Quoi de neuf sur les infections à VRS?

François Angoulvant
Fouad Madhi

Un nourrisson peut-il faire plusieurs infections à VRS prouvées dans la première année de vie ?

1. OUI
2. NON
3. Ne sais pas

Si vous pensez que plusieurs infections sont possibles Quelles hypothèses soulevez-vous ?

1. Plusieurs souches ≠ →pas d'immunité croisée
2. Immunité induite par l'infection de courte durée
3. Ne sais pas

Le poids du VRS en pédiatrie vous paraît ?

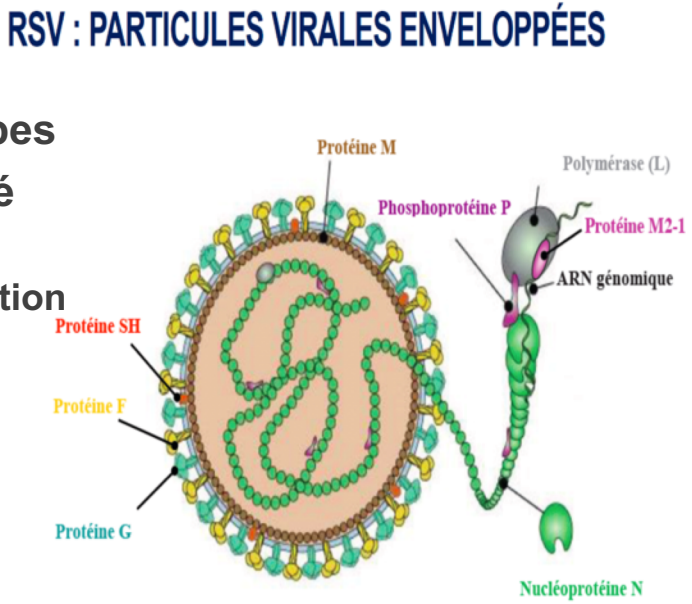
1. Moins important que la grippe
2. Aussi important que la grippe
3. Plus important que la grippe
4. Ne sais pas

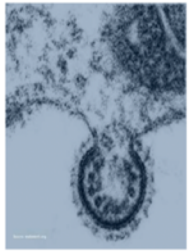
Plan

- Un peu de virologie
- Poids de l'infection à VRS
- Circulation virale
- Relation VRS - asthme
- Molécules anti-VRS en développement
- Vaccins et Ac monoclonaux anti-VRS en développement
- Conclusions / chalenges

Un peu de virologie

- 2 sous groupes antigéniques **A > B**
- Plusieurs génotypes dans ces sous groupes
- Génome linéaire non segmenté de polarité négative →
  - Mutations et duplications lors de la réplication
  - Absence de réassortiment génétique
  - Recombinaison génétique non décrite





Un peu de virologie

- **Protéine g : rôle majeur**
  - Attachement au récepteur : 1 récepteur identifié (nucleolin) ?
  - Structure non connue
  - Porte des épitopes neutralisants
  - **Grande variabilité génétique +++**
- **Protéine f : rôle majeur**
  - Fusion des membranes cellule-virus et cellule-cellule
  - Existe sous plusieurs formes : pré-fusion (fonctionnelle) et post-fusion (non fonctionnelle)
  - Les anticorps neutralisants les plus puissants reconnaissent électivement des épitopes sur la forme pré-fusion : forme à privilégier comme candidats vaccins

Le VRS, un virus prévalent

- **Primo-infection 70% la 1ère année et quasi 100% la seconde**
- **Réinfection très fréquentes**
- **Chez l'adulte 3 à 10%/an**

Primo-infection

Bronchiolite du nourrisson

Réinfections fréquentes

Enfants-adultes sains

Sujets âgés-fragiles

Immunodéprimés

VRS: le virus de la bronchiolite du nourrisson

- **Bronchiolite**
  - **1ère cause d'hospitalisation des nourrissons < 6 mois**
  - **VRS dans 70% des cas**

Pédiatrie

Estimation presque 60.000 hospitalisations/an aux USA *(Hall CB N Engl J Med. 2009)*

300 morts par an pédiatrie au USA *(Thompson WW JAMA. 2003)*

Sujets âgés

17000 morts/an USA chez les adultes (>65 ans) *CDC*

Immunodéprimés

Létalité pouvant atteindre 80% (*Whimbey E Am J Med.1997; Whimbey E Curr Clin Top Infect Dis. 2000)*

