

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET PRÉVENTIVES EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE

## GRIPPE ET VIROSES RESPIRATOIRES (*hors COVID*)

Elyanne GAULT



Hôpital Ambroise-Paré  
Hôpital Raymond Poincaré

Service de Microbiologie-Hygiène



INSERM U1173 Infection – Inflammation

Unité M3P

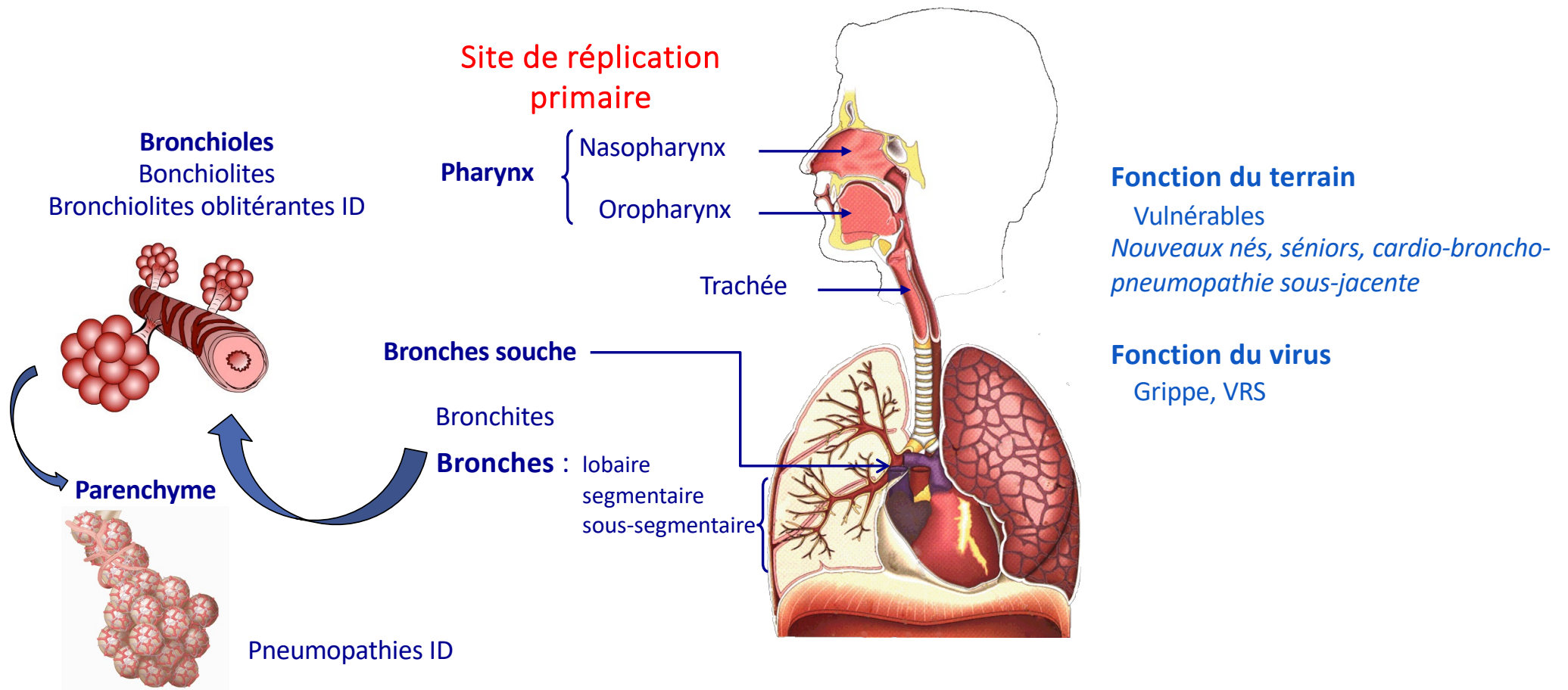
*Mécanismes moléculaires de la  
multiplication des Pneumovirus*

## Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

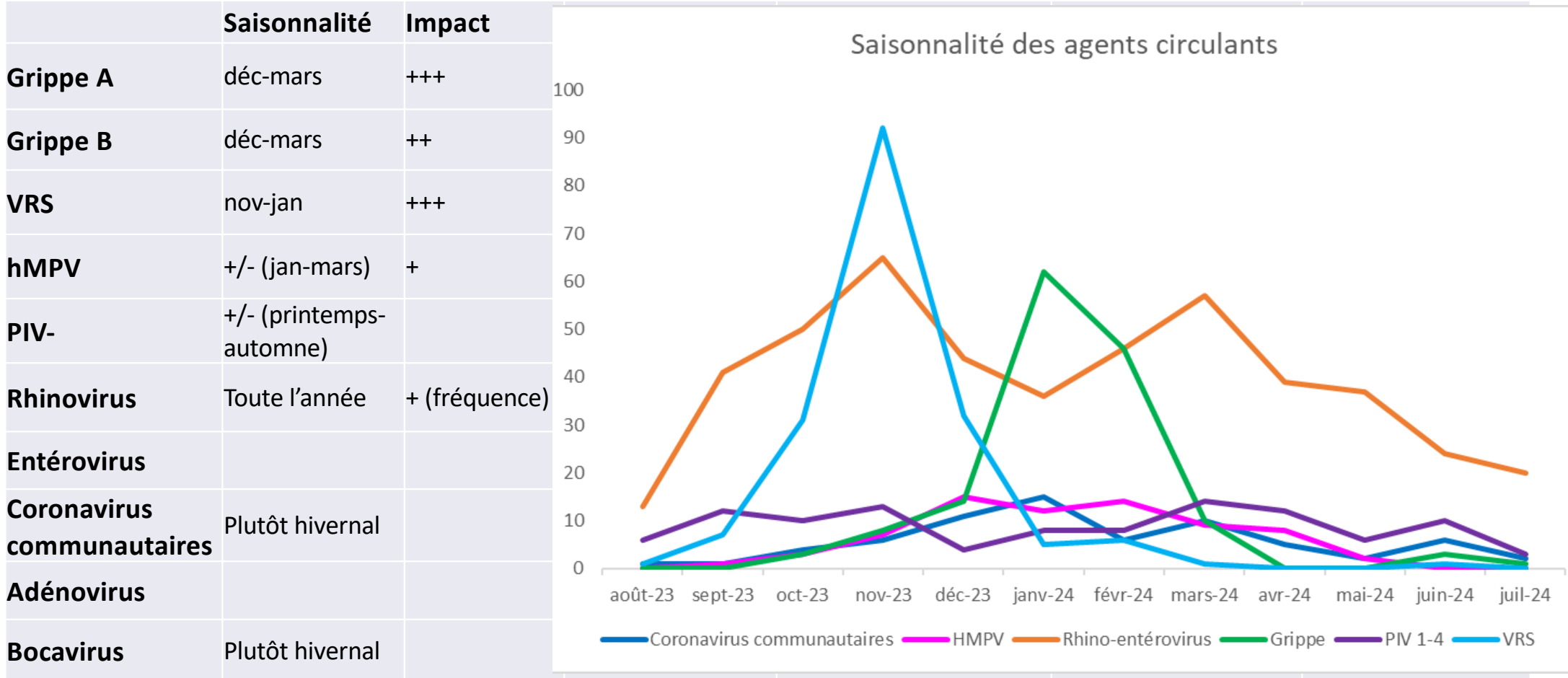
Grippe A (H1N1 – H3N2)  
Grippe B  
Virus Respiratoire Syncytial

Métapneumovirus humain (hMPV)  
*Virus parainfluenzae*  
-1, 2, 3 et 4  
Rhinovirus - Entérovirus

