



HAL
open science

Vers une prévention généralisée des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) de l'enfant et du sujet âgé

Marie-Anne Rameix-Welti

► To cite this version:

Marie-Anne Rameix-Welti. Vers une prévention généralisée des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) de l'enfant et du sujet âgé. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2024, 10.1016/j.jpp.2024.03.009 . pasteur-04555924

HAL Id: pasteur-04555924

<https://pasteur.hal.science/pasteur-04555924>

Submitted on 23 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Vers une prévention généralisée des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) de l'enfant et du sujet âgé

Towards widespread prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infections in children and the elderly

M.-A. Rameix-Welti^{a,b,*}

^a Centre National de Référence Virus des Infections Respiratoire (CNR VIR) Institut Pasteur Université Paris Cité, Paris, France

^b M3P, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Université de Versailles St. Quentin, Université Paris Cité, UMR 1173 (21), INSERM, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France

Accepted 28 March 2024

MOTS CLÉS

Virus respiratoire syncytial;
Vaccination;
Prévention;
Anticorps monoclonal;
Bronchiolite

Résumé Le virus respiratoire syncytial (VRS) est le principal agent de la bronchiolite du nourrisson. Depuis sa découverte dans les années 1960, de nombreuses équipes ont cherché à développer des traitements préventifs de l'infection VRS. Jusqu'à récemment, les essais de vaccination sont toutefois restés infructueux. La prévention des infections sévères reposait sur un anticorps monoclonal réservé aux nourrissons à haut risque du fait d'un ratio coût/efficacité médiocre. La majorité des vaccins ou des anticorps monoclonaux ciblent la protéine de surface F du VRS. En 2013, des chercheurs ont obtenu la structure de la F dans la conformation qu'elle adopte à la surface des virions. En ciblant cette conformation particulière de F, différentes équipes ont développé des vaccins et des anticorps monoclonaux efficaces. Ainsi en 2022, un anticorps monoclonal à longue demi-vie, le nirsevimab, a été approuvé pour la prévention des infections sévères chez le nourrisson. En 2023, 2 vaccins ont été approuvés pour la prévention des infections sévères chez le sujet âgé et chez le nouveau-né pour l'un des 2. Ainsi 2 stratégies d'immunisation passive sont désormais disponibles pour la prévention des infections sévères du nourrisson par le VRS : injection unique d'un anticorps monoclonal avant la première exposition au VRS ou vaccination maternelle en fin de grossesse permettant un transfert transplacentaire

* Auteur correspondant, Centre National de Référence Virus des Infections Respiratoire (CNR VIR) Institut Pasteur Université Paris Cité, Paris, France.

E-mail address: marie-anne.rameix-welti@pasteur.fr

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.03.009>

0987-7983/© 2024 L'Auteur. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

des anticorps. Des questions demeurent quant à la stratégie qui sera appliquée dans les différents pays, la place d'une prévention des infections chez l'enfant après un an ou l'évolution du VRS face à cette nouvelle pression de sélection.

© 2024 The Author. Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Respiratory syncytial virus;
Vaccination;
Prevention;
Monoclonal antibodies;
Bronchiolitis

Summary Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common cause of bronchiolitis in young children. It is the leading cause of severe lower respiratory tract infections in children worldwide. Since its discovery in the 1960s, many teams have tried to develop preventive treatments for RSV infection. Until recent years, however, vaccine trials have been unsuccessful. Prevention of severe infection has relied on a monoclonal antibody, which has been reserved for high-risk infants because of its poor cost-effectiveness. The RSV surface F protein is the target of most vaccine or monoclonal antibodies. In 2013, researchers obtained the structure of F in its conformation on the viral surface. By targeting this particular conformation of F, several teams have developed effective vaccines and monoclonal antibodies to prevent severe RSV infections. In 2022, a monoclonal antibody with a long half-life, nirsevimab, was approved for the prevention of severe infections in infants. In 2023, 2 vaccines will be licensed for the prevention of severe infection in the elderly, one of them in neonates. This means that 2 passive immunisation strategies are now available to prevent severe RSV infection in infants: a single injection of a monoclonal antibody before the first exposure to RSV, or maternal vaccination at the end of pregnancy, allowing transplacental transfer of antibodies. Questions remain about the strategy to be adopted in different countries, the place of prevention of infection in children after one year of age, or the evolution of RSV in the face of this new selection pressure.