VRS: le virus de la bronchiolite du nourrisson

- Bronchiolite:
  - 1ère cause d'hospitalisation des nrs < 6 mois
  - VRS dans 70% des cas

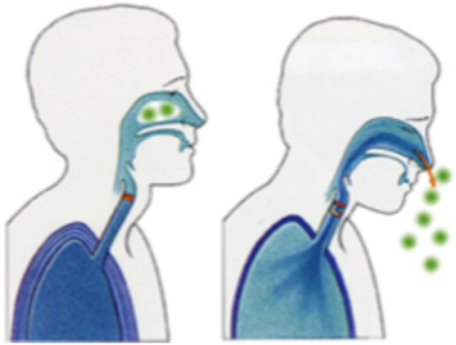
Pédiatrie:
Estimation presque 60.000 hospitalisations/ans aux US (Hall et al, 2009)
300 morts par an pédiatrie aux USA (Thompson et al, 2003)

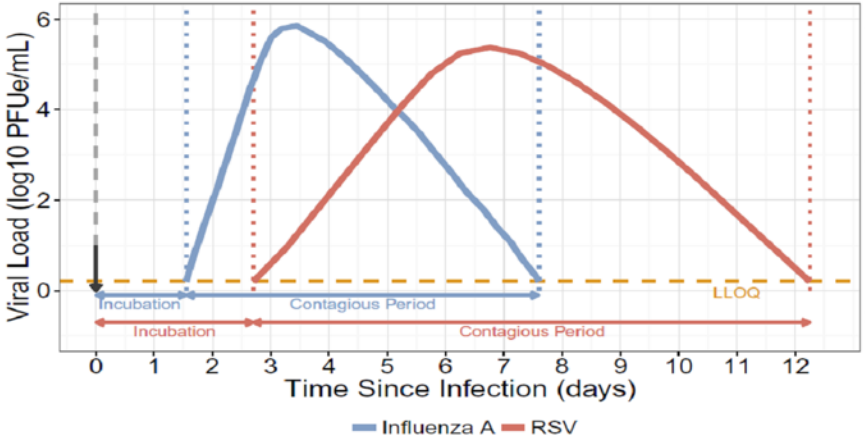
Sujets âgés:
17000 morts/an USA chez les adultes (>65 ans) CDC

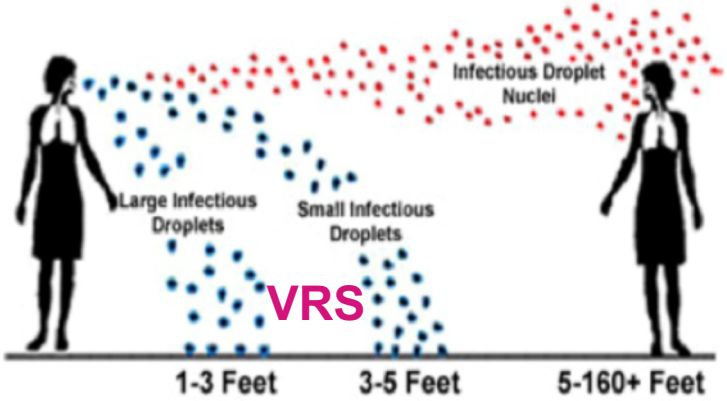
Immunodéprimés:
Létalité pouvant atteindre 80% (Whimbey and Englund, 1997; Whimbey and Ghosh, 2000)

Pas de surveillance nationale ou internationale organisée
Surveillance ancillaire de la surveillance grippale
Manque de connaissances

