytial virus: a comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus.* 2023;15:e36342.

²³ Gonik B. The burden of respiratory syncytial virus infection in adults and reproductive-aged women. *Glob Health Sci Pract.* 2019;7:515–20.

²⁴ Hause AM et al. Adverse outcomes in pregnant women hospitalized with respiratory syncytial virus infection: a case series. *Clin Infect Dis.* 2021;72:138–40.

²⁰ Li Y et al. Understanding the potential drivers for respiratory syncytial virus rebound during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Infect Dis.* 2022;225:957–64.

²¹ Borchers AT et al. Respiratory syncytial virus – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45:331–79.

²² Kaler J. Respiratory syncytial virus: a comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus.* 2023;15:e36342.

²³ Gonik B. The burden of respiratory syncytial virus infection in adults and reproductive-aged women. *Glob Health Sci Pract.* 2019;7:515–20.

²⁴ Hause AM et al. Adverse outcomes in pregnant women hospitalized with respiratory syncytial virus infection: a case series. *Clin Infect Dis.* 2021;72:138–40.

Diagnosis and treatment

RSV disease is usually suspected on the basis of clinical criteria. Definitive diagnosis can be made from upper respiratory tract specimens tested by polymerase chain reaction (PCR). RSV-specific antigen tests are less sensitive and specific than PCR.²⁵ There is no specific treatment for RSV disease. Care is supportive for infants with RSV disease – often requiring hospitalization for respiratory support, including supplemental oxygen, intubation and/or mechanical ventilation, and hydration often administered intravenously.²¹ A lack of access to timely health care and lack of intensive care units in LMICs are key factors in higher rates of severe disease and death.

Infection-acquired immunity and correlate(s) of protection

RSV infection does not confer lasting immunity, and reinfections occur throughout childhood and adulthood. Accordingly, the goal of RSV immunization is not to prevent infection but rather to reduce the severity of disease. Currently, no immune marker and/or antibody threshold is accepted as a correlate of protection against severe RSV disease. The durability of naturally-acquired immunity after RSV infection is likely to be limited, especially in children. Studies of immune response after RSV infection indicate an initial rise in serum antibody levels, followed by waning in the months post-infection.^{26, 27}

RSV maternal vaccine to protect infants

RSV vaccine history

Following the discovery of RSV in 1956, a whole-cell, formalin-inactivated RSV vaccine was tested in infants in the 1960s. However, this was associated with enhanced respiratory disease (ERD) in RSV-naïve children on their first exposure to RSV.^{28, 29} ERD resulted in higher rates of hospitalization and 2 deaths among vaccinated children. The probable mechanism for ERD is the formation of poorly-functional, non-neutralizing antibodies, which led to immune complex formation and deposition in small airways.²⁸ Additionally, the formalin-inactivated vaccine probably induced a Th2-biased CD4 response resulting in an allergic-like reaction to exposure to RSV, which could result in alveolitis. ERD

Diagnostic et traitement

Une suspicion d'infection à VRS repose habituellement sur des critères cliniques. Un diagnostic formel peut être posé à partir d'échantillons des voies respiratoires supérieures analysés par amplification en chaîne par polymérase (PCR). Les tests de détection antigénique spécifiques du VRS sont moins sensibles et moins précis que la PCR.²⁵ Il n'existe pas de traitement spécifique de l'infection à VRS. La prise en charge des nourrissons qui en sont atteints repose sur des soins de soutien – les nourrissons doivent souvent être hospitalisés pour recevoir une assistance respiratoire, notamment de l'oxygène d'appoint, une intubation et/ou une ventilation mécanique, ainsi qu'une hydratation, fréquemment administrée par voie intraveineuse.²¹ L'impossibilité d'accéder rapidement à des soins de santé et le nombre insuffisant d'unités de soins intensifs dans les pays à revenu faible ou intermédiaire expliquent en grande partie le nombre plus élevé de formes sévères de la maladie et de décès dans ces pays.

Immunité acquise envers l'infection et corrélat(s) de protection

L'infection à VRS ne confère pas une immunité durable, et des réinfections surviennent tout au long de l'enfance et de l'âge adulte. Dès lors, le but de la vaccination contre le VRS n'est pas de prévenir les infections, mais plutôt d'atténuer la sévérité de la maladie. Actuellement, aucun marqueur immunitaire et/ou seuil de taux d'anticorps n'est accepté en tant que corrélat de protection contre les formes sévères de l'infection à VRS. L'immunité acquise naturellement après une infection à VRS est probablement de durée limitée, en particulier chez les enfants. Les études portant sur la réponse immunitaire après une infection à VRS mettent en évidence une augmentation initiale des taux d'anticorps sériques, qui diminuent ensuite dans les mois qui suivent l'infection.^{26, 27}

Vaccin maternel contre le VRS pour protéger les nourrissons

Histoire des vaccins contre le VRS

Après la découverte du VRS en 1956, un vaccin contre le VRS à germes entiers, inactivé au formol, a été testé chez des nourrissons dans les années 1960. Toutefois, ce vaccin a été associé à une maladie respiratoire aggravée (ERD) au moment de la première exposition au VRS chez les enfants qui n'avaient encore jamais été exposés à ce virus.^{28, 29} L'ERD a entraîné une augmentation des taux d'hospitalisation et 2 décès chez les enfants vaccinés. L'apparition d'une ERD s'explique probablement par la fabrication d'anticorps non neutralisants peu fonctionnels, conduisant à la formation de complexes immuns et à leur dépôt dans les voies respiratoires fines.²⁸ En outre, le vaccin inactivé au formol a probablement induit une polarisation Th2 de la réponse immunitaire CD4, entraînant une réaction de type

²⁵ Onwuchekwa C et al. Underascertainment of respiratory syncytial virus infection in adults due to diagnostic testing limitations: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2023;228(2):173–84. (doi:10.1093/infdis/jiad012).

²⁶ Falsey AR et al. Serum antibody decay in adults following natural respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol.* 2006;78:1493–7.

²⁷ Green CA et al. Humoral and cellular immunity to RSV in infants, children and adults. *Vaccine.* 2018;36(41):6183–90. (doi:10.1016/j.vaccine.2018.08.056).

²⁸ Graham BS. Vaccines against respiratory syncytial virus: the time has finally come. *Vaccine.* 2016;34:3535–41.

²⁹ Kim HW et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89:422–34.

²⁵ Onwuchekwa C et al. Underascertainment of respiratory syncytial virus infection in adults due to diagnostic testing limitations: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2023;228(2):173–84. (doi:10.1093/infdis/jiad012).

²⁶ Falsey AR et al. Serum antibody decay in adults following natural respiratory syncytial virus infection. *J Med Virol.* 2006;78:1493–7.

²⁷ Green CA et al. Humoral and cellular immunity to RSV in infants, children and adults. *Vaccine.* 2018;36(41):6183–90. (doi:10.1016/j.vaccine.2018.08.056).

²⁸ Graham BS. Vaccines against respiratory syncytial virus: the time has finally come. *Vaccine.* 2016;34:3535–41.

²⁹ Kim HW et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89:422–34.

was not observed in children who were RSV-seropositive at the time of vaccination.²⁸

ERD posed a major safety concern for direct vaccination of young infants against RSV, delaying the development of RSV vaccines for decades. Passive immunization has been the principal approach for protecting infants aged <6 months because it avoids the risk of ERD. The breakthrough in current RSV vaccine development was the elucidation of the RSV fusion (F) glycoprotein structure.³⁰ The F protein, the primary immunogen on RSV, has 2 conformational configurations – a pre-fusion (pre-F) trimer and a post-fusion (post-F) trimer. The pre-F form is unstable and spontaneously rearranges to the more elongated post-F conformation. This flipping to post-F conformation can happen on the surface of the virion even prior to fusion with the host epithelial cell – a process that might shield the more immunogenic pre-F conformation from the host immune system.²⁸ Post-F directed antibodies are mostly non-neutralizing, whereas those directed at pre-F epitopes result in much higher neutralization activity. Stabilizing mutations were engineered to fix the F protein into the pre-F conformation as a soluble trimer protein to elicit potent neutralizing antibody responses.³⁰ Variations of this stabilized pre-F protein have now been used in development of several vaccines, using different platforms; pre-F epitopes are also the targets for newer extended half-life mAbs.^{31, 32}

Available vaccine characteristics, content, dosage, administration and storage

As of June 2025, one licensed RSV maternal vaccine is available: RSVpreF (Abrysvo®, Pfizer), a bivalent stabilized RSV prefusion F protein vaccine without adjuvant. RSVpreF is formulated as a solution for injection supplied as a single-dose vial of lyophilized powder containing 120 µg of RSV F protein (60 µg A and 60 µg B antigens) that is reconstituted with sterile water diluent provided in a prefilled syringe. A single-dose presentation, with vaccine and sterile water for injection in separate vials to be mixed together, has also reached market authorization and been prequalified by WHO.³³ A single dose after reconstitution has a volume of 0.5 mL and is administered as a single intramuscular dose. Before use, the product should be stored at 2–8°C without freezing. After reconstitution, the prefilled syringe formulation can be kept at room temperature for up to 4 hours before use. RSVpreF has been authorized in some countries for use among pregnant indi-

allergique après l'exposition au VRS, susceptible de provoquer une alvéolite. Aucune ERD n'a été observée chez les enfants qui étaient séropositifs pour le VRS au moment de la vaccination.²⁸

L'ERD a posé un problème d'innocuité majeur pour la vaccination directe des nourrissons contre le VRS, ce qui a retardé la mise au point de vaccins pendant des décennies. La sérothérapie a été la principale méthode employée pour protéger les nourrissons de <6 mois, car elle écarte le risque d'ERD. La découverte de la structure de la glycoprotéine de fusion (F) du VRS a été une avancée majeure dans la mise au point du vaccin actuel.³⁰ La protéine F, le principal immunogène du VRS, est une protéine trimérique qui présente 2 conformations – une conformation préfusion (pre-F) et une conformation post-fusion (post-F). La forme pre-F est instable et se réarrange spontanément en la conformation post-F plus allongée. Ce basculement vers la conformation post-F peut se produire sur la surface du virion, même avant la fusion avec la cellule épithéliale hôte – un phénomène qui pourrait protéger la conformation pre-F plus immunogène du système immunitaire de l'hôte.²⁸ Les anticorps dirigés contre la forme post-F sont essentiellement des anticorps non neutralisants, tandis que ceux dirigés contre les épitopes de la forme pre-F entraînent une activité de neutralisation nettement plus élevée. Des mutations stabilisatrices ont été mises au point pour bloquer la protéine F en conformation pre-F afin d'obtenir une protéine trimérique soluble capable d'induire de puissantes réponses en anticorps neutralisants.³⁰ Des variations de cette protéine pre-F stabilisée ont maintenant été utilisées pour créer plusieurs vaccins au moyen de différentes plateformes. Les épitopes de la forme pre-F sont également les cibles d'Acm à demi-vie prolongée conçus récemment.^{31, 32}

Caractéristiques, composition, posologie, administration et conservation des vaccins disponibles

Depuis juin 2025, un vaccin maternel homologué contre le VRS est disponible: le RSVpreF (Abrysvo®, Pfizer), un vaccin bivalent à base de protéine F du VRS stabilisée en conformation de préfusion sans adjuvant. Le RSVpreF est formulé en solution injectable fournie en flacon unidose de poudre lyophilisée contenant 120 µg de protéine F du VRS (60 µg de l'antigène A et 60 µg de l'antigène B), reconstituée par dilution dans de l'eau stérile en seringue préremplie. Une présentation à dose unique, dans laquelle le vaccin et l'eau stérile pour préparations injectables à mélanger sont fournis dans des flacons distincts, a également obtenu l'autorisation de mise sur le marché et a été préqualifiée par l'OMS.³³ Après reconstitution, une dose unique a un volume de 0,5 mL et est administrée sous la forme d'une dose intramusculaire unique. Avant utilisation, le produit doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sans congélation. Après reconstitution, la formulation en seringue préremplie peut être conservée à température ambiante pendant 4 heures au maximum avant utilisation. Dans certains

³⁰ McLellan JS et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science*. 2013;340:1113–7.

³¹ Mazur NI et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):E2–21.

³² RSV vaccine and mAb snapshot (<https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>).

³³ See <https://www.who.int/news/item/19-03-2025-who-prequalifies-first-maternal-respiratory-syncytial-virus-vaccine>.

³⁰ McLellan JS et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science*. 2013;340:1113–7.

³¹ Mazur NI et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):E2–21.

³² RSV vaccine and mAb snapshot (<https://www.path.org/our-impact/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>).

³³ Voir <https://www.who.int/news/item/19-03-2025-who-prequalifies-first-maternal-respiratory-syncytial-virus-vaccine>.

viduals, as well as individuals aged ≥ 60 years, and individuals aged 18–59 years who are at increased risk. A multi-dose vial formulation is currently in development by the manufacturer.³⁴

Vaccine immunogenicity

In a Phase 2b multicentre, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study assessing safety, tolerability and immunogenicity in maternal participants of 24–36 weeks' gestation, as well as the safety and characteristics of transplacentally transferred antibodies in their infants, RSVpreF elicited high neutralizing titres in maternal participants one month after vaccination. Geometric mean fold rises between vaccine recipients (unadjuvanted 120 μg dose) and placebo recipients ranged from 11.0 to 14.0 among maternal participants and from 11.7 to 16.8 among their infants at birth. Infant-to-maternal geometric mean transplacental antibody transfer ratios 2.10 for both RSV A (95% confidence interval [CI]: 1.78–2.49) and RSV B (95% CI: 1.75–2.53).³⁵

In an analysis of a subset of participants ($n=2237$) in the Phase 3 randomized controlled trial, the mean infant-to-maternal antibody ratios – a measure of transplacental transfer of maternal antibodies – was 1.41 among infants born to mothers vaccinated >30 days prior to delivery. Mean infant-to-maternal antibody ratios were 0.67 and 0.32 to infants born 14–30 and <14 days after their mothers' vaccination, respectively. Although even among these infants, geometric mean titres (GMTs) were significantly higher than among infants whose mothers were given placebo.³⁶ Although RSV neutralizing titers were lower among infants of vaccinated mothers who were born preterm (<37 weeks) compared with term, they were still several fold higher than among both preterm and term infants born to mothers who received placebo.³⁶

Vaccine efficacy

The pivotal Phase 3 trial ran from June 2020 to October 2023, enrolling 7420 pregnant participants <49 years between >24 and <36 weeks gestation in a 1:1 vaccine:placebo ratio in 18 countries (with 31% of total participants in LMICs).^{36, 37} The trial spanned 2 RSV seasons in both hemispheres. There were 2 primary endpoints: RSV-associated severe medically-attended (MA) LRTI (severe MA-LRTI) and MA-LRTI, measured at 90 and 180 days after delivery. In the final analysis of all enrolled mother-child pairs, vaccine efficacy against RSV-associated severe MA-LRTI at 90 days was 82.4%

pays, l'utilisation du RSVpreF a été autorisée chez les personnes enceintes, les personnes âgées de ≥ 60 ans et les personnes âgées de 18 à 59 ans exposées à un risque accru. Une formulation en flacon multidose est en cours de développement par le fabricant.³⁴

Immunogénicité du vaccin

Dans une étude de posologie randomisée, multicentrique, contrôlée par placebo, de phase 2b évaluant la sécurité, la tolérabilité et l'immunogénicité chez des participantes maternelles à 24–36 semaines de gestation, ainsi que la sécurité et les caractéristiques des anticorps transmis par voie placentaire chez leurs nourrissons, le RSVpreF a déclenché la formation de forts titres d'anticorps neutralisants chez les participantes maternelles un mois après la vaccination. Chez les personnes recevant le vaccin (dose de 120 μg sans adjuvant) par rapport à celles recevant le placebo, une augmentation d'un facteur 11,0 à 14,0 de la moyenne géométrique a été observée chez les participantes maternelles et une augmentation d'un facteur 11,7 à 16,8 chez leurs nourrissons à la naissance. La géométrie du nourrisson à la mère implique que les rapports de transfert d'anticorps transplacentaires étaient de 2,10 pour le VRS-A (intervalle de confiance [IC] à 95%: 1,78–2,49) comme pour le VRS-B (IC à 95%: 1,75–2,53).³⁵

Selon l'analyse d'un sous-ensemble des personnes participant ($n=2237$) à l'essai contrôlé randomisé de phase 3, les rapports moyens anticorps chez le nourrisson-anticorps maternels – un indicateur du transfert transplacentaire d'anticorps maternels – était de 1,41 chez les nourrissons de mères vaccinées >30 jours avant l'accouchement. Les rapports anticorps chez le nourrisson-anticorps maternels étaient de 0,67 et 0,32 chez les nourrissons nés 14 à 30 jours et <14 jours après la vaccination de leur mère, respectivement. Cependant, même chez ces nourrissons, les moyennes géométriques des titres (MGT) étaient significativement plus élevées que chez les nourrissons de mères ayant reçu le placebo.³⁶ Bien que les titres d'anticorps neutralisants anti-VRS aient été plus faibles chez les nourrissons de mères vaccinées qui étaient nés avant terme (<37 semaines) par rapport à ceux nés à terme, ces titres restaient toutefois plusieurs fois supérieurs à ceux mesurés chez les nourrissons prématurés ou nés à terme de mères ayant reçu le placebo.³⁶

Efficacité potentielle du vaccin

L'essai pivot de phase 3 s'est déroulé de juin 2020 à octobre 2023 et a inclus 7420 participantes enceintes âgées de <49 ans et entre >24 et <36 semaines de gestation, randomisées selon un rapport vaccin:placebo de 1:1, dans 18 pays (31% de l'ensemble des participantes provenant de pays à revenu faible ou intermédiaire).^{36, 37} L'essai s'est étendu sur 2 saisons de circulation du VRS dans les deux hémisphères. Il comportait 2 critères d'évaluation principaux: les IVRI sévères nécessitant des soins médicaux (SM) (IVRI-SM sévère) et les IVRI-SM, dues au VRS, mesurées 90 et 180 jours après l'accouchement. Selon la dernière analyse de toutes les paires mère-enfant incluses, l'efficacité

³⁴ Clinical trial registration (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06473519>).