Coronavirus communautaires  
229-E, HKU1, NL63 et OC43  
Adénovirus  
Bocavirus



## Grippe et viroses respiratoires – hors COVID



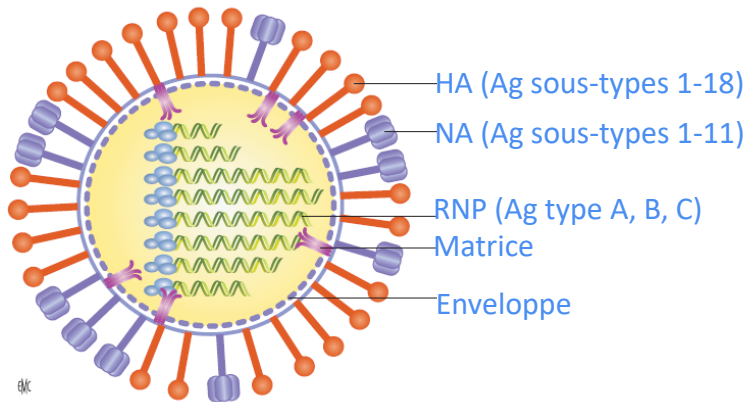
## Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

	Saisonnalité	Impact	Gravité
<b>Grippe A</b>	déc-mars	+++	Vulnérables
<b>Grippe B</b>	déc-mars	++	Vulnérables
<b>VRS</b>	nov-jan	+++	Vulnérables, immunodéprimés
<b>hMPV</b>	+/- (jan-mars)	+	Vulnérables, immunodéprimés
<b>PIV-</b>	+/- (printemps-automne)		Immunodéprimés
<b>Rhinovirus</b>	Toute l'année	+ (fréquence)	Vulnérables
<b>Entérovirus</b>			Vulnérables
<b>Coronavirus communautaires</b>	Plutôt hivernal		Vulnérables
<b>Adénovirus</b>			Immunodéprimés
<b>Bocavirus</b>	Plutôt hivernal		Immunodéprimés

## Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

### Prévention et traitement des GRIPPES saisonnières

#### Les virus grippaux



- HA (Ag sous-types 1-18) → Ac neutralisants qui préviennent l'infection
- NA (Ag sous-types 1-11) → Ac non neutralisants qui limitent la diffusion
- RNP (Ag type A, B, C) → Réponse cellulaire spécifique

Glissement antigénique



Variabilité génétique

*Virus influenza, E Gault et al, EMC 2015*

#### Epidémies grippales hivernales hémisphères N / S

Grippe A: Sous-types A H3-N2 depuis 1968  
H1-N1 pdm2009

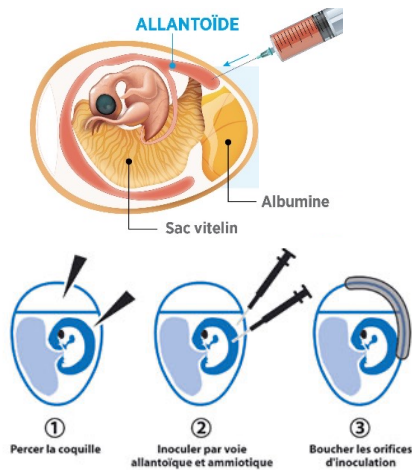
Grippe B: Lignages Victoria et Yamagata (ne circule plus depuis 2020)

Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des GRIPPES saisonnières

### LES VACCINS GRIPPE

1944: Jonas Salk virus cultivés sur des œufs de poule embryonnés



**Vaccins tétravalents :** A (H3N2)

A (H1N1pdm2009)

B (Victoria)

B (Yamagata)

**Reformulés chaque année** pour tenir compte du glissement antigénique  
Virus sélectionnés en fonction de la circulation virale dans l'hémisphère sud