Circulation virale



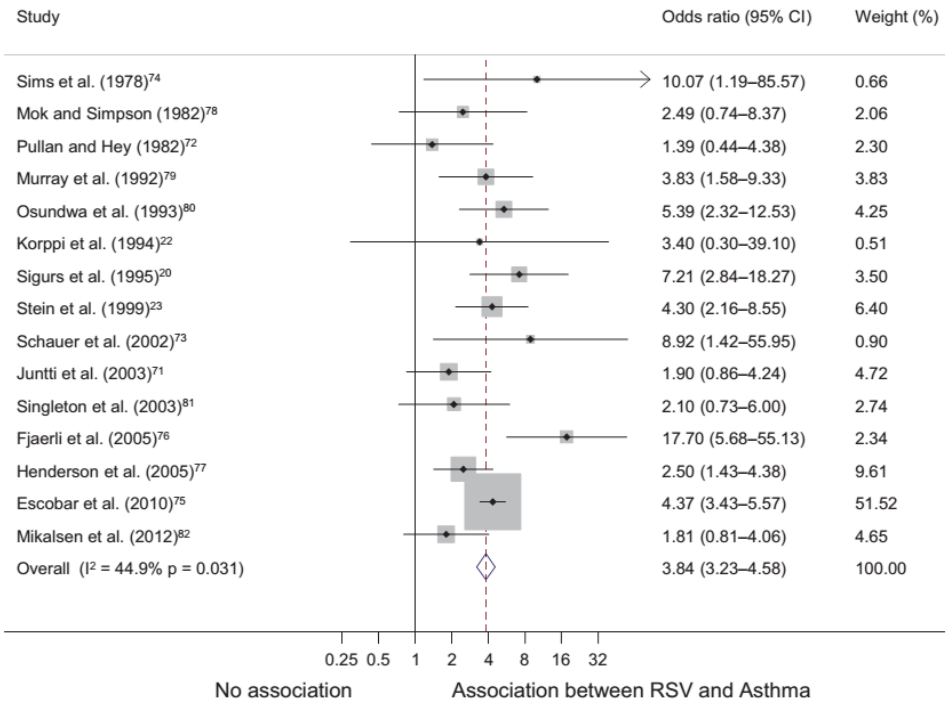




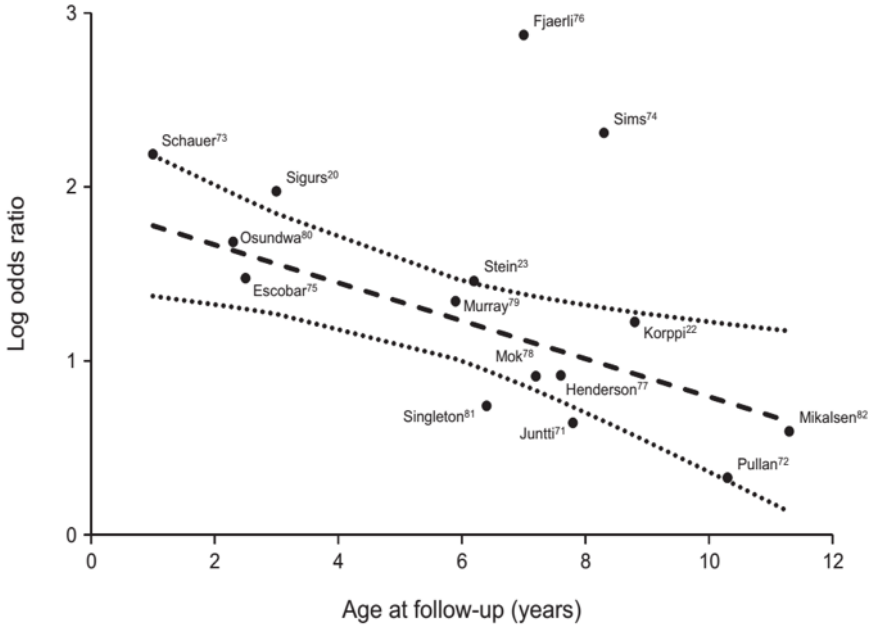
R0 VRS : 2 à 3
R0 Grippe : 1 à 2
R0 Rougeole : 17

Données cohérentes sur l'association entre VRS précoce et des symptômes durables

Méta-analyse de 15 études : 82.000 enfants dont 1533 hospitalisations VRS+



Effet transitoire probable



Régnier SA PIDJ 2013

259 n-nés suivis jusqu'à 6 ans
Recherches virales systématiques durant 1ère année
et en cas d'infections respiratoires avec wheezing < 3 ans