³⁵ Simões EAF et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(17):1615–26. doi:10.1056/NEJMoa2106062.

³⁶ Simões EAF et al., MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) clinical trial group. Efficacy, safety and immunogenicity of the MATISSE maternal respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine trial. *Obstet Gynecol.* 2025;145(2):157–67. doi:10.1097/AOG.0000000000005816.

³⁷ Kampmann B et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388:1451–64.

³⁴ Clinical trial registration (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06473519>).

³⁵ Simões EAF et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(17):1615–26. doi:10.1056/NEJMoa2106062.

³⁶ Simões EAF et al., MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) clinical trial group. Efficacy, safety and immunogenicity of the MATISSE maternal respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine trial. *Obstet Gynecol.* 2025;145(2):157–67. doi:10.1097/AOG.0000000000005816.

³⁷ Kampmann B et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388:1451–64.

(95% CI: 57.5–93.9) and was 70.0% at 180 days (95% CI: 50.6–82.5).³⁶ Efficacy against RSV-associated MA-LRTI at 90 days was 57.6% (95% CI: 31.3–74.6) and was 49.2% at 180 days (95% CI: 31.4–62.8).³⁶ Efficacy was similar in high-income countries and LMICs for both RSV-associated severe MA-LRTI and RSV-associated MA-LRTI at both 90 and 180 days. Incremental cumulative efficacy for both primary outcomes was observed up to 6 months after birth but not thereafter. Efficacy against secondary and exploratory outcomes through 180 days after birth included the following: RSV-associated hospitalization, 55.3% (95% CI: 23.8–74.6); RSV-associated medically attended LRTI with <90% oxygen saturation or supplemental oxygen of any type, 48.0% (-5.6%–75.6%); all-cause hospitalization for LRTI, 31.0% (95% CI: 2.4%–51.5%); and all-cause severe LRTI, 23.3% (95% CI: 3.2%–39.3).^{38, 36}

RSVpreF post-market effectiveness

Of note, RSV circulation was reduced due to the nonpharmaceutical interventions in place during the COVID-19 pandemic, possibly resulting in a lower percentage of all-cause MA-LRTI due to RSV compared to pre-pandemic years.³⁹

Results from Argentina during the first year of maternal vaccine implementation (i.e. 2024) among pregnant mothers with a gestation of 32–36 weeks showed vaccine effectiveness against RSV-associated lower respiratory tract disease hospitalizations of 71.3% (95% CI: 53.3–82.3) and against severe RSV-associated lower respiratory tract disease hospitalizations of 76.9% (95% CI: 45.0–90.3) from birth through 6 months of age.⁴⁰ During the 2024–2025 RSV season in the United Kingdom, where the vaccine is recommended from 28 weeks of gestation, effectiveness in preventing RSV-associated hospitalization among infants was 57.7% (95% CI: 28.2–75.1), and was 72.4% (95% CI: 47.8–85.4) among infants whose mothers were vaccinated >14 days before delivery.⁴¹

Vaccine safety

Among maternal participants of 24–36 weeks gestation in the Phase 3 trial, local reactions were more common in RSVpreF vaccine recipients than in placebo recipients; the most common was injection-site pain (41% in the vaccine group and 10% in the placebo group).^{36, 37} Most reactions were mild-to-moderate. Among systemic symptoms, muscle pain and headache were more common in maternal recipients of the vaccine, although other systemic events within 7 days of vaccination were

potentielle du vaccin contre les IVRI-SM sévères liées au VRS était de 82,4% (IC à 95%: 57,5-93,9) à 90 jours et de 70,0% (IC à 95%: 50,6-82,5) à 180 jours.³⁶ L'efficacité contre les IVRI-SM liées au VRS était de 57,6% (IC à 95%: 31,3-74,6) à 90 jours et de 49,2% (IC à 95%: 31,4-62,8) à 180 jours.³⁶ L'efficacité était comparable dans les pays à revenu élevé et dans les pays à revenu faible ou intermédiaire pour les IVRI-SM sévères liées au VRS comme pour les IVRI-SM liées au VRS, à 90 et 180 jours. Une efficacité cumulée incrémentielle pour les deux critères d'évaluation principaux a été observée jusqu'à 6 mois après la naissance, mais pas par la suite. L'efficacité contre les critères d'évaluation secondaires et exploratoires jusqu'à 180 jours après la naissance a reposé sur les mesures suivantes: hospitalisations liées au VRS, 55,3% (IC à 95%: 23,8-74,6); IVRI liées au VRS avec saturation en oxygène <90% ou avec n'importe quel oxygène d'appoint, 48,0% (-5,6%-75,6%); IVRI liées au VRS avec saturation en oxygène <90%, 55,0% (-3,4%-82,0%); hospitalisations toutes causes confondues pour IVRI, 31,0% (IC à 95%: 2,4-51,5); et IVRI sévères de toutes étiologies, 23,3% (IC à 95%: 3,2-39,3).^{38, 36}

Efficacité réelle du RSVpreF

Soulignons que la circulation du VRS a été réduite en raison des interventions non pharmaceutiques mises en place pendant la pandémie de COVID-19, ce qui a pu entraîner une baisse du pourcentage d'IVRI-SM de toutes étiologies dues au VRS par rapport aux années ayant précédé la pandémie.³⁹

Les résultats obtenus en Argentine au cours de la première année d'administration du vaccin maternel (à savoir, 2024) aux mères enceintes à 32-36 semaines de gestation ont montré une efficacité du vaccin en population contre les hospitalisations pour maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS de 71,3% (IC à 95%: 53,3-82,3) et contre les hospitalisations pour maladie sévère des voies respiratoires inférieures due au VRS de 76,9% (IC à 95%: 45,0-90,3) de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois.⁴⁰ Pendant la saison de circulation du VRS 2024-2025 au Royaume-Uni, où le vaccin est recommandé dès 28 semaines de gestation, l'efficacité en matière de prévention des hospitalisations liées au VRS a été de 57,7% (IC à 95%: 28,2-75,1) chez les nourrissons et de 72,4% (IC à 95%: 47,8-85,4) chez les nourrissons de mères vaccinées >14 jours avant l'accouchement.⁴¹

Sécurité du vaccin

Parmi les participantes maternelles à 24-36 semaines de gestation de l'essai de phase 3, les réactions localisées ont été plus fréquentes chez les participantes ayant reçu le vaccin RSVpreF que dans le groupe placebo. La réaction la plus fréquente était la douleur au point d'injection (41% dans le groupe vacciné et 10% dans le groupe placebo).^{36, 37} La plupart des réactions étaient d'intensité légère à modérée. Parmi les symptômes généraux, les douleurs musculaires et les céphalées étaient plus fréquentes chez les participantes maternelles ayant reçu le vaccin, bien que

³⁸ SAGE evidence-to-recommendation table: eYB – September 2024. Geneva: World Health Organization (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Sept2024.pdf).

³⁹ Billard MN et al. International changes in respiratory syncytial virus (RSV) epidemiology during the COVID-19 pandemic: association with school closures. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16:926–36.

⁴⁰ Gonzalo Perez M et al. *Lancet infectious diseases*. Published online on 5 May 2025 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00156-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00156-2)).

⁴¹ Williams TC et al. Bivalent prefusion F vaccination in pregnancy and respiratory syncytial virus hospitalisation in infants: results of a prospective, multi-centre, test-negative study. *Social Science Research Network* (<https://ssrn.com/abstract=5184994>).

³⁸ SAGE evidence-to-recommendation table: eYB – September 2024. Genève: Organisation mondiale de la Santé (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Sept2024.pdf).

³⁹ Billard MN et al. International changes in respiratory syncytial virus (RSV) epidemiology during the COVID-19 pandemic: association with school closures. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16:926–36.

⁴⁰ Gonzalo Perez M et al. *Lancet infectious diseases*. Published online on 5 May 2025 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00156-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00156-2)).

⁴¹ Williams TC et al. Bivalent prefusion F vaccination in pregnancy and respiratory syncytial virus hospitalisation in infants: results of a prospective, multi-centre, test-negative study. *Social Science Research Network* (<https://ssrn.com/abstract=5184994>).

similar between groups. Reported adverse events within one month of vaccination were similar between vaccine and placebo groups (14.0% versus 13.2%, respectively).³⁶

The percentages of infant participants with any adverse events reported within 1 month after birth were 38.0% in the vaccine group and 35.4% in the placebo group; serious adverse events were comparable (16.3% versus 16.1%).³⁶ A numerical imbalance in preterm births (<37 weeks gestation) was observed between the groups, occurring in 5.7% of vaccine recipients and 4.7% of placebo recipients (relative-risk [RR]: 1.20; 95% CI: 0.98–1.46). Few preterm births occurred within a week of vaccination in both groups (3.9% in RSVpreF vaccine groups; 5.2% in placebo groups). Most preterm births occurred >30 days after vaccination (61.2% versus 58.7%) with most preterm newborns delivered late preterm (34 to <37 weeks gestation; 89.3% in the RSVpreF group versus 93.0% in the placebo group).

Among study sites with more than 5 preterm births, the imbalance was not seen in high-income countries but was observed in 2 upper-middle-income countries (Argentina and South Africa).³⁸ South Africa was the only country with a statistically significant difference in preterm births (RR: 2.06, 95% CI: 1.21–3.51). Among the full study population, there was no difference in very preterm births (<32 weeks) with 7 (0.2%) in both vaccine and placebo recipients.⁴² The earliest gestation week at which an imbalance in preterm births was observed was 33 weeks, with the greatest imbalance occurring at 36 weeks gestation. The numerical imbalance in preterm births between the groups primarily occurred in 3 distinct time periods – mid-2021, late 2021, and mid-2022 – coinciding with global peaks in SARS-CoV-2 circulation (i.e. Delta, Omicron BA.1, Omicron BA.2, respectively). Risk factors for prematurity were generally balanced between the groups. Overall preterm birth rates in both study arms were lower than in the general population due to criteria that excluded study enrolment for women with risk factors for preterm birth.

Numerically, more cases of hypertensive disorders of pregnancy were observed among vaccine recipients compared to placebo recipients.⁴³ In the interim analysis, serious adverse events of pre-eclampsia occurred among 1.8% (95% CI: 1.4–2.3%) of vaccine recipients and in 1.4% (95% CI: 1.1–1.9%) of placebo recipients. Gestational serious adverse events of hypertension

d'autres événements généraux apparus dans les 7 jours suivant la vaccination aient été comparables dans les deux groupes. Les événements indésirables signalés dans le mois suivant la vaccination étaient comparables entre le groupe vacciné et le groupe placebo (14,0% contre 13,2%, respectivement).³⁶

Le pourcentage de nourrissons participants chez lesquels un événement indésirable a été signalé dans le mois suivant la naissance était de 38,0% dans le groupe vacciné et de 35,4% dans le groupe placebo. Le taux d'événements indésirables graves était comparable (16,3% contre 16,1%).³⁶ Un déséquilibre dans le nombre de naissances prématurées (<37 semaines de gestation) a été observé entre les groupes, avec un pourcentage de 5,7% dans le groupe vacciné et 4,7% chez les personnes ayant reçu le placebo (rapport de risques [RR]: 1,20; IC à 95%: 0,98–1,46). De rares naissances prématurées sont survenues dans la semaine suivant la vaccination dans les deux groupes (3,9% dans le groupe RSVpreF; 5,2% dans le groupe placebo). La plupart des naissances prématurées sont survenues >30 jours après la vaccination (61,2% contre 58,7%), la majorité d'entre elles correspondant à des naissances prématurées tardives (34 à <37 semaines de gestation; 89,3% dans le groupe RSVpreF contre 93,0% dans le groupe placebo).

Parmi les centres d'étude comptabilisant plus de 5 naissances prématurées, ce déséquilibre n'a pas été observé dans les pays à revenu élevé, mais l'a été dans 2 pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure, l'Argentine et l'Afrique du Sud.³⁸ L'Afrique du Sud a été le seul pays à obtenir une différence statistiquement significative en ce qui concerne les naissances prématurées (RR: 2,06; IC à 95%: 1,21–3,51). Dans la population d'étude complète, aucune différence n'a été observée pour la très grande prématurité (<32 semaines), soit 7 très grands prématurés (0,2%) dans le groupe vacciné comme dans le groupe placebo.⁴² La semaine de gestation à partir de laquelle un déséquilibre en matière de naissances prématurées a été observé pour la première fois était la 33e semaine, le déséquilibre le plus marqué apparaissant à 36 semaines de gestation. Le déséquilibre dans le nombre de naissances prématurées entre les groupes est essentiellement survenu durant 3 périodes distinctes – au milieu de l'année 2021, fin 2021 et au milieu de l'année 2022 – ce qui coïncide avec les pics mondiaux de circulation du SARS-CoV-2 (à savoir des variants Delta, Omicron BA.1 et Omicron BA.2, respectivement). Les facteurs de risque de prématurité étaient généralement équilibrés entre les groupes. Les taux globaux de naissances prématurées dans les deux bras d'étude étaient inférieurs à ceux de la population générale, les critères excluant le recrutement de femmes présentant des facteurs de risque de naissance prématurée.

Un plus grand nombre de cas d'hypertension artérielle gravidique a été observé chez les personnes recevant le vaccin que chez celles recevant le placebo. Selon l'analyse intermédiaire, des événements indésirables graves de type prééclampsie sont survenus chez 1,8% (IC à 95%: 1,4–2,3) des personnes ayant reçu le vaccin et 1,4% (IC à 95%: 1,1–1,9) de celles ayant reçu le placebo.⁴³ Des événements indésirables graves gestationnels de

⁴² Cost-effectiveness analysis of both products. Presented to the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Geneva, 23–26 September. PowerPoint slides 2024 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Slidedeck_September-2024.pdf).

⁴³ ABRYSVO package insert. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2023 (<https://www.fda.gov/media/168889/download?attachment>).

⁴² Cost-effectiveness analysis of both products. Presented to the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Geneva, 23–26 September. PowerPoint slides 2024 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Slidedeck_September-2024.pdf).

⁴³ ABRYSVO package insert. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2023 (<https://www.fda.gov/media/168889/download?attachment>).

occurred in 1.1% (95% CI: 0.8–1.5%) of vaccine recipients and 1.0% (95% CI: 0.7–1.4%) of placebo recipients. Hypertension serious adverse events occurred in 0.4% (95% CI: 0.2–0.6%) of vaccine recipients and 0.2% (95% CI: 0.1–0.4%) of placebo recipients. Confidence intervals for rates of all hypertensive disorders overlapped between study groups.