© 2024 The Author. Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Le VRS est un problème de santé publique majeur

Le virus respiratoire syncytial a été isolé pour la première fois en 1955 et identifié comme principal agent de la bronchiolite du nourrisson en 1956. Le poids des infections par le VRS en pédiatrie est majeur, il est responsable dans le monde de plus de 33 millions cas de bronchiolites à l'origine de 3,3 millions d'hospitalisation d'enfants de moins de 5 ans [1]. En France on estime que le VRS serait responsable de près de 35 à 50 000 hospitalisations pédiatriques par an dont 70 % chez des enfants de moins de un an [2,3]. Dans une large étude multisite dans 7 pays à bas revenus, le VRS était responsable à lui seul de près du tiers de pneumopathies sévères de l'enfant de moins de 5 ans [4]. Les infections par le VRS causeraient le décès de 120 000 enfants par an essentiellement dans les pays à bas revenus [1]. La prise de conscience du poids des infections par le VRS chez les sujets âgés est plus récente. Une large étude en 2005 retrouvait du VRS chez 10 % des sujets hospitalisés avec un symptôme respiratoire quelconque [5]. Au total, 10 % de ces patients décédaient au cours de cette hospitalisation. Si le poids exact des infections par le RSV chez les sujets de plus de 65 ans est difficile à évaluer, un nombre croissant d'études suggèrent qu'il est important et pourrait se rapprocher de celui des infections grippales en termes de morbi-mortalité [6]. Les infections par le VRS sont aussi un facteur déclenchant bien décrit de poussées de

bronchopneumopathie chronique obstructive. En cas d'immunodépression profonde (greffe hématopoïétique, greffe de poumon), l'infection par le VRS est particulièrement sévère avec des taux de létalité élevés et un risque de bronchiolite oblitérante pour les greffés pulmonaires [7,8].

Le virus respiratoire syncytial est un virus ubiquitaire extrêmement prévalent. On estime que 100 % des enfants sont infectés avant l'âge de 2 ans dont plus de la moitié au moins 2 fois [9,10]. Il responsable d'épidémies hivernales dans les zones tempérées. En France il circule typiquement de novembre à janvier. On distingue 2 groupes de VRS : les VRS-A et les VRS-B qui sont susceptibles de co-circuler avec souvent une dominance d'un des 2 groupes lors d'une saison. Le VRS est un virus très fortement prévalent qui se transmet par voie respiratoire. La transmission peut s'effectuer via de grosses gouttelettes émises lors de la toux ou du mouchage qui entrent en contact avec les muqueuses respiratoires supérieures des sujets soit directement soit par l'intermédiaire d'objets/mains contaminées. Par ailleurs les individus peuvent aussi se contaminer via des aérosols générés lors des activités respiratoires « normales » d'un sujet infecté (respirer, parler, chanter...). Ces aérosols restent de façon prolongée en suspension et peuvent parcourir des distances supérieures à 1 ou 2 m par opposition aux grosses gouttelettes. Leur rôle dans la transmission du VRS ainsi que d'autres virus respiratoires apparaît en fait majeur [11].