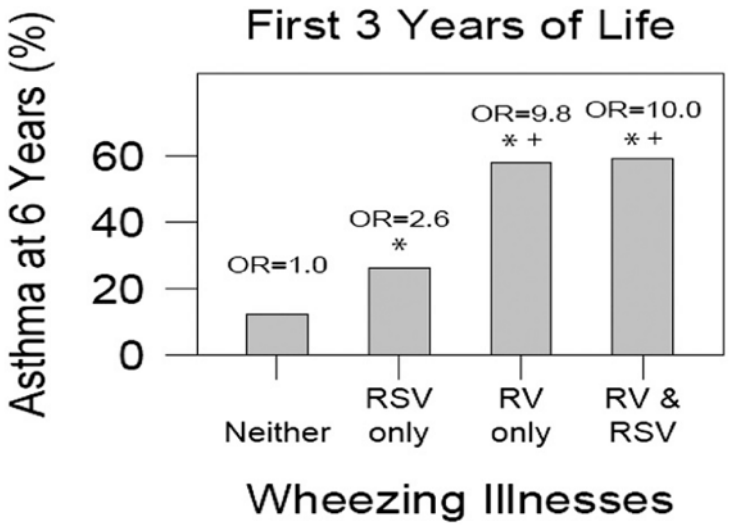
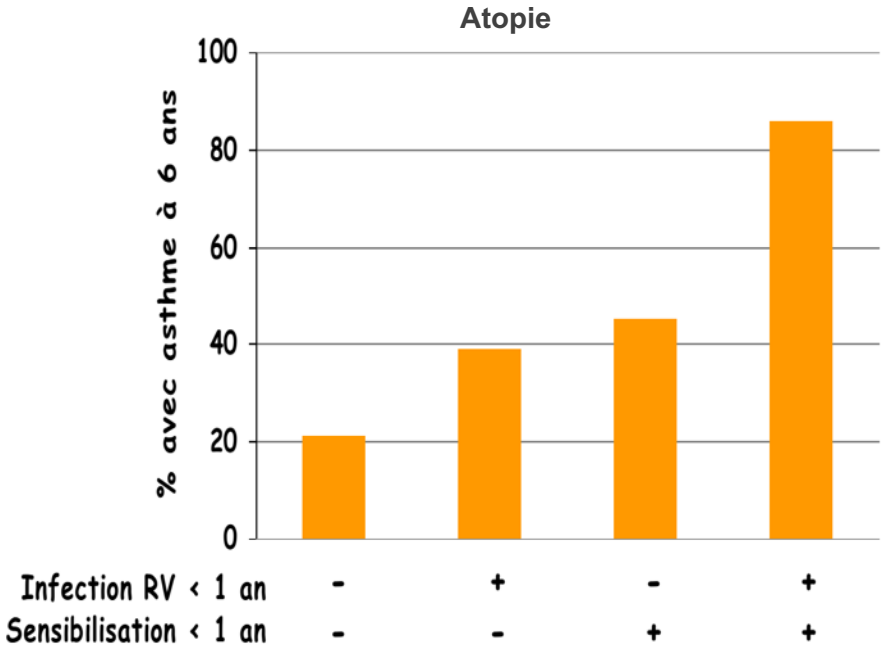
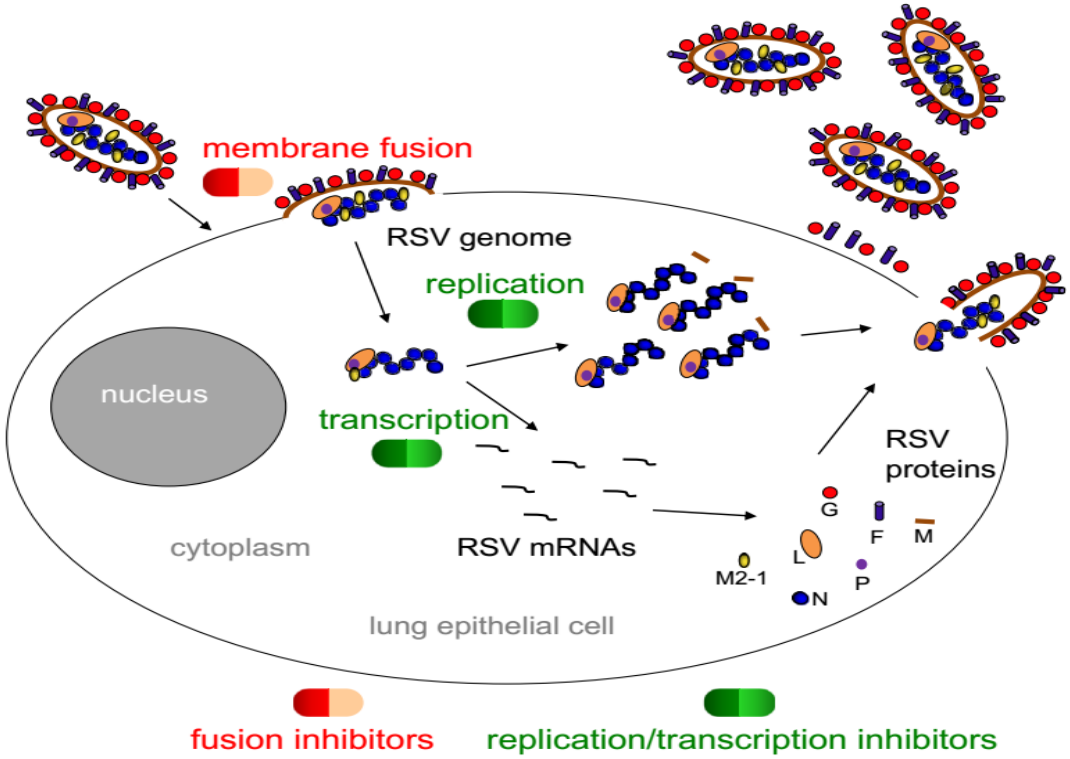