There was also a numerical imbalance in low birth-weight infants (<2500 grams) with 5.1% in the vaccine group and 4.3% in the placebo group (RR: 1.17; 95% CI: 0.94–1.44). No difference in very low birth weight infants (<1500 grams) was observed with 4 (0.1%) infants in the vaccine group and 8 (0.2%) infants in the placebo group.^{36, 37}

Although not statistically significantly different, fewer deaths occurred in the vaccine compared to the placebo group (8 versus 14), including fewer neonatal deaths (3 versus 5) and fewer deaths among preterm infants (1 versus 2).³⁶

Stillbirths rates were similar between study groups – 10 (0.3%) vaccine versus 9 (0.2%) placebo. One infant death attributed to RSV occurred in the placebo group.³⁶

A benefit-risk analysis of the trial data from South Africa, where the preterm birth imbalance was greatest, was undertaken by the London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom.^{38, 44} The analysis focused on modelled mortality risk, weighing the benefit of averting RSV deaths through vaccination against the risk of deaths due to potential vaccine-associated prematurity. Data from a South African birth cohort study were used to estimate the risk of mortality by gestational age since deaths were very rare in the trial, including at the South African site. In the base-case analysis using the trial data from South Africa among women vaccinated at 24–36 weeks gestation, 40% of 10 000 simulations bootstrapped from uncertainty in study outcomes found that the benefit of vaccination outweighed the risk. A major contributor to the greater excess risk among the vaccinated group was one preterm birth at 27 weeks gestation of a vaccinated mother. In several sensitivity analyses that either a) removed the earliest birth in each arm in South Africa, b) used trial data birth outcomes from all countries (not just South Africa), or c) included only mothers vaccinated from 27–36 weeks in the trial in South Africa, the benefit of vaccination outweighed the risk in all analyses. In particular, in the analysis of vaccination at 27–36 weeks gestation, 98% of simulations found that the benefit was greater than the risk. While the results of the model were reassuring for women vaccinated from 27 weeks gestation, WHO notes several limitations. The findings are based on small participant numbers with few preterm births from a single country

type hypertension sont survenus chez 1,1% (IC à 95%: 0,8-1,5) des personnes ayant reçu le vaccin et 1,0% (IC à 95%: 0,7 1,4) de celles ayant reçu le placebo. Des événements indésirables graves de type hypertension sont survenus chez 0,4% (IC à 95%: 0,2-0,6) des personnes ayant reçu le vaccin et 0,2% (IC à 95%: 0,1-0,4) de celles ayant reçu le placebo. Les intervalles de confiance pour les taux de tous les troubles hypertensifs se chevauchaient entre les groupes d'étude.

Un déséquilibre a également été observé dans le nombre de nourrissons de faible poids de naissance (<2500 grammes), avec des taux de 5,1% dans le groupe vacciné et 4,3% dans le groupe placebo (RR: 1,17; IC à 95%: 0,94-1,44). Aucune différence n'a été observée chez les nourrissons présentant un très faible poids de naissance (<1500 grammes): 4 nourrissons (0,1%) dans le groupe vacciné et 8 nourrissons (0,2%) dans le groupe placebo.^{36, 37}

Bien qu'il n'y ait pas de différence statistiquement significative, moins de décès sont survenus dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo (8 contre 14), notamment moins de décès néonataux (3 contre 5) et moins de décès chez les nourrissons prématurés (1 contre 2).³⁶

Les taux de mortalité étaient comparables entre les groupes d'étude: 10 (0,3%) dans le groupe vacciné contre 9 (0,2%) dans le groupe placebo. Un décès attribué au VRS est survenu chez un nourrisson dans le groupe placebo.³⁶

Une analyse bénéfices-risques des données de l'essai mené en Afrique du Sud, où le déséquilibre dans les naissances prématurées était le plus marqué, a été réalisée par la London School of Hygiene and Tropical Medicine du Royaume-Uni.^{38, 44} L'analyse a porté essentiellement sur une modélisation du risque de décès, en comparant d'une part, les avantages de la vaccination en termes de décès évités et, d'autre part, le risque de décès dû à la prématurité potentielle associée au vaccin. Les données d'une étude de cohorte sud-africaine ont été exploitées pour estimer le risque de mortalité par âge gestationnel, car les décès étaient très rares dans l'essai, y compris dans le centre sud-africain. Selon l'analyse du scénario le plus probable portant sur les données de l'essai mené en Afrique du Sud chez des femmes vaccinées entre 24 et 36 semaines de gestation, 40% des 10 000 simulations générées par la méthode de bootstrap, qui évalue l'incertitude des probabilités de survenue des résultats de l'étude, ont montré que les avantages de la vaccination l'emportaient sur les risques. L'un des principaux contributeurs au risque majoré observé dans le groupe vacciné a été une naissance prématurée à 27 semaines de gestation chez une mère vaccinée. D'après plusieurs analyses de sensibilité dans lesquelles a) la naissance la plus prématurée dans chaque bras en Afrique du Sud avait été retirée, b) les issues de grossesses des données d'essai en provenance de tous les pays (et pas uniquement de l'Afrique du Sud) avaient été utilisées ou c) uniquement les mères vaccinées entre 27 et 36 semaines de gestation dans l'essai sud-africain avaient été incluses, les avantages de la vaccination l'emportaient systématiquement sur les risques. Plus particulièrement, selon l'analyse de la vaccination entre 27 et 36 semaines de gestation, 98% des simulations ont montré que les avantages l'emportent sur les risques. Bien que

⁴⁴ Benefit-risk analysis of maternal vaccination in South Africa. Presented to the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Geneva, 23–26 September. PowerPoint slides 2024 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Slidedeck_September-2024.pdf).

⁴⁴ Benefit-risk analysis of maternal vaccination in South Africa. Presented to the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Geneva, 23–26 September. PowerPoint slides 2024 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Slidedeck_September-2024.pdf).

(South Africa), whose preterm birth rates and neonatal mortality rates are likely to differ from those in other LMICs. Additionally, the model did not include short- or long-term morbidity outcomes related to RSV disease or prematurity.

Regulatory authorities have authorized the maternal vaccine for use within different gestation windows on the basis of their interpretation of the clinical trial data in their context, ranging from starting at 24 weeks gestation to starting at 32 weeks. Post-authorization safety evaluations have been undertaken from the 2023–2024 RSV season in the United States, where pregnant individuals were given RSVpreF at 32–36 weeks gestation. Among 13 health-care organizations that were part of the Vaccine Safety Datalink, a target trial emulation matched analysis found the preterm birth rate was 4.0% among vaccinated and 4.5% among unvaccinated pregnant individuals (RR: 0.90; 95% CI: 0.80–1.00).⁴⁵ A study of 2973 women in 2 New York hospitals found no difference in preterm birth rates between vaccinated and unvaccinated persons (5.9% versus 6.7%, adjusted odds ratio [aOR]: 0.87; 95% CI: 0.62–1.20; proportional hazards ratio [PHR]: 0.93; 95% CI: 0.64–1.34).⁴⁶ In this study, a higher percentage of vaccinated individuals had documented hypertensive disorders of pregnancy compared to unvaccinated individuals (20.1% versus 18.1%, aOR 1.10; 95% CI: 0.90–1.35; PHR: 1.43; 95% CI: 1.16–1.77) thus warranting further investigation.

Another pre-F protein vaccine, manufactured by GSK, entered a global multicentre Phase 3 randomized controlled trial in 2020, in which the vaccine was given to pregnant individuals of 24–34 weeks gestation.⁴⁷ The study was stopped early in mid-2022 due to an imbalance in the number of preterm births and neonatal deaths among infants born preterm. Preterm birth occurred in 6.8% of the infants in the vaccine group and in 4.9% in the placebo group (RR: 1.37; 95% CI: 1.08–1.74). Vaccination was not temporally related to preterm birth or to vaccination at a particular gestational age. The imbalance in preterm births was predominantly observed in LMICs. The excess of preterm births among vaccinated women during the trial occurred during April–December 2021, coinciding with the global wave of the Delta variant of SARS-CoV-2. On the basis of the safety signal, enrolment in

les résultats de ce modèle aient été rassurants pour les femmes vaccinées à partir de 27 semaines de gestation, l'OMS constate plusieurs limitations: les résultats reposent sur un petit nombre de participantes, avec quelques rares naissances prématurées, à un essai mené dans un seul pays (l'Afrique du Sud), dont les taux de naissances prématurées et de mortalité néonatale pourraient différer de ceux mesurés dans d'autres pays à revenu faible ou intermédiaire. En outre, le modèle n'a inclus aucun résultat concernant les séquelles transitoires ou durables liées à l'infection à VRS ou à la prématurité.

Les autorités de réglementation ont autorisé l'utilisation du vaccin maternel au cours de différentes périodes de gestation, sur la base de leur interprétation des données de l'essai clinique dans leur contexte, la première vaccination devant être réalisée dans une fenêtre allant de 24 à 32 semaines de gestation, selon les cas. Les évaluations de la sécurité post-autorisation ont été réalisées à partir de la saison de circulation du VRS 2023–2024 aux États-Unis, au cours de laquelle les personnes enceintes ont reçu le RSVpreF à 32–36 semaines de gestation. Parmi 13 organismes de soins de santé participant au projet Vaccine Safety Datalink, l'analyse appariée d'une émulation d'essai cible a mis en évidence un taux de naissances prématurées de 4,0% chez les personnes vaccinées et de 4,5% chez les personnes enceintes non vaccinées (RR: 0,90; IC à 95%: 0,80–1,00).⁴⁵ Une étude portant sur 2973 femmes menée dans 2 hôpitaux new-yorkais n'a montré aucune différence entre les taux de naissances prématurées chez les personnes vaccinées et non vaccinées (5,9% contre 6,7%, odds ratio ajusté [aOR]: 0,87; IC à 95%: 0,62–1,20; rapport de risque proportionnel: 0,93; IC à 95%: 0,64–1,34).⁴⁶ Dans cette étude, le pourcentage de personnes vaccinées présentant une hypertension artérielle gravidique attestée était supérieur à celui observé chez les personnes non vaccinées (20,1% contre 18,1%; aOR: 1,10; IC à 95%: 0,90–1,35; rapport de risque proportionnel: 1,43; IC à 95%: 1,16–1,77), justifiant des recherches plus approfondies.

Un essai contrôlé randomisé multicentrique international de phase 3 portant sur un autre vaccin à base de protéine pre-F, fabriqué par GSK, a commencé en 2020. Le vaccin a été administré à des personnes enceintes à 24–34 semaines de gestation.⁴⁷ L'étude a été arrêtée précocement au milieu de l'année 2022 en raison d'un déséquilibre dans le nombre de naissances prématurées et de décès néonataux chez les nourrissons nés avant terme. Une naissance prématurée a été observée chez 6,8% des nourrissons dans le groupe vacciné et 4,9% de ceux du groupe placebo (RR: 1,37; IC à 95%: 1,08–1,74). Aucune relation temporelle entre la vaccination d'une part et la prématurité ou la vaccination à un âge gestationnel particulier d'autre part n'a été mise en évidence. Le déséquilibre dans les naissances prématurées a été essentiellement observé dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Le nombre supplémentaire de naissances prématurées observées chez les femmes vaccinées au cours de l'essai sont survenues entre avril et décembre 2021,

⁴⁵ DeSilva M. RSVpreF vaccine, preterm birth, and small for gestational age at birth preliminary results from the Vaccine Safety Datalink. Presented to the Advisory Committee on Immunization Practices, October 2024 (<https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/03-RSV-Mat-Peds-DeSilva-508.pdf>).

⁴⁶ Son M et al. Nonadjuvanted bivalent respiratory syncytial virus vaccination and perinatal outcomes. JAMA Netw Open. 2024;7(7):e2419268. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.19268.

⁴⁷ Dieussaert I et al. RSV prefusion F protein-based maternal vaccine – preterm birth and other outcomes. N Engl J Med 2024;390(11):1009.

⁴⁵ DeSilva M. RSVpreF vaccine, preterm birth, and small for gestational age at birth preliminary results from the Vaccine Safety Datalink. Presented to the Advisory Committee on Immunization Practices, October 2024 (<https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/03-RSV-Mat-Peds-DeSilva-508.pdf>).

⁴⁶ Son M et al. Nonadjuvanted bivalent respiratory syncytial virus vaccination and perinatal outcomes. JAMA Netw Open. 2024;7(7):e2419268. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.19268.

⁴⁷ Dieussaert I et al. RSV prefusion F protein-based maternal vaccine – preterm birth and other outcomes. N Engl J Med 2024;390(11):1009.

this trial was halted and development of the vaccine for use in pregnant individuals was discontinued. However, the same vaccine (with the addition of an adjuvant) has been licensed for use among older adults.⁴⁸

In post-marketing surveillance, an increased risk of Guillain-Barré (GBS) syndrome was observed among elderly adults during the 42 days following vaccination with RSVpreF, as well as with the pre-F RSV vaccine manufactured by GSK.^{49, 50} However, no cases of inflammatory neurological syndromes, including GBS, occurred among maternal vaccine participants in the Phase 2 or 3 trials of RSVpreF.⁴³ Moreover, post-marketing surveillance has not revealed an excess of GBS among RSVpreF-vaccinated pregnant persons.^{50, 51, 52}

Co-administration

In a Phase 2b randomized trial of safety and immunogenicity, coadministration of RSVpreF with Tdap versus giving each vaccine separately was evaluated among approximately 700 non-pregnant women aged 18–49 years.⁵³ Local reactions and adverse events were similar between groups, as was the immune response to RSVpreF vaccine in both groups. Noninferiority was demonstrated in the co-administration group for the percentage of women who were seropositive for tetanus and diphtheria antigens. However, noninferiority was not met on the basis of the GMT ratio between groups for 3 antigens in the acellular pertussis vaccine, of which pertussis toxin was the least-impacted antigen. No immunological correlate of protection was defined and the clinical implications of lower pertussis titres are not known. In a study among adults aged >65 years, RSVpreF was administered with the seasonal inactivated influenza vaccine. Although reduced RSV neutralizing titres and influenza strain-specific haemagglutinin inhibition assay titres were observed after coadministration of both vaccines, all responses were deemed

ce qui coïncide avec la vague mondiale du variant Delta du SARS-CoV-2. Sur la base de ce signal de sécurité, l'inclusion dans cet essai a été interrompue et le développement du vaccin destiné aux personnes enceintes a été arrêté. Cependant, l'utilisation de ce même vaccin (auquel un adjuvant a été ajouté) a été autorisée chez les personnes âgées.⁴⁸

Lors de la surveillance post-commercialisation, une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré a été observée chez les personnes âgées au cours des 42 jours suivant la vaccination avec le RSVpreF, ainsi qu'avec le vaccin contre le VRS à base de protéine pre-F fabriqué par GSK.^{49, 50} Néanmoins, aucun cas de syndrome neurologique de nature inflammatoire, parmi lesquels le syndrome de Guillain-Barré, n'est survenu chez les participantes maternelles ayant reçu le vaccin dans les essais de phase 2 ou 3 sur le RSVpreF.⁴³ En outre, la surveillance post-commercialisation n'a pas mis en évidence d'augmentation du nombre de cas de syndrome de Guillain-Barré chez les personnes enceintes ayant reçu le RSVpreF.^{50, 51, 52}

Coadministration

Lors d'un essai randomisé de phase 2b portant sur la sécurité et l'immunogénicité, la coadministration du RSVpreF et du vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux acellulaire (DTCa), par comparaison à l'administration séparée de chacun de ces vaccins, a été évaluée chez près de 700 femmes non enceintes âgées de 18 à 49 ans.⁵³ Les réactions localisées et les événements indésirables ont été similaires dans les deux groupes, comme la réponse immunitaire au vaccin RSVpreF. La non-infériorité a été établie dans le groupe coadministration pour le pourcentage de femmes séropositives pour les antigènes du tétanos et de la diphtérie. Cependant, la non-infériorité n'a pas été établie entre les groupes sur la base du rapport des MGT pour 3 antigènes du vaccin à composante coquelucheuse acellulaire, la toxine coquelucheuse étant l'antigène le moins affecté. Aucun corrélat de protection immunologique n'a été défini et les conséquences cliniques de la baisse des titres d'antigène coquelucheux sont inconnues. Dans une étude menée auprès d'adultes âgés de >65 ans, le RSVpreF a été administré avec le vaccin inactivé contre la grippe saisonnière. Bien qu'une baisse des titres d'anticorps neutralisants anti-VRS et des titres des essais d'inhibition de l'hémagglutinine spécifiques de la

⁴⁸ Melgar M et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2023;72(29):793–801. See: Advisory Committee on Immunization Practices, October 2024 (<https://www.cdc.gov/acip/meetings/presentation-slides-october-23-24-2024.html>).