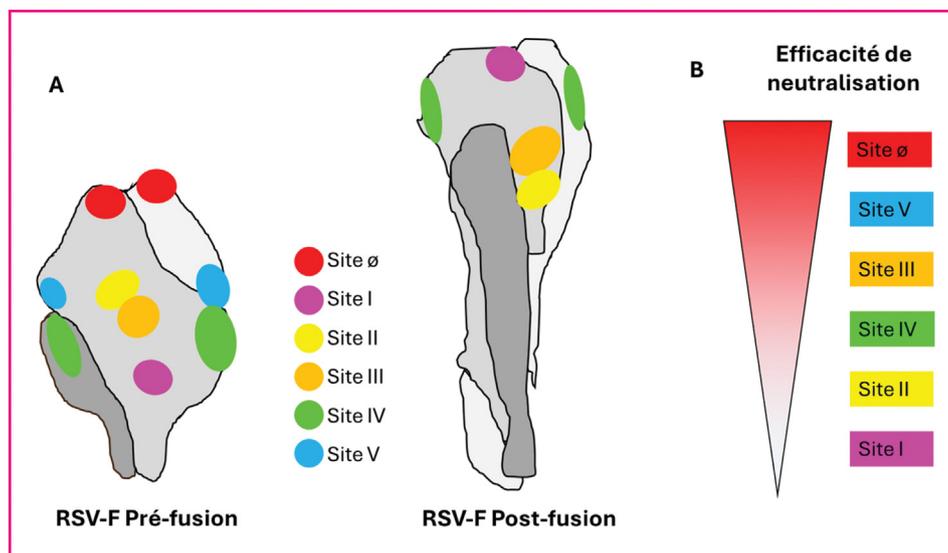


Figure 1. Antigénicité des conformations pré- et post-fusion de la F du VRS. A : représentations schématiques des structures de la F en conformation pré-fusion et post-fusion. Les sites antigéniques sont indiqués en couleur. Noter que les sites 0, III et V sont spécifiques de la forme pré-fusion ; B : potentiel de neutralisation des différents sites antigéniques en ordre décroissant. Les anticorps dirigés contre le site 0 ont un potentiel de neutralisation au moins 10 fois plus élevé que ceux dirigés contre le site II.

Structures des protéines de surface du VRS

Les VRS est un virus enveloppé dont le génome est un ARN simple brin de polarité négative (c'est-à-dire non codant). Le génome encapsidé et associé à la polymérase et ses cofacteurs est présent dans la particule virale protégé par l'enveloppe sous-tendue par la protéine de matrice. L'enveloppe du virus dérive de la membrane plasmique cellulaire et comprend 2 glycoprotéines de surface majeures : la glycoprotéine G et la protéine de fusion F [12]. La glycoprotéine G est la protéine la plus variable du VRS. Elle comprend 2 régions variables intrinsèquement désordonnées et très fortement glycosylées. Ces régions encadrent un domaine conservé appelé Cystéine nose qui reconnaît un récepteur aux chimiokines : CX3CR1. La glycoprotéine G n'est pas indispensable pour la multiplication virale in vitro. Elle serait impliquée dans l'attachement à la cellule cible et dans l'échappement à la réponse immunitaire. Il existe une forme sécrétée de la G qui jouerait le rôle de leurre immunitaire. La protéine de fusion est absolument indispensable à la multiplication virale. Elle serait impliquée dans l'attachement du virus à la cellule cible mais surtout dans la fusion entre l'enveloppe virale et les membranes cellulaires. Cette fusion permet la libération du génome viral dans le cytoplasme de la cellule infectée dans lequel vont s'effectuer les étapes de transcription et de réplication du génome viral. À la différence de la G, la protéine F est peu variable ce qui en fait la cible de choix pour la vaccination ou les anticorps monoclonaux. La F est une protéine homotrimérique avec une courte queue cytoplasmique et un large domaine extracellulaire (ectodomaine). Lors de la fusion entre les membranes virales et cellulaires la F subit un changement conformationnel majeur qui permet la fusion. On distingue ainsi une forme pré-fusion et une forme post-fusion dont les structures sont connues [13,14] (Fig. 1). La forme pré-fusion est la forme présente à la surface des