Figure 2. Risk of asthma at age 6 years in children who wheezed during the first 3 years of life with rhinovirus (RV), respiratory syncytial virus (RSV), or both (*$P < 0.05$ vs. Neither; $^{+}P < 0.05$ vs. RSV only). OR = odds ratio.

Jackson DJ AJRCCM 2008



Molécules anti-VRS en développement



Fearns R Antiviral Res 2016

Infections à VRS

Phase II adulte/enfant
Ces molécules diminuent :
- ✓**Score des symptômes**
- ✓**Poids du mucus**
- ✓**Charge virale**

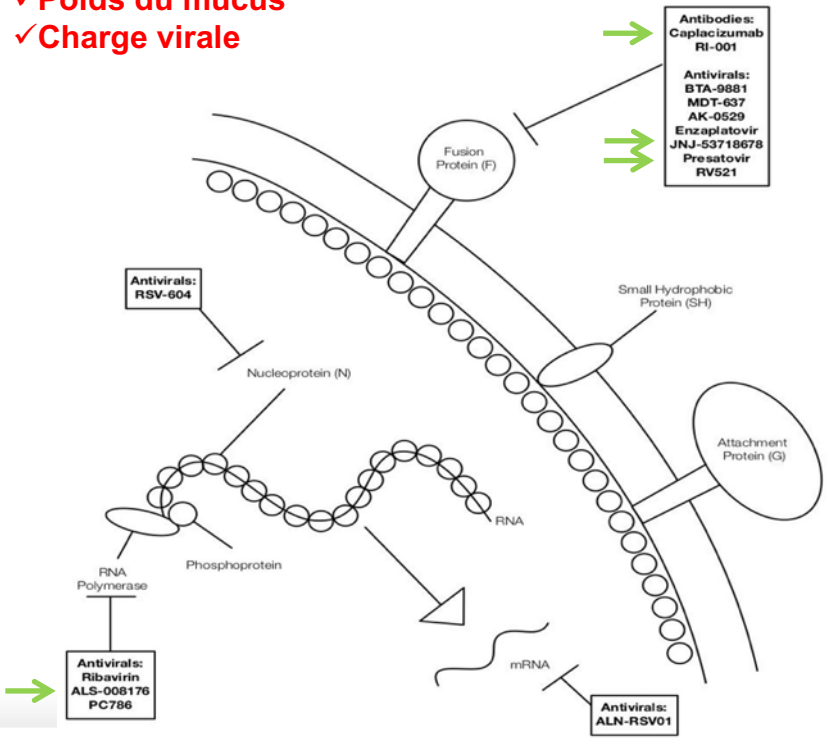
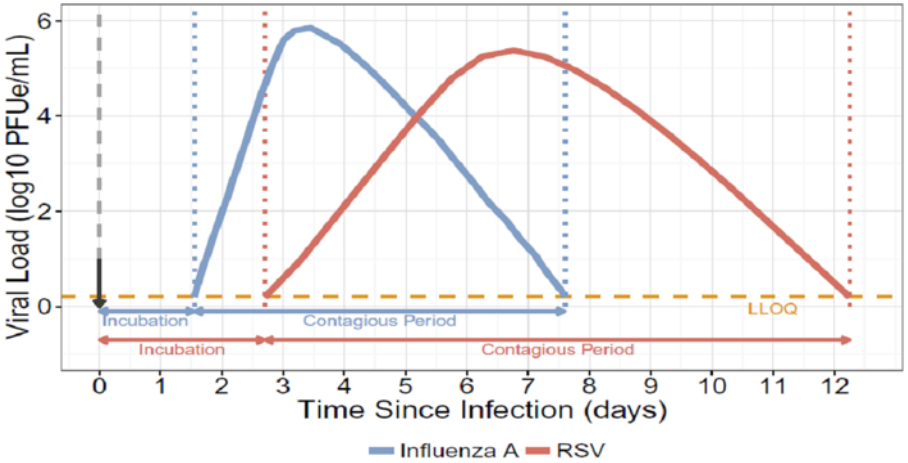