⁴⁹ Lloyd P. Evaluation of Guillain-Barré Syndrome (GBS) following respiratory syncytial virus (RSV) vaccination among adults 65 years and older. Advisory Committee on Immunization Practices, October 23–24, 2024 (<https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/05-RSV-Adult-Lloyd-508.pdf>).

⁵⁰ FDA requires Guillain-Barré Syndrome (GBS) warning in the prescribing information for RSV vaccines Abrysvo and Arexvy. US Food and Drug Administration Safety Communication (<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fda-requires-guillain-barre-syndrome-gbs-warning-prescribing-information-rsv-vaccines-abrysvo-and-arexvy>).

⁵¹ ACIP meeting October 2024 (<https://www.cdc.gov/acip/meetings/presentation-slides-october-23-24-2024.html>).

⁵² A guide to RSV vaccination for pregnant women. London: Health Security Agency; 2024 (<https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-maternal-vaccination/a-guide-to-rsv-vaccination-for-pregnant-women>).

⁵³ Peterson JT 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;225:2077–86.

⁴⁸ Melgar M et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2023;72(29):793–801. Voir: Advisory Committee on Immunization Practices, October 2024 (<https://www.cdc.gov/acip/meetings/presentation-slides-october-23-24-2024.html>).

⁴⁹ Lloyd P. Evaluation of Guillain-Barré Syndrome (GBS) following respiratory syncytial virus (RSV) vaccination among adults 65 years and older. Advisory Committee on Immunization Practices, October 23–24, 2024 (<https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/05-RSV-Adult-Lloyd-508.pdf>).

⁵⁰ FDA requires Guillain-Barré Syndrome (GBS) warning in the prescribing information for RSV vaccines Abrysvo and Arexvy. US Food and Drug Administration Safety Communication (<https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fda-requires-guillain-barre-syndrome-gbs-warning-prescribing-information-rsv-vaccines-abrysvo-and-arexvy>).

⁵¹ ACIP meeting October 2024 (<https://www.cdc.gov/acip/meetings/presentation-slides-october-23-24-2024.html>).

⁵² A guide to RSV vaccination for pregnant women. London: Health Security Agency; 2024 (<https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-maternal-vaccination/a-guide-to-rsv-vaccination-for-pregnant-women>).

⁵³ Peterson JT 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;225:2077–86.

noninferior on the basis of predefined criteria.⁵⁴ Currently, there are no data on coadministration of RSVpreF and influenza or Tdap vaccines in pregnant individuals. To date, national advisory committees using the maternal RSV vaccine have determined that RSVpreF can be co-administered with other vaccines that are recommended during pregnancy, including simultaneous vaccination, preferably at different anatomical sites.^{55–57}

Vaccine use in special populations

Impaired transplacental antibody transfer of naturally acquired RSV antibodies has been observed in some maternal conditions, such as hypergammaglobulinemia, HIV-infection, and placental malaria.⁵⁸ To address whether the RSV maternal vaccine has decreased antibody transfer among HIV-infected mothers, a randomized double-blinded randomized controlled trial to evaluate safety and immunogenicity of RSVpreF in pregnant individuals living with stable HIV and their infants is taking place in South Africa.⁵⁹

Programmatic and health systems considerations

Integration of RSVpreF into antenatal care

In 2016, WHO updated its guidance to include an essential core package of integrated routine antenatal care (ANC) interventions.⁶⁰ The recommended interventions span 5 categories: routine antenatal nutrition, maternal and fetal assessment, preventive measures, interventions for management of common physiological symptoms in pregnancy, and health system-level interventions to improve the utilization and quality of ANC. To improve birth outcomes, WHO recommended increasing the number of ANC contacts from 4 to 8, with 5 recommended contacts in the third trimester, which provides more scheduled opportunities to receive RSVpreF in the third trimester. Moreover, the updated ANC guidance emphasizes the multiple benefits on pregnancy outcomes of implementing ultrasound imaging before 24 weeks

souche grippale ait été observée après la coadministration des deux vaccins, toutes les réponses ont été jugées non inférieures sur la base des critères prédéfinis.⁵⁴ Il n'existe actuellement aucune donnée sur la coadministration du RSVpreF et des vaccins antigrippaux ou DTCa chez les personnes enceintes. À ce jour, les comités consultatifs nationaux utilisant le vaccin maternel contre le VRS ont déterminé que le RSVpreF peut être administré en même temps que d'autres vaccins recommandés au cours de la grossesse, notamment par vaccination simultanée, de préférence en des points anatomiques distincts.^{55–57}

Vaccination de populations particulières

Une altération du transfert transplacentaire des anticorps anti-VRS acquis naturellement a été observée lors de certaines affections touchant la mère, telles que l'hypergammaglobulinémie, l'infection à VIH et le paludisme placentaire.⁵⁸ Pour déterminer si le vaccin maternel contre le VRS a entraîné une réduction du transfert d'anticorps chez les mères séropositives pour le VIH, un essai contrôlé randomisé en double insu visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité du RSVpreF chez les personnes enceintes vivant avec une infection à VIH stabilisée et leurs nourrissons est mené en Afrique du Sud.⁵⁹

Considérations relatives aux programmes et aux systèmes de santé

Intégration du RSVpreF aux soins prénatals

En 2016, l'OMS a actualisé ses orientations afin d'inclure un ensemble d'interventions systématiques intégrées de soins prénatals essentiels.⁶⁰ Les interventions recommandées couvrent 5 catégories: les interventions nutritionnelles anténatales habituelles, l'évaluation de la mère et du fœtus, les mesures préventives, les interventions pour la prise en charge des symptômes physiologiques courants de la grossesse et les interventions des systèmes de santé pour améliorer l'utilisation et la qualité des soins prénatals. Pour améliorer les issues de grossesse, l'OMS recommande d'augmenter de 4 à 8 le nombre de visites de soins prénatals, 5 des visites recommandées devant avoir lieu durant le troisième trimestre de la grossesse, ce qui multiplie les occasions planifiées pour l'administration du RSVpreF au cours de cette période. Par ailleurs, les orientations actualisées sur les soins prénatals insistent sur les nombreux avantages pour les

⁵⁴ Athan E et al. Safety and immunogenicity of bivalent RSVpreF vaccine coadministered with seasonal inactivated influenza vaccine in older adults. *Clin Infect Dis*. 2024;78:1360–8.

⁵⁵ Fleming-Dutra KE et al. Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2023. *MMWR*. 2023;72:1115–22.

⁵⁶ RSV vaccination of pregnant women for infant protection: information for healthcare practitioners. London: UK Health Security Agency; 2025 (<https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-programme-information-for-healthcare-professionals/rsv-vaccination-of-pregnant-women-for-infant-protection-information-for-healthcare-practitioners#references>).

⁵⁷ Lineamientos. Técnicos de Vacunación. Virus sincicial respiratorio en personas gestantes. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2024 (p. 20) (https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamientos_vsr.pdf).

⁵⁸ Atwell JE et al. Biological factors that may impair transplacental transfer of RSV antibodies: implications for maternal immunization policy and research priorities for low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2022;40(32):4361–70.

⁵⁹ Clinical trial registration. A study to learn about the vaccine RSVpreF in pregnant participants with HIV and their infants (MORISOT) (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06325657>).

⁶⁰ WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/publications/item/9789241549912>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

⁵⁴ Athan E et al. Safety and immunogenicity of bivalent RSVpreF vaccine coadministered with seasonal inactivated influenza vaccine in older adults. *Clin Infect Dis*. 2024;78:1360–8.

⁵⁵ Fleming-Dutra KE et al. Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2023. *MMWR*. 2023;72:1115–22.

⁵⁶ RSV vaccination of pregnant women for infant protection: information for healthcare practitioners. London: UK Health Security Agency; 2025 (<https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-programme-information-for-healthcare-professionals/rsv-vaccination-of-pregnant-women-for-infant-protection-information-for-healthcare-practitioners#references>).

⁵⁷ Lineamientos. Técnicos de Vacunación. Virus sincicial respiratorio en personas gestantes. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2024 (p. 20) (https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/lineamientos_vsr.pdf).

⁵⁸ Atwell JE et al. Biological factors that may impair transplacental transfer of RSV antibodies: implications for maternal immunization policy and research priorities for low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2022;40(32):4361–70.

⁵⁹ Clinical trial registration. A study to learn about the vaccine RSVpreF in pregnant participants with HIV and their infants (MORISOT) (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06325657>).

⁶⁰ WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 (<https://www.who.int/publications/item/9789241549912>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

of pregnancy. In general, gestational age assessment is less accurate in LMICs, where first ANC visits often occur after the first trimester, and where gestational age dating is more commonly done by less accurate methods (i.e. last menstrual period and fundal height).^{61–63} Greater access to early ultrasound should improve gestational age dating and inform the timing of RSV maternal vaccine administration in LMICs.⁶⁴

Revaccination

Currently, no data are available on the effectiveness or safety of revaccination with RSVpreF in pregnant individuals who were vaccinated during a prior pregnancy.⁵⁵ However, a Phase 1/2 randomized controlled trial of revaccination with RSVpreF 12 months after the initial dose among nonpregnant adults aged 18–49 years showed no observed increase in reactogenicity or adverse event rates after revaccination versus initial vaccination. Most local reactions, systemic events and adverse events were mild or moderate.⁶⁵ Antibody titres 12 months after the initial dose had waned from peak concentrations one month after the initial dose; however, they remained above initial baseline titres. Revaccination led to modest increases in titres but did not reach the peak antibody concentrations observed after the initial dose. Similar patterns of immune response were observed with revaccination among elderly individuals with both RSVpreF as well as the GSK pre-fusion F RSV vaccine.⁶⁶

RSV long-acting monoclonal antibody

Previous passive immunization with pre-formed antibodies

Respigam, an intravenous immunoglobulin containing high levels of RSV-neutralizing antibodies, was one of the first prophylactic treatments approved in the 1990s.⁶⁷ It provided passive immunity by delivering antibodies directly into the bloodstream, reducing severity of RSV infections in preterm infants and in those with chronic lung disease. However, its use was limited due to intra-

issues de grossesse de la mise en place d'échographies avant 24 semaines de grossesse. En général, l'évaluation de l'âge gestationnel est moins précise dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où la première visite de soins prénatals a souvent lieu après le premier trimestre et où la détermination de l'âge gestationnel repose plus fréquemment sur des méthodes dont l'exactitude est moindre (à savoir, dernières règles et hauteur utérine).^{61–63} Un meilleur accès à une imagerie échographique précoce devrait améliorer la détermination de l'âge gestationnel et éclairer sur le moment adéquat pour administrer le vaccin maternel contre le VRS dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.⁶⁴

Revaccination

Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'efficacité ou la sécurité de la revaccination par le RSVpreF chez les personnes enceintes qui avaient été vaccinées au cours d'une grossesse précédente.⁵⁵ Toutefois, un essai contrôlé randomisé de phase 1/2 portant sur la revaccination par le RSVpreF 12 mois après la dose initiale chez des adultes non enceintes âgées de 18 à 49 ans n'a mis en évidence aucune augmentation de la réactogénicité ou des taux d'événements indésirables observés après la revaccination par rapport à la vaccination initiale. La plupart des réactions localisées, des événements généraux et des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée.⁶⁵ Les titres d'anticorps 12 mois après la dose initiale avaient diminué par rapport aux pics de concentration observés un mois après la dose initiale; ils demeuraient toutefois supérieurs aux titres de référence initiaux. La revaccination a entraîné une légère augmentation des titres, mais sans atteindre les pics de concentration en anticorps observés après la dose initiale. Des profils de réponse immunitaire similaires ont été observés lors de la revaccination de personnes âgées aussi bien par le RSVpreF que par le vaccin contre le VRS basé sur la protéine F de préfusion de GSK.⁶⁶

Anticorps monoclonal anti-VRS à longue durée d'action

Sérothérapie précédente au moyen d'anticorps préformés

Respigam, une immunoglobuline administrée par voie intraveineuse contenant de forts taux d'anticorps neutralisants anti-VRS, a été l'un des premiers traitements prophylactiques autorisés dans les années 1990.⁶⁷ Il conférerait une immunité passive en apportant des anticorps directement dans la circulation sanguine, réduisant ainsi la sévérité des infections à VRS chez les nourrissons prématurés et ceux atteints d'une maladie

⁶¹ Moller AB et al. Early antenatal care visit: a systematic analysis of regional and global levels and trends of coverage from 1990 to 2013. *Lancet Glob Health*. 2017;5(10):e977–83. doi:10.1016/S2214-109X(17)30325-X.

⁶² Cutland CL et al. Obstetric and neonatal outcomes in South Africa. *Vaccine*. 2024;42:1352–62.

⁶³ Pugh SJ et al. Estimating gestational age at birth from fundal height and additional anthropometrics: a prospective cohort study. *BJOG*. 2018;125:1397–404.

⁶⁴ Noguchi L et al. Strengthening antenatal care services for all: implementing imaging ultrasound before 24 weeks of pregnancy. *BMJ Glob Health*. 2023;8(5):e011170. doi:10.1136/bmjgh-2022-011170.

⁶⁵ Walsh EE et al. Respiratory syncytial virus prefusion F vaccination: antibody persistence and revaccination. *J Infect Dis*. 2024;30(4):e905–16. doi:10.1093/infdis/jiae185.

⁶⁶ GSK's RSVpreF3 OA vaccine (AREXVY). Advisory Committee on Immunization Practices, 21 June 2023 (<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/129993>).

⁶⁷ Oertel MD. RespiGam: an RSV immune globulin. *Pediatr Nurs*. 1996;22:525–8.

⁶¹ Moller AB et al. Early antenatal care visit: a systematic analysis of regional and global levels and trends of coverage from 1990 to 2013. *Lancet Glob Health*. 2017;5(10):e977–83. doi:10.1016/S2214-109X(17)30325-X.

⁶² Cutland CL et al. Obstetric and neonatal outcomes in South Africa. *Vaccine*. 2024;42:1352–62.

⁶³ Pugh SJ et al. Estimating gestational age at birth from fundal height and additional anthropometrics: a prospective cohort study. *BJOG*. 2018;125:1397–404.

⁶⁴ Noguchi L et al. Strengthening antenatal care services for all: implementing imaging ultrasound before 24 weeks of pregnancy. *BMJ Glob Health*. 2023;8(5):e011170. doi:10.1136/bmjgh-2022-011170.

⁶⁵ Walsh EE et al. Respiratory syncytial virus prefusion F vaccination: antibody persistence and revaccination. *J Infect Dis*. 2024;30(4):e905–16. doi:10.1093/infdis/jiae185.

⁶⁶ GSK's RSVpreF3 OA vaccine (AREXVY). Advisory Committee on Immunization Practices, 21 June 2023 (<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/129993>).