virions infectieux alors que la forme post-fusion n'est plus fonctionnelle et n'apparaît qu'après le processus de fusion. Cette forme post-fusion est plus stable que la forme pré-fusion en particulier dans le cas du VRS pour lequel la forme pré-fusion est dite métastable. Du fait de l'instabilité de la forme pré-fusion, c'est la forme post-fusion de la F qui a été purifiée initialement et utilisée comme antigène pour générer des anticorps monoclonaux neutralisants ou des vaccins. Si certains sites antigéniques de la F sont communs aux formes pré- et post-fusion, d'autres sont au contraire spécifiques d'une conformation (Fig. 1) [15,16]. Les sites antigéniques ayant le plus fort potentiel de neutralisation sont spécifiques de la forme pré-fusion. L'absence des principaux sites antigéniques sur cette forme explique sans doute les échecs des vaccins basés sur cet antigène. En 2013, Mc Lellan et al., ont publié la structure pré-fusion de la F. Ils sont également des mutations permettant de la stabiliser dans cette forme en formant un pont disulfure additionnel (DS : S155C et S290C) et en comblant avec des résidus hydrophobes une cavité identifiée sur la partie distale de la F (Cav1-S190F et V207L) [14]. Ce nouvel antigène (F-DS-Cav1 est à la base des anticorps monoclonaux « de seconde génération » et des vaccins qui viennent d'être approuvés.

Anticorps monoclonaux pour la prévention des infections par le VRS

Le premier anticorps monoclonal développé était un anticorps murin humanisé : le Palivizumab (Synagis) [17]. Cet anticorps cible le site II qui est commun à la forme pré- et post-fusion de la F. Cet épitope n'est toutefois pas la meilleure cible pour les anticorps neutralisants. Le Palivizumab est toujours utilisé en prévention des infections sévères par le VRS chez les nouveau-nés à haut risque. Son rapport coût/bénéfice est toutefois considéré comme

mauvais car il prévient environ 55 % des formes sévères nécessitant une hospitalisation et nécessite une injection mensuelle [18]. Plus récemment de nouveaux anticorps monoclonaux ont été développés sur la base de 2 avancées majeures : (1) la connaissance des épitopes de la forme pré-fusion de la F et (2) l'ajout de mutations sur la partie Fc des anticorps (triple mutation YTE M252Y/S254T/T256E) qui augmente considérablement leur demi-vie *the triple mutation* [19]. Grâce à ces mutations une seule injection permet de protéger l'individu pendant 9 mois. Le Nirsevimab développé par Astra-Zeneca/Sanofi cible l'épitope Ø de la F qui est l'épitope le plus neutralisant. Son efficacité pour la prévention des hospitalisations liées aux infections par le VRS et des formes sévères d'infections par le VRS lors de la première saison d'exposition au VRS a été étudiée dans 3 larges essais de phase 2b ou 3 [20–22]. Le premier portait sur des nouveau-nés prématurés (entre 29 et 35 Semaines de gestation SG), le second sur des nouveau-nés à terme et le troisième était un essai ouvert en population générale incluant à la fois des enfants nés après 29 SG. Les résultats des 3 essais cliniques sont concordants et montrent globalement une efficacité de l'ordre de 70–80 % pour la prévention des hospitalisations liées aux infections par le VRS et de 70–75 % pour la prévention des formes sévères nécessitant un recours aux soins. Le Nirsevimab (commercialisé sous le nom de Beyfortus) a reçu l'autorisation de mise sur le marché par l'Union européenne en novembre 2022. Pour la saison 2023–2024, l'État français a commandé 200 000 doses destinées à la prévention des infections sévères par le VRS des nouveau-nés exposés pour la première fois au VRS en population générale. Ce nombre de doses couvre environ 30 % de la cohorte de naissance. Cette campagne de prévention a été très suivie, au point que l'indication a été finalement limitée aux nouveau-nés. À ce jour les résultats semblent positifs malgré un manque de recul. Il faudra attendre les publications des résultats des études pour conclure.