Table I. Respiratory syncytial virus (RSV) therapeutics currently approved or in clinical development.

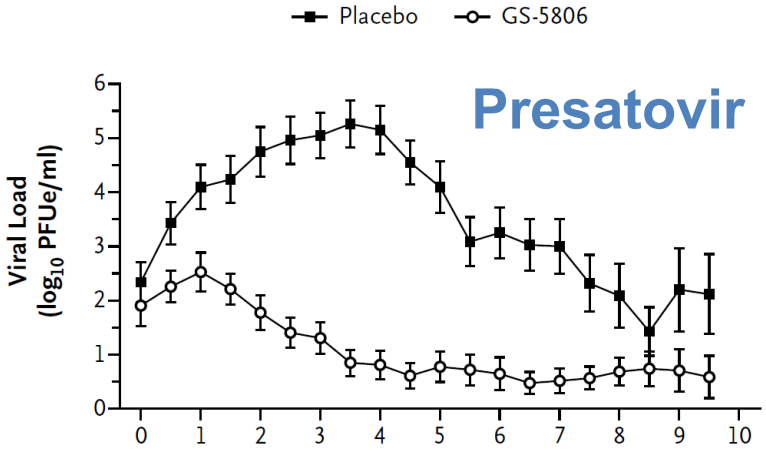
Name	Phase	Classification	Mechanism	Target	Populations Studied To-Date
Ribavirin	Licensed	Nucleoside analogue	Inhibits RSV replication	RNA polymerase	Children/ immuno-compromised
BTA-9881	Phase I	Fusion inhibitor	Prohibits cell entry	F protein	Adults
MDT-637	Phase I	Fusion inhibitor	Prohibits cell entry	F protein	Adults
EDP-938	Phase I	Nonfusion inhibitor	Inhibits viral replication	Unknown	Adults
PC786	Phase I/II	Polymerase inhibitor	Nonnucleoside L protein polymerase inhibitor	RNA polymerase	Adults
Caplacizumab (ALX-0171)	Phase II	Antibody	Nanobody	F protein	Healthy infants and toddlers
RI-001	Phase II	Antibody	RSV neutralizing antibody	F protein	Children and adults status-post bone marrow or solid organ transplant
RSV-604	Phase II	Benzodiazepine	Inhibits viral replication	Nucleo protein	Adults/HSCT
AK-0529	Phase II	Fusion inhibitor	Prohibits cell entry	F protein	Infants
Enzaplatovir (BTA-C585)	Phase II	Fusion inhibitor	Prohibits cell entry	F protein	Adults
JNJ-53718678	Phase II	Fusion inhibitor	Prohibits cell entry	F protein	Adults
Presatovir (GS-5806)	Phase II	Fusion inhibitor	Prohibits cell entry	F protein	Adults/HSCT/ children/lung transplant
RV521	Phase II	Fusion inhibitor	Prohibits cell entry	F protein	Adults
ALS-008176	Phase II	Nucleoside analogue	Inhibits RSV replication by means of chain termination	RNA Polymerase	Adults/infants
ALN-RSV01	Phase II	Small-interfacing RNA	Inhibits RSV replication by preventing formation of the nucleocapsid protein	Nucleocapsid mRNA	Adults/lung transplant

F = fusion; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation.