⁶⁷ Oertel MD. RespiGam: an RSV immune globulin. *Pediatr Nurs*. 1996;22:525–8.

venous administration, potential side-effects and high costs. Palivizumab, a monoclonal antibody specifically designed to neutralize RSV, was approved in 1998. Palivizumab is administered intramuscularly, making it more practical for widespread use. However, it requires 5 monthly doses throughout the RSV season, is very expensive and, as such, has had only limited use – primarily in very high-risk infants and young children, mostly in high-income settings.⁶⁸ Two other RSV mAbs – motavizumab and suptavumab – were evaluated in clinical development but did not reach the market, the first due to cutaneous skin reactions⁶⁹ and the second for failure to protect against subgroup RSV-B, due to a genetic variation in the dominant circulating strain.⁷⁰

Nirsevimab characteristics, content, dosage, administration and storage

Nirsevimab (Beyfortus™, AstraZeneca/Sanofi), is a long-acting recombinant monoclonal antibody with an extended half-life, administered as a single intramuscular injection to protect infants throughout their first RSV season.⁷¹ The half-life of nirsevimab was extended through a triple amino acid substitution in the Fc domain, resulting in a half-life of 63–73 days in infants.⁷² Nirsevimab binds to highly-conserved epitopes of the F1 and F2 subunits at site Ø of the RSV F protein, locking the RSV F protein in the prefusion conformation and blocking viral entry into the host cell.⁷¹ Once administered, peak nirsevimab serum concentrations are observed within 7 days.⁷²

The product formulation is a single-dose prefilled syringe, which is available in concentrations of 50 mg/0.5 mL or 100 mg/mL. It is stored at 2–8°C before use and must be used within 8 hours after removal from refrigeration, or discarded. The product is administered intramuscularly, with an authorized dosage of 50 mg for individuals <5 kg in body weight and 100 mg if the body weight is ≥5 kg.⁷³

Nirsevimab efficacy

During the Phase 2b trial among moderate preterm infants, all nirsevimab recipients received a single 50 mg dose of nirsevimab. However, in infants weighing

pulmonaire chronique. La voie d'administration intraveineuse, ses effets secondaires potentiels et son coût élevé ont toutefois limité son utilisation. Le palivizumab, un anticorps monoclonal spécifiquement conçu pour neutraliser le VRS, a été autorisé en 1998. Le palivizumab est administré par voie intramusculaire, ce qui facilite une utilisation étendue. Néanmoins, il impose d'administrer 5 doses par mois pendant toute la saison de circulation du VRS et très onéreux, ce qui a limité son utilisation – réservée essentiellement aux nourrissons et aux jeunes enfants à très haut risque, majoritairement dans les pays à revenu élevé.⁶⁸ Deux autres AcM anti-VRS – le motavizumab et le suptavumab – ont fait l'objet d'évaluations au cours du processus de développement clinique, mais n'ont pas été mis sur le marché, le premier en raison de réactions cutanées⁶⁹ et le second d'une incapacité à protéger contre le sous-groupe VRS-B liée à une variation génétique dans la souche circulante dominante.⁷⁰

Caractéristiques, composition, posologie, administration et conservation du nirsévimab

Le nirsévimab (Beyfortus™, AstraZeneca/Sanofi) est un anticorps monoclonal recombiné à longue durée d'action et à demi-vie prolongée, qui est administré par injection intramusculaire unique afin de protéger les nourrissons durant leur première saison de VRS.⁷¹ La demi-vie du nirsévimab a été prolongée au moyen d'une triple substitution d'acides aminés dans le domaine Fc, ce qui a permis d'obtenir une demi-vie de 63–73 jours chez le nourrisson.⁷² Le nirsévimab se lie à des épitopes fortement conservés sur les sous-unités F1 et F2 dans le site Ø de la protéine F du VRS, verrouillant cette dernière en conformation de préfusion et empêchant le virus de pénétrer dans la cellule hôte.⁷¹ Après administration, les pics de concentration sérique du nirsévimab sont observés dans un délai de 7 jours.⁷²

Le produit est formulé en seringue préremplie unidose, disponible en concentration de 50 mg/0,5 mL ou 100 mg/mL. Il doit être conservé à une température comprise entre 2 et 8 °C avant utilisation et être utilisé dans les 8 heures après sortie du réfrigérateur. Passé ce délai, il doit être éliminé. Le produit est administré par voie intramusculaire, la posologie autorisée étant de 50 mg pour les personnes dont le poids corporel est <5 kg et de 100 mg chez celles dont le poids corporel est ≥5 kg.⁷³

Efficacité du nirsévimab

Au cours de l'essai de phase 2b mené chez des nourrissons légèrement prématurés, tous les nourrissons du groupe nirsévimab ont reçu une dose unique de 50 mg de nirsévimab. Cependant,

⁶⁸ Mac S et al. Cost-effectiveness of Palivizumab for respiratory syncytial virus: a systematic review. *Pediatrics*. 2019;143(5):e20184064. doi:10.1542/peds.2018-4064.

⁶⁹ Carbonell-Estrany X et al, Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*. 2010;125(1):e35–51. doi:10.1542/peds.2008-1036.

⁷⁰ Simões EAF et al. Suptavumab for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4400–8. doi:10.1093/cid/ciaa951.

⁷¹ Hammitt LL et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 2022;386:837–46.

⁷² Jorgensen SCJ. Nirsevimab: review of pharmacology, antiviral activity and emerging clinical experience for respiratory syncytial virus infection in infants. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78:1143–9.

⁷³ Nirsevimab package insert. Silver Spring (MD): United States Food and Drug Administration; 2023 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761328s007lbl.pdf).

⁶⁸ Mac S et al. Cost-effectiveness of Palivizumab for respiratory syncytial virus: a systematic review. *Pediatrics*. 2019;143(5):e20184064. doi:10.1542/peds.2018-4064.

⁶⁹ Carbonell-Estrany X et al, Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*. 2010;125(1):e35–51. doi:10.1542/peds.2008-1036.

⁷⁰ Simões EAF et al. Suptavumab for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4400–8. doi:10.1093/cid/ciaa951.

⁷¹ Hammitt LL et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 2022;386:837–46.

⁷² Jorgensen SCJ. Nirsevimab: review of pharmacology, antiviral activity and emerging clinical experience for respiratory syncytial virus infection in infants. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78:1143–9.

⁷³ Nirsevimab package insert. Silver Spring (MD): United States Food and Drug Administration; 2023 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761328s007lbl.pdf).

≥5kg at the time of administration, nirsevimab concentrations and efficacy estimates were lower. Therefore, in the Phase 3 trial among preterm and full-term infants, 2 different doses were administered: a 50 mg dose given to infants <5kg and a 100 mg dose given to infants weighing ≥5kg.⁷¹ Pooled efficacy data from infants from the Phase 2b trial that received the optimal dose (i.e. infants <5kg) and data from all infants in the Phase 3 trial showed pooled efficacy of 77.3% (95% CI: 50.3-89.7) against RSV-associated LRTI with hospitalization and 79.5% (95% CI: 65.9-87.7) against medically attended RSV-associated LRTI.⁷⁴ Additionally, in the pooled analysis of Phase 2b and Phase 3 data, nirsevimab recipients had 43.8% (95% CI: 18.8–61.1) fewer hospitalizations for respiratory illness of any cause, 35.4% (95% CI: 21.5–46.9) fewer all-cause medically-attended LRTIs, 41.9% fewer (95% CI: 25.7–54.6) all-cause LRTI outpatient visits, with a reduction in antibiotic prescribing of 23.6% (95% CI: 3.8–39.3).⁷⁴ All efficacy outcomes were measured up until 151 days (i.e. 5 months). However, pharmacokinetics data and data from the Phase 3 trial in South Africa (where an out-of-season RSV outbreak occurred) suggest that protection may extend beyond 5 months, although the study was underpowered for outcomes after 5 months (hazard ratio: 0.491; 95% CI 0.158–1.523).^{71, 75}

Nirsevimab post-market effectiveness

Nirsevimab has been used in several countries during the northern hemisphere RSV season in 2023–2024 and the southern hemisphere RSV season in 2024. In Galicia, Spain, where seasonal administration of nirsevimab started in September 2023 and concluded in March 2024, the product was offered to 3 groups: infants born during the campaign as a birth dose, infants younger than 6 months at the start of the campaign, and infants aged 6–24 months with underlying conditions at high risk of severe RSV.⁷⁶ Coverage was >90% among eligible children. An interim analysis of effectiveness in the first 3 months of the campaign showed 82% (95% CI: 65.6–90.2) against RSV-associated LRTI hospitalization and 86.9% (95% CI: 69.1–94.2) against severe RSV-associated LRTI hospitalization. Effectiveness against all-cause LRTI hospitalization and all-cause hospitalization was also demonstrated, with rates of 69.2% (95% CI: 55.9–78.0) and 66.2% (95% CI: 56.0–73.7), respectively.⁷⁶ Similar high effectiveness against RSV-associated-LRTI

chez les nourrissons pesant ≥5 kg au moment de l'administration, des concentrations en nirsévimab et des estimations de l'efficacité plus faibles ont été obtenues. Par conséquent, dans l'essai de phase 3 mené chez des nourrissons prématurés et à terme, 2 doses différentes ont été administrées: une dose de 50 mg aux nourrissons pesant <5 kg et une dose de 100 mg à ceux pesant ≥5 kg.⁷¹ Les données d'efficacité groupées des nourrissons participant à l'essai de phase 2b ayant reçu la dose optimale (c.-à-d. les nourrissons de <5 kg) et les données de tous les nourrissons participant à l'essai de phase 3 ont montré une efficacité combinée de 77,3% (IC à 95%: 50,3-89,7) contre les IVRI dues au VRS avec hospitalisation et de 79,5% (IC à 95%: 65,9-87,7) contre les IVRI dues au VRS nécessitant des soins médicaux.⁷⁴ De plus, selon l'analyse groupée des données de phase 2b et de phase 3, chez les nourrissons ayant reçu le nirsévimab, les hospitalisations pour maladie respiratoire, quelle qu'en soit l'étiologie, ont été réduites de 43,8% (IC à 95%: 18,8-61,1), les IVRI de toutes étiologies nécessitant des soins médicaux ont diminué de 35,4% (IC à 95%: 21,5-46,9), les consultations externes pour IVRI de toutes étiologies ont baissé de 41,9% (IC à 95%: 25,7-54,6), avec une réduction de la prescription d'antibiotiques de 23,6% (IC à 95%: 3,8-39,3).⁷⁴ Tous les résultats d'efficacité ont été mesurés jusqu'à 151 jours (5 mois). Toutefois, les données de pharmacocinétique et les données de l'essai de phase 3 réalisé en Afrique du Sud (où une flambée épidémique est survenue en dehors de la saison de circulation du VRS) laissent penser que la protection pourrait se prolonger au-delà de 5 mois, bien que la puissance de l'étude ait été insuffisante pour évaluer les résultats postérieurs à 5 mois (rapport de risque: 0,491; IC à 95%: 0,158-1,523).^{71, 75}

Efficacité réelle du nirsévimab

Le nirsévimab a été utilisé dans plusieurs pays pendant la saison de circulation du VRS 2023 2024 dans l'hémisphère nord et la saison de circulation du VRS 2024 dans l'hémisphère sud. En Galice (Espagne), où l'administration saisonnière du nirsévimab a commencé en septembre 2023 et s'est achevée en mars 2024, le produit a été proposé à 3 groupes: les nourrissons nés pendant la campagne, sous la forme d'une dose à la naissance, les nourrissons de moins de 6 mois au début de la campagne et les nourrissons âgés de 6 à 24 mois atteints d'une maladie sous-jacente qui présentaient un risque élevé de formes graves de l'infection à VRS.⁷⁶ La couverture était >90% chez les enfants justiciables de la vaccination. Une analyse intermédiaire de l'efficacité au cours des 3 premiers mois de la campagne a mis en évidence une efficacité de 82% (IC à 95%: 65,6-90,2) contre les hospitalisations pour IVRI liées au VRS et de 86,9% (IC à 95%: 69,1-94,2) contre les hospitalisations pour IVRI sévères liées au VRS. Une efficacité contre les hospitalisations pour les IVRI de toutes étiologies et contre les hospitalisations toutes causes confondues a également été établie, avec des taux de 69,2% (IC

⁷⁴ Simões EAF et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):180–9. doi:10.1016/S2352-4642(22)00321-2.

⁷⁵ Clegg L et al. Population pharmacokinetics of nirsevimab in preterm and term infants. *J Clin Pharmacol*. 2024;64:555–67.

⁷⁶ Ares-Gómez S et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024;8:817–28.

⁷⁴ Simões EAF et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):180–9. doi:10.1016/S2352-4642(22)00321-2.

⁷⁵ Clegg L et al. Population pharmacokinetics of nirsevimab in preterm and term infants. *J Clin Pharmacol*. 2024;64:555–67.

⁷⁶ Ares-Gómez S et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2024;8:817–28.

hospitalization was reported in other regions of Spain.⁷⁷ Preliminary estimates of effectiveness against RSV-associated-LRTI hospitalization ranged from 75.9% to 80.6% in France,⁷⁸ 90% in the general population of the United States⁷⁹ and 89% among Alaskan natives.⁸⁰ It should be noted that most of these effectiveness estimates were conducted within the first few months after administration of the product and may not necessarily reflect effectiveness through the entire RSV season, as antibody levels decline over time.

Safety of nirsevimab

Nirsevimab was generally well-tolerated in healthy term and preterm infants in the Phase 2b and 3 trials. Among 2570 nirsevimab recipients, 6 adverse events of special interest were observed. All were skin and subcutaneous tissue disorders, including rash (in 2 subjects), maculopapular rash (in 2 subjects), petechiae (in one subject) and papular rash (in one subject).⁸¹

Trial data also showed that nirsevimab recipients exhibited no evidence of enhanced disease during their second RSV season.⁸² Serology testing found similar seroresponse rates to the post-fusion form of the RSV F protein between nirsevimab and placebo recipients, suggesting that – while nirsevimab protects from severe disease – RSV infections and natural immune responses still occur.⁸³ Furthermore, the incidence of anti-drug antibodies to nirsevimab in the Phase 2b and Phase 3 trials was generally low (6%), with no effect observed on clinical efficacy or safety.^{71, 75, 84}

In post-market safety surveillance, over 2 million doses of nirsevimab have been administered, and the overall safety profile is favourable. However, very rare potential hypersensitivity reactions have been reported in the United

à 95%: 55,9-78,0) et 66,2% (IC à 95%: 56,0-73,7), respectivement.⁷⁶ Une forte efficacité comparable contre les hospitalisations pour IVRI liées au VRS a été signalée dans d'autres régions d'Espagne.⁷⁷ Les premières estimations de l'efficacité contre les hospitalisations pour IVRI liées au VRS étaient comprises entre 75,9% et 80,6% en France,⁷⁸ et étaient de 90% dans la population générale des États-Unis⁷⁹ et de 89% parmi les autochtones d'Alaska.⁸⁰ Il convient de noter que la plupart de ces estimations de l'efficacité ont été menées au cours des quelques mois suivant l'administration du produit et pourraient ne pas toujours refléter l'efficacité tout au long de la saison de circulation du VRS, les taux d'anticorps diminuant au fil du temps.

Sécurité du nirsévimab

Au cours des essais de phase 2b et 3, le nirsévimab a généralement été bien toléré par les nourrissons en bonne santé nés à terme ou prématurés. Chez les 2570 nourrissons ayant reçu le nirsévimab, 6 événements indésirables d'intérêt particulier ont été observés. Il s'agissait exclusivement d'affections de la peau et du tissu sous-cutané, parmi lesquelles: éruption cutanée (2 sujets), éruption maculopapuleuse (2 sujets), pétéchies (un sujet) et éruption papulaire (un sujet).⁸¹

En outre, les données de l'essai n'ont mis en évidence aucun signe de maladie aggravée chez les nourrissons ayant reçu le nirsévimab au cours de leur deuxième saison de VRS.⁸² Les tests sérologiques ont montré des taux de séroréponse à la forme post-fusion de la protéine F du VRS similaires dans le groupe nirsévimab et le groupe placebo, ce qui laisse penser que, si le nirsévimab protège contre les formes sévères de la maladie, des infections à VRS et des réponses immunitaires naturelles continuent de survenir.⁸³ En outre, l'incidence des anticorps anti-médicaments dirigés contre le nirsévimab dans les essais de phase 2b et de phase 3 était généralement faible (6%), sans qu'un effet soit observé sur l'efficacité clinique ou la sécurité.^{71, 75, 84}

Durant la surveillance de la sécurité post-autorisation, plus de 2 millions de doses de nirsévimab ont été administrées et le profil d'innocuité global s'est montré favorable. Cependant, de très rares réactions d'hypersensibilité potentielles ont été signa-

⁷⁷ López-Lacort M et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill.* 2024;29(6):2400046. doi:10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046.

⁷⁸ Santé Publique France, April 2024 (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2024/bronchiolite-deux-etudes-francaises-demonstrent-l-efficacite-du-beyfortus-R-dans-la-prevention-des-cas-graves-et-la-reduction-des-hospitalisations>).

⁷⁹ Moline HL et al. Early estimate of nirsevimab effectiveness for prevention of respiratory syncytial virus-associated hospitalization among infants entering their first respiratory syncytial virus season – New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. *MMWR.* 2024;73:209–14.

⁸⁰ Lefferts B, et al. Nirsevimab effectiveness against medically attended respiratory syncytial virus illness and hospitalization among Alaska native children – Yukon-Kuskokwim Delta Region, Alaska, October 2023–June 2024. *MMWR.* 2024;73(45):1015–21. doi:10.15585/mmwr.mm7345a.

⁸¹ Mankad VS et al. Comprehensive summary of safety data on nirsevimab in infants and children from all pivotal randomized clinical trials. *Pathogens.* 2024;13(6):503. doi:10.3390/pathogens13060503.