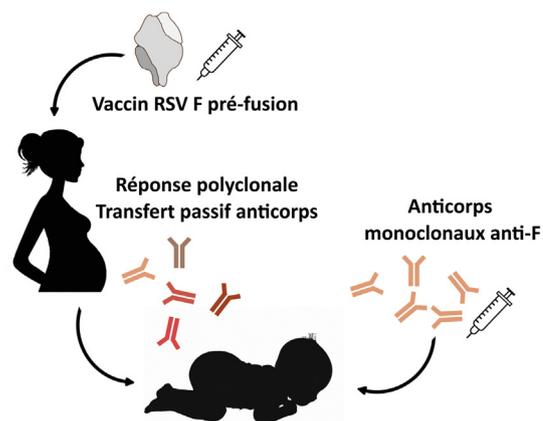
D'autres anticorps à demi-vie longue sont en développement (Suptavumab, Clesrovimab...) ciblant les épitopes V et IV de la F [23,24]. De façon intéressante, 2 mutations d'échappement au Suptavumab sont apparues dans la F du RSV-B circulant au cours du développement de cette molécule. Initialement rapportées en Chine en 2014–2016 [25]. Ces mutations sont retrouvées dans 100 % des souches RSV-B de 2017–2018 issues de 8 pays [26] ce qui coïncide avec l'échec clinique du Suptavumab [24]. L'apparition de ces mutations n'est pas liée au développement du médicament mais elles ont compromis son efficacité et conduit à l'abandon de cet anticorps. Cet exemple malheureux souligne le risque d'émergence mutations de résistance à la neutralisation par un anticorps monoclonal. La VRS est en effet un virus à ARN dont le génome est variable. Des mutations peuvent émerger même en l'absence de sélection. À ce jour il est difficile d'évaluer la pression de sélection que va représenter l'utilisation du Nirsevimab chez les nouveau-nés pour le VRS. In vitro, des RSV-A et B échappant au Nirsevimab ont pu être isolés. Les mutations de résistance n'affectaient pas leurs capacités de croissance in vitro [27]. Les séquences des F de plus de 5000 VRS-A et -B ayant circulé de 2015 à 2021 ont été analysées pour identifier des changements d'acides aminés dans le site de liaison du Nirsevimab [28]. Pour le RSV-A aucun polymorphisme affectant

la sensibilité au Nirsevimab n'a été rapporté. Pour le RSV-B, 3 mutations d'échappement ont été décrites représentant moins de 1 % des virus analysés. En revanche 2 mutations dans le site de liaison du Nirsevimab mais n'affectant pas sensibilité à cette molécule ont été retrouvées dans une majorité de virus et sont aujourd'hui dominantes. Lors des essais cliniques (phase 2b et 3 non ouvert), des séquences génomiques ont été obtenues pour au total 100 patients sous Nirsevimab infectés et 142 sous placebo. Aucune mutation affectant la sensibilité au Nirsevimab n'a été identifiée pour le RSV-A. Pour le RSV, 3 mutations d'échappement au Nirsevimab ont été retrouvées sur 2 isolats d'enfants traités par cette molécule [29]. Ces virus ont été isolés chez des enfants considérés par la suite comme traités avec doses suboptimales. Ces données encore très parcellaires soulignent l'importance d'une surveillance de la sensibilité au Nirsevimab et d'une caractérisation des virus résistants.

Pour la pratique

Stratégies de prévention des infections sévères par le VRS chez les nouveau-nés.

Cette prévention dans les premiers mois de vie repose sur une immunisation passive soit par vaccination maternelle avec de la pré-fusion soit par injection d'anticorps monoclonaux dirigés contre le F pré-fusion avant la saison de circulation du VRS



Vaccins contre les infections sévères par le VRS

Le premier essai vaccinal contre les infections par VRS remonte à la fin des années 1960. Des enfants ont été vaccinés par du virus purifié inactivé chimiquement (formaldéhyde). Malheureusement les enfants du groupe vaccinés ont développés des symptômes respiratoires très sévères lorsqu'ils ont été infectés par le VRS qui ont conduit à des hospitalisations chez 80 % des enfants et à 2 décès [30]. Les autopsies ont montré un infiltrat pulmonaire massif par des polynucléaires éosinophiles et/ou neutrophiles suggérant un phénomène immunopathologique. Depuis de très nombreux travaux ont porté sur le développement de vaccins contre le VRS avec plus de 80 essais chez l'Homme. Chez l'enfant, la recherche s'est orientée vers des vaccins vivants atténués. Malgré des résultats souvent prometteurs de nombreux candidats en phase préclinique, les résultats des essais chez l'Homme ont jusqu'à présent été décevants. Ce contraste s'explique peut-être par l'absence de