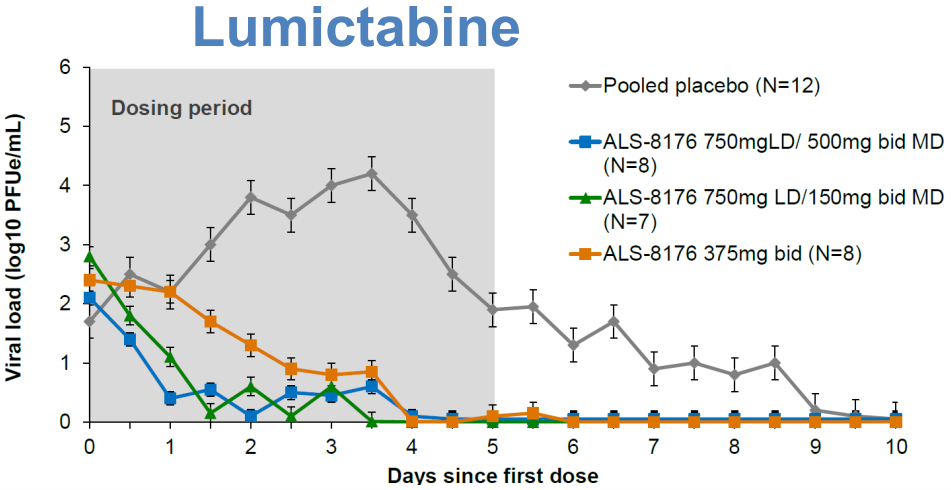
Nicholson EG Clin Ther 2018



Oral GS-5806 Activity in a Res Respiratory Syncytial Virus Challenge S Study



DeVincenzo 2014



DeVincenzo 2015

RSV Vaccine and mAb Snapshot

TARGET INDICATION: P =PEDIATRIC M =MATERNAL E =ELDERLY

	PRECLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	MARKET APPROVED
LIVE-ATTENUATED/ CHIMERIC	Codagenix, LID/NIAID/NIH — RSV LID/NIAID/NIH — RSV LID/NIAID/NIH — PIV1-3/RSV Meissa Vaccines — RSV	Intravacc (P) — Delta-G RSV Sanofi, LID/NIAID/NIH (P) — RSV ΔN52/ Δ1313/I1314L Sanofi, LID/NIAID/NIH (P) — RSV 6120/ ΔN52/1030s Pontificia Universidad Catolica de Chile (P) — BCG/RSV Sanofi, LID/NIAID/NIH (P) — RSV D46/N52/N/ ΔM2-2-HindIII SIIPL, St. Jude Hospital (P) — SeV/RSV			
WHOLE-INACTIVATED	Blue Willow Biologics — RSV				
PARTICLE-BASED	AgilVax — VLP Fraunhofer — VLP TechnoVax — VLP VBI Vaccines — VLP Artificial Cell Technologies — Peptide microparticle Georgia State University — VLP University of Massachussetts — VLP Virometix — VLP	Novavax (P) — RSV F Nanoparticle	Novavax (E) — RSV F Nanoparticle	Novavax (M) — RSV F Nanoparticle	
SUBUNIT	Beijing Advaccine Biotechnology — RSV G Protein University of Georgia — RSV G Protein Sciogen — RSV G Protein Instituto de Salud Carlos III — RSV F Protein University of Saskatchewan — RSV F Protein	GlaxoSmithKline (E M) — RSV F Protein Janssen Pharmaceutical (E) — RSV F Protein Pfizer (E M) — RSV F Protein Immunovaccine, VIB (E) — DPX-RSV-SH Protein NIH/ NIAID/VRC (E M) — RSV F Protein			
NUCLEIC ACID	CureVac — RNA Inovio Pharmaceuticals — DNA				
RECOMBINANT VECTORS		Vaxart (E) — Adenovirus	Bavarian Nordic (E) — MVA Janssen Pharmaceutical (P E) — Adenovirus GlaxoSmithKline (P) — Adenovirus		
IMMUNO-PROPHYLAXIS/ COMBINATION	Arsanis — Anti-F mAb Biomedical Research Models — DNA prime, Particle boost Pontificia Universidad Catolica de Chile — Anti-N mAb UCAB, mAbXience — Anti-F mAb		MedImmune, Sanofi (P) — Anti-F mAb		MedImmune (P) — Synagis

UPDATED: September 12, 2018

Indicates Change

http://vaccineresources.org/details.php?i=1562

PATH

Les cibles et les obstacles de la vaccination

Mère

- Ac. transmis
- Immunité préalable
- Effets indésirables

< 6 mois

- Protection contre des maladies les plus graves
- Innocence immunitaire
- Immaturité immunitaire

Sujets âgés

- Maladies graves
- Immunité préalable
- Immunosénescence

>6 mois

- Immunité de groupe
- Innocence immunitaire ?
- Immaturité immunitaire ?