⁸² Dagan R et al. Infants receiving a single dose of nirsevimab to prevent RSV do not have evidence of enhanced disease in their second RSV season. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13:144–7.

⁸³ Wilkins D et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med.* 2023;29:1172–9.

⁸⁴ Griffin MP et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;383:415–25.

⁷⁷ López-Lacort M et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill.* 2024;29(6):2400046. doi:10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046.

⁷⁸ Santé Publique France, April 2024 (<https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2024/bronchiolite-deux-etudes-francaises-demonstrent-l-efficacite-du-beyfortus-R-dans-la-prevention-des-cas-graves-et-la-reduction-des-hospitalisations>).

⁷⁹ Moline HL et al. Early estimate of nirsevimab effectiveness for prevention of respiratory syncytial virus-associated hospitalization among infants entering their first respiratory syncytial virus season – New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024. *MMWR.* 2024;73:209–14.

⁸⁰ Lefferts B, et al. Nirsevimab effectiveness against medically attended respiratory syncytial virus illness and hospitalization among Alaska native children – Yukon-Kuskokwim Delta Region, Alaska, October 2023–June 2024. *MMWR.* 2024;73(45):1015–21. doi:10.15585/mmwr.mm7345a.

⁸¹ Mankad VS et al. Comprehensive summary of safety data on nirsevimab in infants and children from all pivotal randomized clinical trials. *Pathogens.* 2024;13(6):503. doi:10.3390/pathogens13060503.

⁸² Dagan R et al. Infants receiving a single dose of nirsevimab to prevent RSV do not have evidence of enhanced disease in their second RSV season. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13:144–7.

⁸³ Wilkins D et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med.* 2023;29:1172–9.

⁸⁴ Griffin MP et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;383:415–25.

States – including urticaria, dyspnea, cyanosis and/or hypotonia. As a result, the product label has been updated by the United States Food and Drug Administration.⁸⁵

While the nirsevimab binding site on the F protein has been shown to be highly conserved on the basis of sequencing data from specimens collected between 1956 and 2021,⁸⁶ and nirsevimab escape variants were very rare in the trials conducted (with only 3 variants identified from 2 infants), there is some concern that widespread use of nirsevimab could drive the emergence of resistant escape variants.⁷² Several prospective observational studies to assess the stability of the nirsevimab binding site are ongoing or planned in countries in both northern and southern hemispheres. One recent observational study from France confirmed that nirsevimab breakthrough variants remain very rare, even after widespread use.⁸⁷ However, the study also found 2 RSV-B breakthrough infections with resistance-associated substitutions, highlighting the importance of continued molecular surveillance globally.⁸⁷

Interchangeability

Nirsevimab and palivizumab should not be used for the same baby during the same RSV season as no data support the benefits of combined use of both products. However, data are available to support the administration of nirsevimab to high-risk children who previously received palivizumab to prevent RSV during their second RSV season.⁸¹

Co-administration

In the pivotal clinical trials of nirsevimab, approximately one-third of study participants received a vaccination within 14 days of receiving nirsevimab or placebo. There was a slight increase in fever among subjects who received nirsevimab and routine childhood vaccines within 14 days of each other compared with those who received placebo and other vaccines (1.5% versus 0.6%); however, the percentage of subjects with fever was small. Moreover, there is no evidence that co-administering palivizumab with childhood vaccines results in lower effectiveness, suggesting that the same may be true of nirsevimab. Since nirsevimab is a passively delivered antibody targeting a specific epitope on the RSV pre-F protein, it is unlikely to interfere with the active immune response of co-administered vaccines.^{88, 89}

lées aux États-Unis, notamment urticaire, dyspnée, cyanose et/ou hypotonie. L'étiquetage du produit a été mis à jour en conséquence par la Food and Drug Administration des États-Unis.⁸⁵

Bien que les données de séquençage des échantillons prélevés entre 1956 et 2021 aient montré que le site de fixation du nirsévimab sur la protéine F est fortement conservé⁸⁶ et que les variants d'échappement au nirsévimab aient été très rares dans les essais réalisés (seulement 3 variants identifiés chez 2 nourrissons), on craint que l'utilisation généralisée du nirsévimab ne favorise l'émergence de variants d'échappement résistants.⁷² Plusieurs études d'observation prospectives visant à évaluer la stabilité du site de fixation du nirsévimab sont en cours ou prévues dans des pays des hémisphères nord et sud. Une étude d'observation récemment menée en France a confirmé que les variants entraînant une infection post-vaccinale au nirsévimab restent très rares, même après une utilisation généralisée.⁸⁷ Toutefois, cette étude a également mis en évidence 2 infections post-vaccinales par un VRS-B porteur de substitutions conférant une résistance, soulignant qu'il est important de poursuivre la surveillance moléculaire à l'échelle mondiale.⁸⁷

Interchangeabilité

Le nirsévimab et le palivizumab ne doivent pas être administrés à un même nourrisson au cours d'une même saison de circulation du VRS, car il n'existe aucune donnée démontrant des bénéfices en cas d'utilisation combinée de ces deux produits. Cependant, il existe des données en faveur de l'administration de nirsévimab aux enfants à haut risque ayant précédemment reçu du palivizumab pour prévenir les infections à VRS au cours de leur deuxième saison de VRS.⁸¹

Coadministration

Lors des essais cliniques pivots sur le nirsévimab, environ un tiers des participants à l'étude ont été vaccinés dans les 14 jours qui ont suivi l'administration du nirsévimab ou du placebo. Les cas de fièvre ont légèrement augmenté chez les sujets qui ont reçu le nirsévimab et les vaccins pédiatriques systématiques à 14 jours d'intervalle par rapport à ceux qui ont reçu le placebo et d'autres vaccins (1,5% contre 0,6%). Néanmoins, le pourcentage de sujets présentant de la fièvre était faible. En outre, aucune donnée ne met en évidence une baisse d'efficacité en cas de coadministration du palivizumab et de vaccins pédiatriques, ce qui pourrait également s'appliquer au nirsévimab.⁸⁸ Étant donné que le nirsévimab est un anticorps administré de manière passive qui cible un épitope spécifique sur la protéine pre-F du VRS, il est peu susceptible de perturber la réponse immunitaire active des vaccins coadministrés.^{88, 89}

⁸⁵ For United States Food and Drug Administration highlights of prescribing information on BEYFORTUS™, see: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761328s005lbl.pdf.

⁸⁶ Wilkins D et al. Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational study sequencing data. *Lancet Infect Dis.* 2023;23:856–66.

⁸⁷ Fourati S et al. Genotypic and phenotypic characterisation of respiratory syncytial virus after nirsevimab breakthrough infections: a large, multicentre, observational, real-world study. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(3):301–11.

⁸⁸ Esposito S et al. Coadministration of anti-viral monoclonal antibodies with routine pediatric vaccines and implications for nirsevimab use: a white paper. *Front Immunol.* 2021;12:708939.

⁸⁹ Sparrow E et al. WHO preferred product characteristics for monoclonal antibodies for passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants – key considerations for global use. *Vaccine.* 2022;40(26):3506–10. doi:10.1016/j.vaccine.2022.02.040.

⁸⁵ Pour les données essentielles des informations de prescription sur BEYFORTUS™ de la Food and Drug Administration des États-Unis, voir: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761328s005lbl.pdf.

⁸⁶ Wilkins D et al. Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational study sequencing data. *Lancet Infect Dis.* 2023;23:856–66.

⁸⁷ Fourati S et al. Genotypic and phenotypic characterisation of respiratory syncytial virus after nirsevimab breakthrough infections: a large, multicentre, observational, real-world study. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(3):301–11.

⁸⁸ Esposito S et al. Coadministration of anti-viral monoclonal antibodies with routine pediatric vaccines and implications for nirsevimab use: a white paper. *Front Immunol.* 2021;12:708939.

⁸⁹ Sparrow E et al. WHO preferred product characteristics for monoclonal antibodies for passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants – key considerations for global use. *Vaccine.* 2022;40(26):3506–10. doi:10.1016/j.vaccine.2022.02.040.

Monoclonal antibody use in special populations

In a Phase 1/2 trial, nirsevimab has been shown to be safe, with a similar pharmacokinetic profile in infants and young children at high-risk of severe RSV disease, including those with chronic lung disease, congenital heart disease, and those born preterm.⁷⁴ Additionally, another Phase 1/2 trial supported these findings, demonstrating that nirsevimab is safe in immunocompromised children aged ≤ 24 months.⁹⁰

Costs and cost-effectiveness of RSV immunization with maternal vaccine or long-acting monoclonal antibody

Several studies in LMICs help inform our understanding of costs of RSV illness. Current estimates vary widely, ranging from US\$ 10 per outpatient RSV case in Malawi to over US\$ 1000 in hospital settings in Latin America or Asia, with even higher costs for admissions requiring intensive care.⁹¹⁻⁹³ A study evaluating the cost-effectiveness of RSV interventions in 133 LMICs found that – at a cost-effectiveness threshold of 0.5 gross domestic product (GDP) per capita per disability-adjusted life year averted – RSV interventions could be cost-saving in one-third of countries evaluated and cost-effective in the remaining two-thirds, assuming a product price range of US\$ 3.50–US\$ 7 per dose, depending on the country's income level.⁹⁴ Another study, focusing on Kenya and South Africa and using recent local incidence data for each country, examined RSV maternal vaccination and long-acting mAbs at differentiated product prices.⁹⁵ Both products were found to be cost-effective at moderate product prices (i.e. in the range US\$ 5–40).

As product prices remain uncertain for most LMICs, the relative cost-effectiveness of RSV mAbs and maternal vaccine remains unknown. To provide insight until pricing is clarified, PATH undertook a cross-country (unpublished) analysis to demonstrate the relationship between product price and cost-effectiveness using an existing RSV model.^{38, 42, 95, 96} At equivalent moderate product prices, both an RSV mAb and maternal vaccine

Utilisation de l'anticorps monoclonal dans des populations particulières

Lors d'un essai de phase 1/2, le nirsévimab s'est avéré sans danger, avec un profil pharmacocinétique similaire chez les nourrissons et les jeunes enfants qui présentent un risque élevé de formes graves de l'infection à VRS, notamment ceux atteints d'une maladie pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale et ceux nés avant terme.⁷⁴ De plus, un autre essai de phase 1/2 a confirmé ces résultats et ainsi démontré que le nirsévimab est sans danger chez les enfants immunodéprimés âgés de ≤ 24 mois.⁹⁰

Coûts et rapport coût-efficacité de la vaccination contre le VRS au moyen d'un vaccin maternel ou d'un anticorps monoclonal à longue durée d'action

Plusieurs études menées dans des pays à revenu faible ou intermédiaire apportent un éclairage sur les coûts liés aux infections à VRS. Les estimations actuelles sont extrêmement variables, allant de 10 dollars des États-Unis (USD) par cas ambulatoire d'infection à VRS au Malawi à plus de 1000 USD en milieu hospitalier en Amérique latine ou en Asie, les coûts augmentant encore lorsque des soins intensifs sont nécessaires.⁹¹⁻⁹³ Une étude évaluant le rapport coût-efficacité des interventions de lutte contre les infections à VRS dans 133 pays à revenu faible ou intermédiaire a révélé que – avec un seuil de rentabilité de 0,5 produit intérieur brut (PIB) par habitant et par année de vie ajustée sur l'incapacité évitée – ces interventions pouvaient permettre des économies dans un tiers des pays évalués et être financièrement avantageuses dans les deux tiers restants, en supposant une fourchette de prix de 3,50-7 USD par dose de produit, selon le niveau de revenu du pays.⁹⁴ Une autre étude, qui s'est intéressée essentiellement au Kenya et à l'Afrique du Sud et a utilisé des données d'incidence locale récentes pour chaque pays, a examiné la vaccination maternelle contre le VRS et les AcM à longue durée d'action à des prix différenciés.⁹⁵ Les deux produits se sont avérés financièrement avantageux à des prix modérés (c.-à-d. dans la fourchette de 5-40 USD).

Les prix des produits restant incertains dans la plupart des pays à revenu faible ou intermédiaire, le rapport coût-efficacité relatif des AcM anti-VRS et du vaccin maternel ne peut être déterminé. Pour donner une perspective en attendant que la tarification soit clarifiée, le PATH a réalisé une analyse transnationale (non publiée) afin d'établir la relation entre le prix des produits et le rapport coût-efficacité sur la base d'un modèle existant pour le VRS.^{38, 42, 95, 96} À des prix modérés équi-

⁹⁰ Domachowski J, MUSIC Study Group. Safety and pharmacokinetics of nirsevimab in immunocompromised children. *Pediatrics*. 2024;154(4):e2024066508. doi:10.1542/peds.2024-066508.

⁹¹ Wittenauer R et al. Cost of childhood RSV management and cost-effectiveness of RSV interventions: a systematic review from a low- and middle-income country perspective. *BMC Med*. 2023;21:121.

⁹² Moyes J et al. The economic burden of RSV-associated illness in children aged <5 years, South Africa 2011–2016. *BMC Med*. 2023;21:146.

⁹³ Dvorkin J et al. Cost of illness due to respiratory syncytial virus acute lower respiratory tract infection among infants hospitalized in Argentina. *BMC Public Health*. 2024;24:427.

⁹⁴ Mahmud S et al. Cost-effectiveness of pharmaceutical strategies to prevent respiratory syncytial virus disease in young children: a decision-support model for use in low-income and middle-income countries. *BMC Med*. 2023;21:138.

⁹⁵ Koltai M et al. Estimating the cost-effectiveness of maternal vaccination and monoclonal antibodies for respiratory syncytial virus in Kenya and South Africa. *BMC Med*. 2023;21:120.

⁹⁶ Baral R et al. Impact and cost-effectiveness of potential interventions against infant respiratory syncytial virus (RSV) in 131 low-income and middle-income countries using a static cohort model. *BMJ Open*. 2021;11:e046563.

⁹⁰ Domachowski J, MUSIC Study Group. Safety and pharmacokinetics of nirsevimab in immunocompromised children. *Pediatrics*. 2024;154(4):e2024066508. doi:10.1542/peds.2024-066508.

⁹¹ Wittenauer R et al. Cost of childhood RSV management and cost-effectiveness of RSV interventions: a systematic review from a low- and middle-income country perspective. *BMC Med*. 2023;21:121.

⁹² Moyes J et al. The economic burden of RSV-associated illness in children aged <5 years, South Africa 2011–2016. *BMC Med*. 2023;21:146.

⁹³ Dvorkin J et al. Cost of illness due to respiratory syncytial virus acute lower respiratory tract infection among infants hospitalized in Argentina. *BMC Public Health*. 2024;24:427.

⁹⁴ Mahmud S et al. Cost-effectiveness of pharmaceutical strategies to prevent respiratory syncytial virus disease in young children: a decision-support model for use in low-income and middle-income countries. *BMC Med*. 2023;21:138.

⁹⁵ Koltai M et al. Estimating the cost-effectiveness of maternal vaccination and monoclonal antibodies for respiratory syncytial virus in Kenya and South Africa. *BMC Med*. 2023;21:120.

⁹⁶ Baral R et al. Impact and cost-effectiveness of potential interventions against infant respiratory syncytial virus (RSV) in 131 low-income and middle-income countries using a static cohort model. *BMJ Open*. 2021;11:e046563.

appear cost-effective in a similar number of countries. For example, in 43 low-income countries at US\$ 10 per dose, the maternal vaccine and mAb would be below a cost-effectiveness threshold of 0.5 GDP per capita in 53% and 56% of those countries, respectively. In contrast, at US\$ 4 per dose and the same threshold, both products would be cost-effective in all these countries. However, mAbs are anticipated to be priced higher than the maternal vaccine due to higher production costs. In the PATH analysis, if the mAb is priced at US\$ 20 per dose, it would exceed the same threshold and would not be cost-effective in any of these 43 low-income countries. Nevertheless, the mAb would still be considered cost-effective in many middle-income countries at the same threshold due to their higher GDP per capita.

WHO's position

Given the global burden of severe RSV disease among young infants, WHO recommends that all countries introduce products for the prevention of severe RSV disease in this population. Decisions to use maternal RSV vaccination and/or a long-acting mAb should consider factors such as cost, cost-effectiveness, financing, supply, anticipated coverage and feasibility of implementation within the existing health system.