modèle animal de qualité pour le VRS. Aujourd'hui 4 candidats vaccins de ce type sont en cours d'évaluation de phase 1 ou 2 chez l'enfant. Les autres stratégies reposent essentiellement sur l'utilisation de la protéine F comme antigène. La F pouvant être exprimée à partir d'un vecteur viral ou purifiée. Plus récemment un vaccin ARNm permettant l'expression de la F a été testé. Jusqu'à ces dernières années, l'antigène utilisé était la F en conformation post-fusion ce qui explique vraisemblablement l'échec de ces vaccins dans les premières phases cliniques. L'utilisation récente d'une F stabilisée dans sa forme pré-fusion a été le facteur clé pour le succès des vaccins développés par Janssen, Pfizer, GSK et Moderna. Le vaccin développé par Janssen est un vaccin qui exprime la F stabilisée en pré-fusion à partir d'un vecteur adénoviral non répliquatif (Ad26.RSV.pref). Son développement a été arrêté malgré des résultats très satisfaisants en phase 2b chez les sujets âgés de plus de 65 ans [31] avec une efficacité vaccinale de 80 % pour les infections respiratoires basses sévères. Les vaccins développés par Pfizer et GSK reposent tous les 2 sur l'administration de F stabilisée en conformation pré-fusion purifiée. Le vaccin de Pfizer (Abrysvo™) contient à la fois de F de VRS-A et de VRS-B. Celui de GSK (Arexvy™) ne contient que de la F de RSV-A et est adjuvé. Dans les essais de phase 3 pour la prévention des infections respiratoires sévères chez les sujets âgés de plus de 60 ans, ces 2 vaccins ont donné d'excellents résultats prévenant plus de 80 % des infections respiratoires basses chez les sujets vaccinés la première année [32,33]. L'efficacité semble se maintenir la seconde année. Ils ont tous les 2 obtenus l'autorisation de mise sur le marché européen durant l'été 2023. Les vaccins Pfizer et GSK ont tous les 2 été testés chez la femme enceinte. Le principe est de vacciner la mère en fin de grossesse pour induire une réponse anticorps. Le transfert de ces anticorps au fœtus doit conférer une immunité passive au nouveau-né pendant les premiers mois de vie. Les essais d'une version non adjuvé du vaccin GSK chez la femme enceinte ont été abandonnés du fait d'un possible risque de prématurité. En revanche la vaccination des mères entre 24 et 36 semaines de grossesse par le vaccin de Pfizer prévient 70 à 80 % des infections sévères chez les nourrissons dans les 6 premiers mois de vie [34]. L'Union européenne a autorisé l'utilisation de ce vaccin dans cette indication. Les essais du vaccin ARNm de Moderna en prévention des infections sévères du sujet âgé sont en cours et les résultats sont encourageants (données présentées à 7th ReSViNET Conference (RSVVW 2023)). Les autorités de santé doivent maintenant définir les stratégies de préventions des infections par le VRS dans les prochaines années.

En conclusion, après 1960 années de recherche de moyens de prévention efficaces des infections par le VRS des outils sont enfin disponibles. Leurs places respectives dans la stratégie de prévention restent à définir. Leur utilisation pour d'autres populations fragiles comme les immunodéprimés ou les patients souffrant d'affections respiratoires chroniques doit être évalué. Par ailleurs, si les avancées de la connaissance des structures de la F ont permis de révolutionner la prévention des infections par le VRS, il n'existe aujourd'hui aucun antiviral commercialisé. Des recherches actives se poursuivent dans ce domaine et les avancées des connaissances sur les mécanismes de la

multiplication du VRS devraient permettre des avancées dans ce domaine.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