Échecs récents

	Company/ sponsor	Vaccine type	Mechanism of action	Clinical trial phase	NCT	Trial design, name	Dates	Study population	Administration/ dosing	Location	Clinical endpoint
REGN2222 (suptavumab)	Regeneron	mAb	mAb against antigenic site V	3	NCT02325791	Double-blind, placebo-controlled trial (NURSERY)	July, 2015–July, 2017	1149 healthy preterm infants<6 months of age with a gestational age ≤35 weeks, not eligible to receive palivizumab prophylaxis	Administered once or twice during the RSV season	250 sites in 19 countries	Medically attended RSV infections through day 150 of life
RSV F nanoparticle for older adults	Novavax	Particle-based	Aggregates of full-length post-F	3	NCT02608502	Double-blind placebo-controlled trial (RESOLVE, RSV-E-301)	Nov, 2015-Dec, 2016	1850 participants ≥60 years of age	135 µg via IM injection	60 US sites	RSV ms-LRTD for 182 days follow-up
MEDI-7510	MedImmune	Subunit	Soluble (unaggregated) postfusion (post-F) conformation of the F protein with a TLR4 agonist adjuvant	2b	NCT02508194	Double-blind placebo-controlled trial	Sept, 2015–Nov, 2016	1900 adults ≥60 years	Single IM injection	61 study sites in 7 countries (North America, Europe, South Africa, and Chile)	RSV-associated respiratory illness between 14 days post vaccination throughout the end of the surveillance period, approximately 7 months

IM=intramuscular. ms-LRTD= moderate–severe lower respiratory tract disease. RSV=respiratory syncytial virus. mAb=monoclonal antibody.

Table 1: **Recent vaccine candidates that failed to meet efficacy endpoints in late-phase clinical trials**

Mazur NI Lancet Infect Dis 2018

LES 2 PLUS AVANCÉS

	Manufacturing process	Antigen, adjuvant	Mechanism of action	Target population	Animal models	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Result summary
Particle-based vaccines									
RSV F nanoparticle, Novavax, phase 3*	Sf9/BV recombinant technology	Stabilised F protein exhibiting post-F morphology, aluminium phosphate	F forms nanoparticle in multimeric micelle format	Maternal	Cotton rats[61,62], baboons[63] guinea pigs[64]	Dec, 2010–Dec, 2011 NCT01290419 (n=150)	Oct, 2012–May, 2013 NCT01704365 (n=330) Oct, 2013–April, 2014 NCT01960686 (n=720) Sept, 2014–July, 2016 NCT02247726 (n=50)	Dec, 2015–June, 2020 NCT02624947 (n=8618)	Phase 2: all formulations well tolerated and immunogenic; most robust Ab response with 120 µg and 0·4 mg aluminium formulation, peak day 14 and persistence through day 91; RSV infection measured by western blot was reduced by 52% (p=0·009) in healthy women of childbearing age (n=720)[65] Vaccine safe, immunogenic, and reduced RSV infection in healthy women of childbearing age (n=330)[66]
Monoclonal antibody (mAb)									
MEDI8897, MedImmune, phase 2‖	In vitro-optimised human mAb with YTE mutation in Fc	NA	Antibody targeting site Ø of the F protein of RSV with an extended half-life	Paediatric	Cotton rats, cynomolgus monkeys[84]	April, 2014–June, 2015 NCT02114268 (n=342) Jan, 2015–Sept, 2016 NCT02290340 (n=151)	Nov, 2016–Nov, 2018 NCT02878330 (n=1454)	NA	Phase 1; well tolerated, mean half-life 85–117 days; time to max concentration 5–9 days; bioavailability 77% in healthy adults (n=136)[85]

Conclusion / Challenges

Le VRS bouge et bougera

- Meilleure compréhension de la virologie et de l'épidémiologie
- Fréquence des réinfections tout au long de la vie → Faible immunité naturelle après une infection à VRS → difficultés de développement des traitements préventifs
- Molécules antivirales spécifiques en développement
- Nouveaux anticorps monoclonaux
- Nouveaux vaccins de tous types à ≠ périodes de la vie

Définitions des

- **End points** (études)
- **Cibles de traitement** en clinique