Schedule and timing

For countries deciding to use the maternal vaccine as the primary preventive strategy, WHO recommends administering a single dose of RSVpreF in the third trimester of pregnancy, as defined in the local context (defined as ≥ 28 weeks gestation in most settings). Ideally, vaccination should occur more than 2 weeks before delivery to ensure adequate transfer of antibodies to protect the baby. However, even when administered in the weeks immediately before delivery, the transfer of lesser amounts of antibodies is still likely to provide some protection. Therefore, no upper limit of week of gestation for vaccination is recommended except for women in active labour who should not receive the RSV vaccine.

Although a causal link between maternal RSV vaccination and preterm birth has not been established, the recommendation to limit vaccination to the third trimester is precautionary. This precludes any possibility of the vaccine being associated with extremely preterm births before the third trimester because these have the highest risk of mortality and serious sequelae. Moreover, a third trimester recommendation still provides opportunities for achieving high vaccine coverage through ANC contacts, while allowing adequate time for transplacental antibody transfer to confer protection, including for most premature infants who are at higher risk of severe RSV. A third trimester vaccine recommendation also can enhance programmatic feasibility in LMICs by linking the vaccine with

valents, les Acm anti-VRS comme le vaccin maternel semblent financièrement avantageux dans un nombre comparable de pays. Ainsi, dans 43 pays à faible revenu appliquant un prix de 10 USD par dose, le vaccin maternel et les Acm se trouveraient sous un seuil de rentabilité égal à 0,5 fois le PIB par habitant dans 53% et 56% de ces pays, respectivement. À l'inverse, si l'on retient un prix de 4 USD par dose et le même seuil, les deux produits seraient financièrement avantageux dans l'ensemble de ces pays. Cependant, on s'attend à ce que les Acm soient proposés à un tarif supérieur à celui du vaccin maternel, les coûts de production étant plus élevés. Selon l'analyse de PATH, si le prix des Acm était fixé à 20 USD par dose, il dépasserait alors le seuil préalablement proposé et ne serait avantageux dans aucun de ces 43 pays à faible revenu. Néanmoins, les Acm seraient encore considérés comme d'un bon rapport coût-efficacité dans de nombreux pays à revenu intermédiaire avec le seuil préalablement retenu, compte tenu de leur PIB par habitant plus élevé.

Position de l'OMS

Compte tenu de la charge mondiale des formes graves d'infection à VRS chez les nourrissons, l'OMS recommande que des produits destinés à prévenir ces formes d'infection dans cette population soient introduits dans tous les pays. Le choix entre le vaccin maternel anti-VRS et/ou un Acm à longue durée d'action doit tenir compte de facteurs tels que les coûts, le rapport coût-efficacité, les financements, l'approvisionnement, la couverture escomptée et la faisabilité de la mise en œuvre dans le cadre du système de santé existant.

Calendrier

Dans les pays qui décident de recourir au vaccin maternel en tant que stratégie de prévention primaire, l'OMS recommande d'administrer une dose unique de RSVpreF au cours du troisième trimestre de la grossesse, tel qu'il est défini dans le contexte local (≥ 28 semaines de gestation dans la plupart des cas). Dans l'idéal, la vaccination doit avoir lieu plus de 2 semaines avant l'accouchement afin de garantir un transfert d'anticorps suffisant pour protéger le nourrisson. Toutefois, même lorsque le vaccin est administré dans les semaines qui précèdent l'accouchement, il est probable que le transfert d'une quantité moindre d'anticorps confère malgré tout un certain niveau de protection. Par conséquent, aucune limite supérieure en semaines de gestation pour la vaccination n'est recommandée, sauf chez les femmes en phase active d'accouchement, qui ne doivent pas recevoir le vaccin contre le VRS.

Bien qu'aucun lien de causalité entre la vaccination maternelle contre le VRS et les naissances prématurées n'ait été établi, il est recommandé de limiter la vaccination au troisième trimestre par mesure de précaution. Ceci écarte toute possibilité que le vaccin soit associé à une prématurité extrême avant le troisième trimestre, pour laquelle le risque de mortalité et de séquelles graves est le plus élevé. En outre, la recommandation de se limiter au troisième trimestre doit malgré tout permettre d'atteindre une forte couverture vaccinale dans le cadre des visites de soins prénatals, tout en laissant suffisamment de temps pour que le transfert transplacentaire d'anticorps se produise et confère une protection, même chez les nourrissons les plus prématurés qui courent un risque plus élevé de formes graves d'infection à VRS. Par ailleurs, une telle recommandation peut améliorer la faisabilité programmatique dans les pays à revenu

the increased number of ANC contacts and other ANC recommendations during the third trimester.

For countries deciding to use a long-acting monoclonal antibody as the primary preventive strategy, WHO recommends a single dose at birth, or at the earliest opportunity thereafter if year-round administration is adopted. In a seasonal approach, administration of a single dose of a long-acting monoclonal antibody is recommended for infants and should begin shortly before the start of the RSV season, as well as at birth or the earliest opportunity thereafter for infants born during the RSV season. The greatest impact in preventing severe RSV disease will be achieved by administering the monoclonal antibody to infants aged under 6 months; however there is still potential benefit among infants up to 12 months of age. Some countries that adopt a seasonal approach may, on the basis of programmatic and financial considerations, choose to administer the monoclonal antibody to infants older than 6 months who are entering their first RSV season. The currently-available formulation of nirsevimab is a single dose recommended to be given in 2 dosages: either 50 mg for infants weighing <5kg or 100 mg for infants ≥5kg. For programmatic simplicity, countries may opt to use the 50 mg dose of nirsevimab for all birth doses to newborns as it is likely to be adequate for most babies born in most LMIC settings.

A year-round approach to RSV immunization is likely to be preferable for both products in most countries in tropical and subtropical regions where RSV circulates for much of the calendar year and/or seasonality patterns are not well-described. In addition, a year-round approach is likely to enhance programmatic feasibility and would not be affected by year-to-year or within-country variability in RSV seasonality that could make a seasonal approach challenging. For countries with documented clear and consistent seasonal peaks in RSV circulation, a seasonal approach to RSV immunization can be considered on the basis of programmatic and cost considerations. A seasonal approach might be more cost-effective than a year-round approach for a long-acting monoclonal antibody, where product costs are higher and the required number of months of administration prior to the onset of the RSV season are fewer. Monoclonal antibody concentrations are more likely to remain above the protective threshold for the duration of the RSV season if administered just before onset of the season, thereby maximizing the duration of protection during the season. A seasonal approach to nirsevimab administration, which includes both newborns and older, larger infants, will require 2 different dosages based on weight.

Safety

Overall, the safety profile of both RSV maternal vaccination and long-acting mAbs have been favourable in

faible ou intermédiaire en associant la vaccination aux visites de soins prénatals, plus nombreuses pendant le troisième trimestre, et à d'autres recommandations de soins prénatals durant cette période.

Dans les pays optant pour un anticorps monoclonal à longue durée d'action en tant que stratégie de prévention primaire, l'OMS recommande d'administrer une dose unique à la naissance, ou dès que possible par la suite si une administration tout au long de l'année est adoptée. Si les pays optent pour une approche saisonnière, l'administration d'une dose unique d'un anticorps monoclonal à longue durée d'action est recommandée chez les nourrissons et doit être mise en place peu de temps avant le début de la saison de circulation du VRS, ainsi qu'à la naissance ou dès que possible par la suite pour les nourrissons nés pendant la saison de circulation du VRS. Le plus fort impact en matière de prévention des formes graves de l'infection à VRS sera obtenu en administrant l'anticorps monoclonal aux nourrissons de moins de 6 mois. Cependant, il existe toujours un bénéfice potentiel chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 12 mois. Certains pays qui adoptent une approche saisonnière peuvent, sur la base de considérations programmatiques et financières, choisir d'administrer l'anticorps monoclonal aux nourrissons de plus de 6 mois qui entament leur première saison de VRS. La formulation de nirsévimab actuellement disponible est une dose unique proposée en 2 posologies: soit 50 mg chez les nourrissons pesant <5 kg, soit 100 mg chez les nourrissons pesant ≥5 kg. Pour des motifs de simplification programmatique, les pays peuvent décider d'utiliser la dose de 50 mg de nirsévimab à la naissance chez tous les nouveau-nés, car elle devrait être adéquate pour la plupart des nourrissons nés dans la majorité des pays à revenu faible ou intermédiaire.

Dans la plupart des pays des régions tropicales et subtropicales, où le VRS circule pendant la majeure partie de l'année et/ou présente un profil de saisonnalité mal établi, il est sans doute préférable de proposer une vaccination anti-VRS tout au long de l'année, quel que soit le produit utilisé. Par ailleurs, une telle approche devrait améliorer la faisabilité programmatique et ne devrait pas être affectée par la variabilité de la saisonnalité du VRS d'une année à l'autre ou à l'intérieur du pays, qui rend difficile l'adoption d'une approche saisonnière. Dans les pays où des pics saisonniers de circulation du VRS bien définis et réguliers ont été décrits, une approche saisonnière peut être envisagée sur la base de facteurs programmatiques et de coût. Une telle approche pourrait offrir un meilleur rapport coût-efficacité qu'une approche d'administration tout au long de l'année pour les anticorps monoclonaux à longue durée d'action, dont les coûts sont plus élevés et qui nécessitent un nombre plus faible de mois d'administration avant le début de la saison de circulation du VRS. Les concentrations en anticorps monoclonaux sont plus à même de demeurer au-dessus du seuil de protection pendant toute la saison de circulation du VRS s'ils sont administrés juste avant que celle-ci ne commence, optimisant ainsi la durée de la protection pendant la saison. Une approche saisonnière d'administration du nirsévimab, qui cible aussi bien les nouveau-nés que les nourrissons plus âgés ou de poids plus important, imposera d'utiliser 2 posologies différentes en fonction du poids.

Sécurité

Dans l'ensemble, les profils d'innocuité du vaccin maternel contre le VRS et des AcM à longue durée d'action se sont révé-

clinical trials and early post-authorization surveillance. A numerical imbalance in preterm births was observed among infants of vaccinated mothers in the clinical trial of RSVpreF, notably in South Africa where the increase was statistically significant. However, an imbalance in preterm births has not been observed to date in post-introduction surveillance in several countries that have introduced RSV maternal vaccination. Countries planning to introduce maternal RSV vaccine are encouraged to establish safety monitoring, including of well-defined birth outcomes, among vaccinated pregnant individuals, starting before or at the time of vaccine introduction. However, setting up surveillance systems should not delay or preclude introduction. Adequate funding, training and planning are needed to support such activities.

Among infants who received nirsevimab, rare, non-life-threatening hypersensitivity reactions have been observed.

Contraindications

A history of severe allergic reaction (e.g. anaphylaxis) to any component of RSVpreF or nirsevimab is a contraindication to the use of that product.

Product choice

Cost and programmatic considerations will be the driving factors in the choice of currently-available RSV immunization products for many countries, and particularly LMICs. The cost of RSVpreF for LMICs is likely to be significantly lower than that of nirsevimab for the next few years. Effective maternal immunization benefits from a strong ANC programme with high coverage of pregnant individuals during the third trimester. Achieving high population coverage of the youngest infants with a monoclonal antibody programme requires the ability to immunize babies at birth or soon thereafter, which can be indicated by high BCG (bacillus Calmette-Guérin vaccine) coverage.

WHO recommends the use of either the maternal RSV vaccine or a long-acting monoclonal antibody, but not both, for the same mother-infant pair. An exception to this recommendation is the option to offer a long-acting monoclonal antibody to babies whose mothers were vaccinated <14 days before delivery and to infants of vaccinated mothers who are still at high risk of severe RSV disease upon entering their first RSV season after the age of 6 months, when antibodies from maternal vaccination have waned. In some high-income settings, both maternal vaccination and mAbs administered to infants might be used within a comprehensive RSV preventive programme.⁵⁵ However, offering both products is likely to increase programmatic complexity.

Integration into the existing health system

Administration of maternal RSV vaccine is recommended during routine ANC contacts and can be inte-

lés favorables au cours des essais cliniques et de la surveillance post-autorisation précoce. Un déséquilibre dans le nombre de naissances prématurées a été observé chez les nourrissons de mères vaccinées pendant l'essai clinique sur le RSVpreF, notamment en Afrique du Sud, où l'augmentation était statistiquement significative. Cependant, un tel déséquilibre n'a pas été constaté à ce jour dans le cadre de la surveillance après introduction dans plusieurs pays ayant introduit le vaccin maternel contre le VRS. Les pays qui envisagent d'introduire le vaccin maternel contre le VRS sont encouragés à mettre en place un suivi de la sécurité, notamment d'issues de grossesse clairement définies, chez les personnes enceintes vaccinées, au moment de l'introduction du vaccin ou avant. La mise en place de systèmes de surveillance ne doit toutefois pas retarder ou empêcher l'introduction du vaccin. Une formation, une planification et un financement adéquats sont nécessaires pour soutenir ces activités.

Parmi les nourrissons ayant reçu le nirsévimab, de rares réactions d'hypersensibilité, n'engageant pas le pronostic vital, ont été observées.

Contre-indications

Des antécédents de réaction allergique sévère (par exemple, anaphylaxie) à l'un des composants du RSVpreF ou au nirsévimab constituent une contre-indication à l'utilisation du produit concerné.

Choix du produit

Dans de nombreux pays, en particulier les pays à revenu faible ou intermédiaire, le choix parmi les produits vaccinaux contre le VRS actuellement disponibles reposera sur des considérations de coût et programmatiques. Dans les quelques années à venir, le coût du RSVpreF pour les pays à revenu faible ou intermédiaire sera probablement nettement inférieur à celui du nirsévimab. Un programme solide de soins prénatals, avec une forte couverture de personnes enceintes pendant le troisième trimestre de la grossesse, permettra une vaccination maternelle efficace. Pour parvenir à une forte couverture de la population des nourrissons les plus jeunes avec un programme de vaccination par anticorps monoclonaux, ceux-ci devront être vaccinés dès la naissance ou peu de temps après. Une couverture élevée par le vaccin antituberculeux (bacille de Calmette-Guérin) pourra servir d'indicateur.

L'OMS recommande d'utiliser soit le vaccin maternel contre le VRS, soit un anticorps monoclonal à longue durée d'action, mais pas les deux, chez une paire mère-nourrisson donnée. Il existe toutefois une exception à cette recommandation: un anticorps monoclonal à longue durée d'action peut être administré aux nourrissons dont la mère a été vaccinée <14 jours avant l'accouchement ainsi qu'aux nourrissons de mères vaccinées qui présentent encore un risque élevé de formes graves d'infection à VRS lorsqu'ils entament leur première saison de VRS après l'âge de 6 mois, lorsque les anticorps issus de la vaccination maternelle ont diminué. Dans certains pays à revenu élevé, la vaccination maternelle comme les AcM administrés aux nourrissons pourraient être intégrés à un programme complet de lutte contre le VRS.⁵⁵ Néanmoins, offrir les deux produits risque fort d'augmenter la complexité programmatique.

Intégration au système de santé existant

L'administration du vaccin maternel contre le VRS est recommandée pendant les visites de soins prénatals systématiques et

grated into the WHO-recommended core package of ANC, which includes 5 visits in the third trimester. Maternal RSV vaccination can also be administered outside the ANC context at any health-care contact, including during routine visits such as those for immunizations, and outpatient consultations.

In settings where long-acting mAbs are offered in a year-round approach, the product should be administered to infants soon after birth and before being discharged from the birthing facility. If not given as a birth dose, it can be given during the first postnatal health-care contact. In a seasonal approach, when given to older infants just before entering their first RSV season, a long-acting monoclonal antibody can be administered at routine immunization visits or other scheduled well-child visits.⁹⁷

Co-administration with other vaccines and revaccination in subsequent pregnancies

RSVpreF can be administered along with other vaccines recommended during pregnancy, including simultaneous vaccination at different anatomical sites on the same day. However, other vaccines that can be given earlier in pregnancy (e.g. tetanus vaccine) should not be delayed or deferred for co-administration with RSVpreF. In settings using only maternal vaccination, RSV vaccine can be given during subsequent pregnancies as there is potential benefit and no expected harm from revaccination. However, no data are currently available on the efficacy or safety of additional vaccine doses in subsequent pregnancies.

Long-acting monoclonals can be co-administered with vaccines (e.g. BCG, Hepatitis B, DTP). Long-acting mAbs can be given to newborns in subsequent pregnancies and can also be given to newborns of mothers who have been given maternal RSV vaccine in a prior pregnancy.