- [1] Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017;390:946–58, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8).
- [2] Santé Publique France. BEH - Surveillance de la bronchiolite en France, saison 2016–2017. 2017 p. N° 31-12 décembre. Available: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/31/2017_31_3.html.
- [3] Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis* 2021;21:730, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06399-8>.
- [4] Group Pneumonia Etiology Research for Child Health, (PERCH). 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30721-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30721-4).
- [5] Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352:1749–59, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043951>.
- [6] Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ* 2019, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l5021>.
- [7] Weinberg A, Lyu DM, Li S, Marquesen J, Zamora MR. Incidence and morbidity of human metapneumovirus and other community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:330–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00509.x>.
- [8] Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2014, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu623>.
- [9] Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981;98:708–15, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80829-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80829-3).
- [10] Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM20010623442507>.
- [11] Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 2021;373, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abd9149>.
- [12] Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:233–45, <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-019-0149-x>.
- [13] McLellan JS, Yang Y, Graham BS, Kwong PD. Structure of respiratory syncytial virus fusion glycoprotein in the postfusion conformation reveals preservation of neutralizing epitopes. *J Virol* 2011;85:7788–96, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00555-11>.

- [14] McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science* 2013;340:1113–7, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1234914>.
- [15] Graham BS. Vaccine development for respiratory syncytial virus. *Curr Opin Virol* 2017;23:107–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2017.03.012>.
- [16] Flynn JA, Durr E, Swoyer R, Cejas PJ, Horton MS, Galli JD, et al. Stability characterization of a vaccine antigen based on the respiratory syncytial virus fusion glycoprotein. *PLoS One* 2016;11:e0164789, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0164789>.
- [17] The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531–7.
- [18] Mac S, Sumner A, Duchesne-Belanger S, Stirling R, Tunis M, Sander B. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus: a systematic review. *Pediatrics* 2019;143, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-4064>.
- [19] Oganessian V, Damschroder MM, Woods RM, Cook KE, Wu H, Dall'acqua W;F. Structural characterization of a human Fc fragment engineered for extended serum half-life. *Mol Immunol* 2009;46:1750–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2009.01.026>.
- [20] Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med* 2020;383:415–25, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1913556>.
- [21] Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022;386:837–46, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2110275>.
- [22] Sanofi. Communiqué de presse. Available: <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2023/2023-05-12-08-50-00-2667568>.
- [23] Tang A, Chen Z, Cox KS, Su H-P, Callahan C, Fridman A, et al. A potent broadly neutralizing human RSV antibody targets conserved site IV of the fusion glycoprotein. *Nat Commun* 2019;10:4153, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12137-1>.
- [24] Simões EAF, Forleo-Neto E, Geba GP, Kamal M, Yang F, Cicirello H, et al. Suptavumab for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Clin Infect Dis* 2021;73:e4400–8, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa951>.
- [25] Chen X, Xu B, Guo J, Li C, An S, Zhou Y, et al. Genetic variations in the fusion protein of respiratory syncytial virus isolated from children hospitalized with community-acquired pneumonia in China. *Sci Rep* 2018;8:4491, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22826-4>.
- [26] Tabor DE, Fernandes F, Langedijk AC, Wilkins D, Lebbink RJ, Tovchigrechko A, et al. Global molecular epidemiology of respiratory syncytial virus from the 2017–2018 INFORM-RSV study. *J Clin Microbiol* 2021;59, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01828-20>.
- [27] Zhu Q, Lu B, Mctamney P, Palaszynski S, Diallo S, Ren K, et al. Prevalence and significance of substitutions in the fusion protein of respiratory syncytial virus resulting in neutralization escape from antibody MEDI8897. *J Infect Dis* 2018;218:572–80, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy189>.
- [28] Wilkins D, Langedijk AC, Lebbink RJ, Morehouse C, Abram ME, Ahani B, 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;3099:1–11, [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00062-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00062-2).
- [29] Ahani B, Tuffy KM, Aksyuk AA, Wilkins D, Abram ME, Dagan R, et al. Molecular and phenotypic characteristics of RSV infections in infants during two nirsevimab randomized clinical trials. *Nat Commun* 2023;14, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-40057-8>.
- [30] Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:422–34.
- [31] Falsey AR, Williams K, Gymnopoulou E, Bart S, Ervin J, Bastian AR, et al. Efficacy and safety of an Ad26.RSV.preF–RSV preF protein vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:609–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2207566>.
- [32] Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:595–608, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2209604>.
- [33] Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;388:1465–77, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2213836>.
- [34] Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med* 2023;388:1451–64, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>.