Surveillance

Countries planning to introduce RSV immunization products are encouraged to establish post-introduction disease surveillance. RSV should be included in surveillance platforms for other respiratory viruses (e.g. SARS-CoV-2, influenza), with modifications to the case definition (e.g. not requiring fever). Following the introduction of RSV immunization, countries should monitor coverage in the target population (i.e. pregnant individuals or infants) and should assess product effectiveness and impact where feasible.

Population-based surveillance is required to document changes in RSV-associated disease incidence, hospitalizations and deaths following the introduction of RSV

peut être intégrée à l'ensemble de soins prénatals essentiels recommandé par l'OMS, qui prévoit 5 visites au cours du troisième trimestre. Le vaccin maternel contre le VRS peut également être administré en dehors des soins prénatals, lors d'une autre visite médicale, notamment les visites systématiques de vaccination, par exemple, et lors des consultations externes.

Lorsque des AcM à longue durée d'action sont proposés tout au long de l'année, le produit doit être administré aux nourrissons peu de temps après la naissance et avant la sortie de la maternité. Si les AcM ne sont pas administrés à la naissance, ils peuvent l'être lors de la première visite postnatale. Dans le cadre d'une approche saisonnière, lorsque des anticorps monoclonaux à longue durée d'action sont administrés à des nourrissons plus âgés juste avant qu'ils entament leur première saison de VRS, l'administration peut être réalisée dans le cadre de visites systématiques de vaccination ou d'autres visites médicales programmées.⁹⁷

Coadministration avec d'autres vaccins et revaccination lors des grossesses ultérieures

Le RSVpreF peut être administré conjointement à d'autres vaccins recommandés pendant la grossesse, notamment par vaccination simultanée en différents points anatomiques au cours de la même journée. Toutefois, d'autres vaccins pouvant être administrés à un stade plus précoce de la grossesse (tel que le vaccin antitétanique) ne doivent pas être retardés ou remis à plus tard afin d'être coadministrés avec le RSVpreF. Dans les zones où seule la vaccination maternelle est utilisée, le vaccin contre le VRS peut être administré au cours des grossesses ultérieures compte tenu des avantages potentiels et de l'absence d'effets délétères attendus s'il y a une revaccination. Cependant, on ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité ou la sécurité de doses supplémentaires du vaccin durant les grossesses ultérieures.

Les anticorps monoclonaux à longue durée d'action peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins (par exemple, vaccin antituberculeux, vaccin contre l'hépatite B, vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux). Ils peuvent être administrés aux nouveau-nés de mères multipares, même si celles-ci avaient reçu le vaccin maternel contre le VRS au cours d'une grossesse précédente.

Surveillance

Les pays qui prévoient d'introduire des produits vaccinaux contre le VRS sont encouragés à mettre en place une surveillance des maladies après l'introduction de ces produits. Le VRS doit être inclus dans les plateformes de surveillance d'autres virus respiratoires (par exemple, SARS-CoV-2, virus de la grippe), en adaptant la définition de cas standardisée (par exemple, la fièvre n'est pas un symptôme obligatoire). Après avoir mis en place la vaccination contre le VRS, les pays doivent surveiller la couverture dans la population cible (à savoir, les personnes enceintes ou les nourrissons) et évaluer l'efficacité du produit et son impact, dans la mesure du possible.

Une surveillance en population doit être mise en œuvre pour recueillir des données sur les variations de l'incidence des infections, des hospitalisations et des décès dus au VRS après la mise

⁹⁷ Improving the health and wellbeing of children and adolescents: guidance on scheduled child and adolescent well-care visits. Geneva: World Health Organization and United Nations Children's Fund; 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240085336>).

⁹⁷ Improving the health and wellbeing of children and adolescents: guidance on scheduled child and adolescent well-care visits. Geneva: World Health Organization and United Nations Children's Fund; 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240085336>).

immunization. Other indicators can also document impact (e.g. changes in percentage of hospital beds occupied by children with RSV-associated illnesses).

For maternal vaccination, monitoring should use existing guidance for vaccine safety monitoring in pregnancy. This should include standardized case definitions for important birth outcomes such as preterm birth and low birthweight (e.g. GAIA).⁹⁸

Vaccination of vulnerable and special populations

Preterm babies – particularly those born very or extremely preterm (<32 weeks) – are at an increased risk of severe RSV disease during infancy. Maternal RSV vaccination should be administered at the first ANC visit in the third trimester to increase the likelihood that vaccine-induced antibodies against RSV will be transferred to infants born preterm.

In countries using a long-acting monoclonal antibody as the only immunization product against RSV, a dose for premature infants is important. Due to financial or programmatic constraints, some countries may opt for a selective approach – administering RSV mAbs only to high-risk infants, such as those born preterm or those with underlying conditions (e.g. severe lung or heart disease, immunocompromised status).

If feasible and affordable, a dose of long-acting monoclonal antibody can be considered for infants and children aged <2 years who are at very increased risk for severe RSV disease (e.g. having severe lung or heart disease, severely immunocompromised, extremely premature) upon entering their second RSV season.

Currently, there are no contraindications for the use of either RSV immunization product among persons living with HIV, although data on this population remain limited. Results of an immunogenicity trial of RSVpreF among pregnant individuals living with HIV in South Africa are expected.

Research priorities

The following research priorities are proposed to further evaluate the safety and effectiveness of maternal RSV vaccine and long-acting mAbs, as well as related programmatic issues.

Priorities for maternal RSV vaccination:

- Post-authorization impact and safety evaluations using proper methodologies (e.g. propensity-score

en place de la vaccination contre le VRS. D'autres indicateurs peuvent également donner des précisions sur l'impact (variation du pourcentage de lits d'hôpital occupés par des enfants atteints d'une infection à VRS, par exemple).

Concernant la vaccination maternelle, le suivi doit reposer sur les orientations existantes en matière de suivi de l'innocuité des vaccins au cours de la grossesse. Ce suivi doit tenir compte des définitions de cas standardisées pour les issues de grossesse importantes, telles que les naissances prématurées et le faible poids de naissance (par exemple, GAIA).⁹⁸

Vaccination de populations vulnérables et particulières

Les nourrissons prématurés – en particulier les grands et très grands prématurés (<32 semaines) – sont exposés à un plus grand risque de formes graves d'infection à VRS pendant la première enfance. Le vaccin maternel contre le VRS doit être administré lors de la première visite de soins prénatals du troisième trimestre de la grossesse afin d'augmenter la probabilité que des anticorps anti-VRS induits par le vaccin soient transférés aux nourrissons nés avant terme.

Dans les pays dont la stratégie de vaccination contre le VRS repose exclusivement sur un anticorps monoclonal à longue durée d'action, il est important qu'une dose soit administrée aux nourrissons prématurés. En raison de contraintes financières ou programmatiques, certains pays peuvent opter pour une approche sélective et administrer ainsi les Acm anti-VRS uniquement aux nourrissons à haut risque, notamment les prématurés ou ceux qui présentent une maladie sous-jacente (pneumopathie ou cardiopathie sévère, immunodépression, par exemple).

Si cela est réalisable et abordable, une dose d'anticorps monoclonal à longue durée d'action peut être envisagée chez les nourrissons et les enfants âgés de <2 ans qui présentent un risque accru de développer une forme grave d'infection à VRS (par exemple car ils sont atteints d'une pneumopathie ou d'une cardiopathie sévère, sont sévèrement immunodéprimés, présentent une très grande prématurité) à l'entrée dans leur deuxième saison de VRS.

Il n'existe actuellement aucune contre-indication à l'utilisation de l'un ou l'autre des produits vaccinaux contre le VRS chez les personnes vivant avec le VIH, bien que les données dans cette population restent peu nombreuses. Les résultats d'un essai d'immunogénicité portant sur le RSVpreF chez les personnes enceintes vivant avec le VIH en Afrique du Sud sont attendus.

Priorités de la recherche

Il est proposé d'axer la recherche sur les priorités suivantes pour évaluer de manière plus approfondie l'innocuité du vaccin maternel contre le VRS et des Acm à longue durée d'action et leur efficacité, ainsi que pour traiter les questions programmatiques connexes.

Priorités concernant le vaccin maternel contre le VRS:

- Évaluations post-autorisation de l'impact et de la sécurité par des méthodologies appropriées (études cas-témoins

⁹⁸ Quinn JA et al. Preterm birth: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016;34:6047–56.

⁹⁸ Quinn JA et al. Preterm birth: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016;34:6047–56.

matched case-control studies) in geographical regions not represented in clinical trials or the planned impact study in Africa ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06955728), NCT06955728), and in regions with the highest prevalence of preterm birth (e.g. South Asia) – these evaluations could include vaccine introduction demonstration projects in subnational areas.

- Effectiveness and safety of revaccination in subsequent pregnancies, including timing of optimal revaccination.
- Effectiveness of vaccination if given <14 days before delivery and among premature infants.
- Potential benefit of breastmilk antibodies following maternal immunization.
- Effectiveness among populations with lower transplacental antibody transfer (e.g. HIV-infected mothers, placental malaria, hypergammaglobulinemia).
- Implementation research to determine optimal strategies for integrating RSV vaccination into existing health-care programmes, including ANC.

Priorities for long-acting monoclonal antibodies:

- Long-term molecular surveillance for potential escape mutations in RSV F protein that would allow evasion of immunity and diminish the efficacy of long-acting monoclonal antibody protection.
- Duration of protection against RSV disease beyond 150 days after administration.
- Implementation research to determine optimal strategies for integrating monoclonal administration into existing health-care programmes, including as part of postpartum preventive care.

Priorities for both RSV immunization products:

- Post-authorization impact data from LMICs, including among premature infants.
- Evaluation of potential long-term lung health impact of RSV immunization, including recurrent hospitalizations for respiratory illness, recurrent wheezing of childhood and asthma.
- Evaluation of the impact of RSV prevention on non-respiratory outcomes (e.g. antibiotic prescribing).
- Investigation into whether prevention of RSV disease in infants leads to an increase in RSV disease in older children or an increased incidence of infections due to other respiratory viruses.
- Modelling of ideal timing for starting immunization for seasonal approaches in different settings.
- Cost-effectiveness studies in LMICs using local inputs and willingness-to-pay thresholds, including evaluation of seasonal approaches in appropriate settings. ■

appariés sur les scores de propension, par exemple) dans les régions géographiques non représentées dans les essais cliniques ou dans l'étude d'impact prévue en Afrique ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06955728), NCT06955728), ainsi que dans les régions où la prévalence des naissances prématurées est la plus élevée (Asie du Sud, par exemple) – ces évaluations pourraient inclure des projets de démonstration d'introduction du vaccin dans des zones infranationales.

- Efficacité et sécurité de la revaccination lors des grossesses ultérieures, notamment moment opportun pour optimiser la revaccination.
- Efficacité de la vaccination si elle est administrée <14 jours avant l'accouchement et chez les nourrissons prématurés.
- Avantages potentiels des anticorps présents dans le lait maternel après la vaccination de la mère.
- Efficacité chez les populations dans lesquelles le transfert transplacentaire d'anticorps est moindre (mères infectées par le VIH, paludisme placentaire, hypergammaglobulinémie, par exemple).
- Recherche sur la mise en œuvre visant à déterminer les stratégies optimales pour l'intégration de la vaccination contre le VRS aux programmes de santé existants, parmi lesquels les soins prénatals.

Priorités pour les anticorps monoclonaux à longue durée d'action:

- Surveillance moléculaire à long terme pour déceler d'éventuelles mutations d'échappement dans la protéine F du VRS qui permettraient un échappement immunitaire et diminueraient l'efficacité de la protection conférée par les anticorps monoclonaux à longue durée d'action.
- Durée de la protection contre les infections à VRS au-delà de 150 jours après l'administration.
- Recherche sur la mise en œuvre visant à déterminer les stratégies optimales pour l'intégration de l'administration d'anticorps monoclonaux aux programmes de santé existants, notamment dans le cadre des soins préventifs post-partum.

Priorités pour les deux produits vaccinaux contre le VRS:

- Données d'impact post-autorisation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, notamment chez les prématurés.
- Évaluation des effets à long terme potentiels de la vaccination contre le VRS sur la santé respiratoire, parmi lesquels les hospitalisations récurrentes pour maladie respiratoire, la respiration sifflante récidivante de l'enfant et l'asthme.
- Évaluation de l'impact de la prévention contre le VRS sur les résultats non respiratoires (prescription d'antibiotiques, par exemple).
- Recherches visant à déterminer si la prévention des infections à VRS chez le nourrisson conduit à l'augmentation de ces infections chez les enfants plus âgés ou à une augmentation de l'incidence d'infections dues à d'autres virus respiratoires.
- Modélisation du calendrier idéal pour commencer la vaccination dans les approches saisonnières dans différents contextes.
- Études du rapport coût-efficacité dans les pays à revenu faible ou intermédiaire sur la base des données locales et des seuils de consentement à payer, notamment évaluation des approches saisonnières dans les zones concernées. ■

WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Adolescent health	https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1	Santé des adolescents
Avian influenza	https://www.who.int/health-topics/influenza-avian-and-other-zoonotic#tab=tab_1	Grippe aviaire
Buruli ulcer	https://www.who.int/health-topics/buruli-ulcer#tab=tab_1	Ulcère de Buruli
Child health	https://www.who.int/health-topics/child-health#tab=tab_1	Santé des enfants
Cholera	https://www.who.int/health-topics/cholera#tab=tab_1	Choléra
COVID-19	https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1	Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)
Dengue	https://www.who.int/health-topics/dengue-and-severe-dengue#tab=tab_1	Dengue
Ebola virus disease	https://www.who.int/health-topics/ebola#tab=tab_1	Maladie à virus Ebola
Emergencies	https://www.who.int/emergencies/situations	Situations d'urgence sanitaire
Emergencies dashboard	https://extranet.who.int/publicemergency	Tableau de bord des urgences sanitaires
Foodborne diseases	https://www.who.int/health-topics/foodborne-diseases#tab=tab_1	Maladies d'origine alimentaire
Global Health Observatory (GHO) data	https://www.who.int/data/gho	Données de l'Observatoire de la santé mondiale
Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)	https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system	Système mondial de surveillance et d'intervention
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	https://extranet.who.int/goarn/	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	https://www.who.int/health-topics/	La santé de A à Z
Human African trypanosomiasis	https://www.who.int/health-topics/human-african-trypanosomiasis#tab=tab_1	Trypanosomiase humaine africaine
Immunization, Vaccines and Biologicals	https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Influenza	https://www.who.int/health-topics/influenza-seasonal#tab=tab_1	Grippe
International Health Regulations	https://www.who.int/health-topics/international-health-regulations#tab=tab_1	Règlement sanitaire international
International travel and health	https://www.who.int/health-topics/travel-and-health#tab=tab_1	Voyages internationaux et santé
Leishmaniasis	https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1	Leishmaniose
Leprosy	https://www.who.int/health-topics/leprosy#tab=tab_1	Lèpre
Lymphatic filariasis	https://www.who.int/health-topics/lymphatic-filariasis#tab=tab_1	Filiariose lymphatique
Malaria	https://www.who.int/health-topics/malaria#tab=tab_1	Paludisme
Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)	https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1	Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)
Neglected tropical diseases	https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1	Maladies tropicales négligées
Onchocerciasis	https://www.who.int/health-topics/onchocerciasis#tab=tab_1	Onchocercose
OpenWHO	https://openwho.org/	OpenWHO
Outbreak news	https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis#tab=tab_1	Poliomyélite
Rabies	https://www.who.int/health-topics/rabies#tab=tab_1	Rage
Schistosomiasis	https://www.who.int/health-topics/schistosomiasis#tab=tab_1	Schistosomiase
Smallpox	https://www.who.int/health-topics/smallpox#tab=tab_1	Variole
Soil-transmitted helminthiasis	https://www.who.int/health-topics/soil-transmitted-helminthiasis#tab=tab_1	Géohelminthiasis
Trachoma	https://www.who.int/health-topics/trachoma#tab=tab_1	Trachome
Tropical disease research	https://tdr.who.int/	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1	Tuberculose
Weekly Epidemiological Record	http://www.who.int/wer	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	https://www.who.int/about/structure/lyon-office	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
Yellow fever	https://www.who.int/health-topics/yellow-fever#tab=tab_1	Fièvre jaune
Zika virus disease	https://www.who.int/health-topics/zika-virus-disease#tab=tab_1	Maladie à virus Zika