**Vaccin vivant atténué tétravalent**

Administré par voie nasale

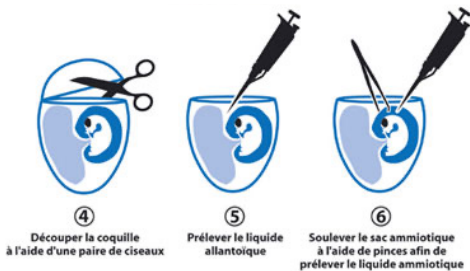
Stimule la réponse cellulaire

Recommandé chez l'enfant mais non commercialisé en France

**Vaccin inactivé sans adjuvant**

-Virions fragmentés

-Sous-unités à antigènes de surface (HA et NA)



La grippe en face, Yves Buisson et al, 2007

**Vaccin inactivé obtenu par isolement viral en culture cellulaire**

*Non disponible en France*

## Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

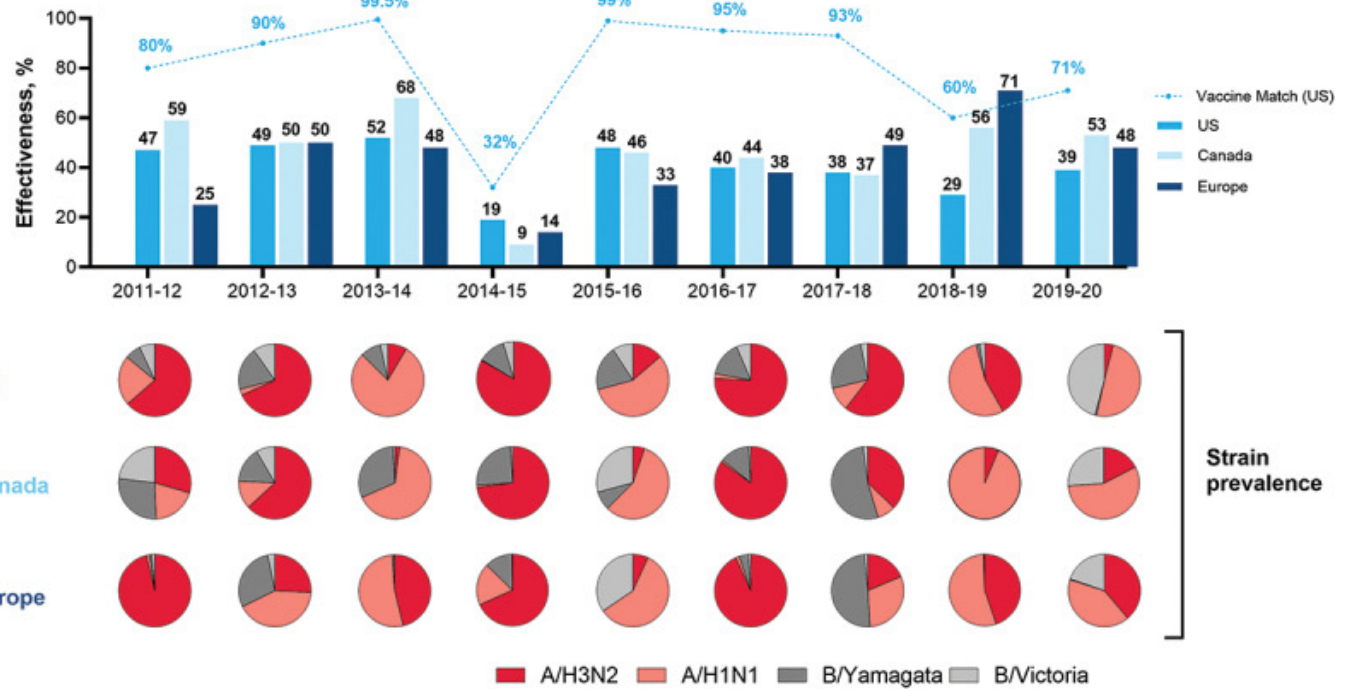
### Prévention et traitement des GRIPPES saisonnières

#### LES VACCINS GRIPPE : LIMITES

##### Effacité modérée et non durable entre 30 et 60%

Variable en fonction:

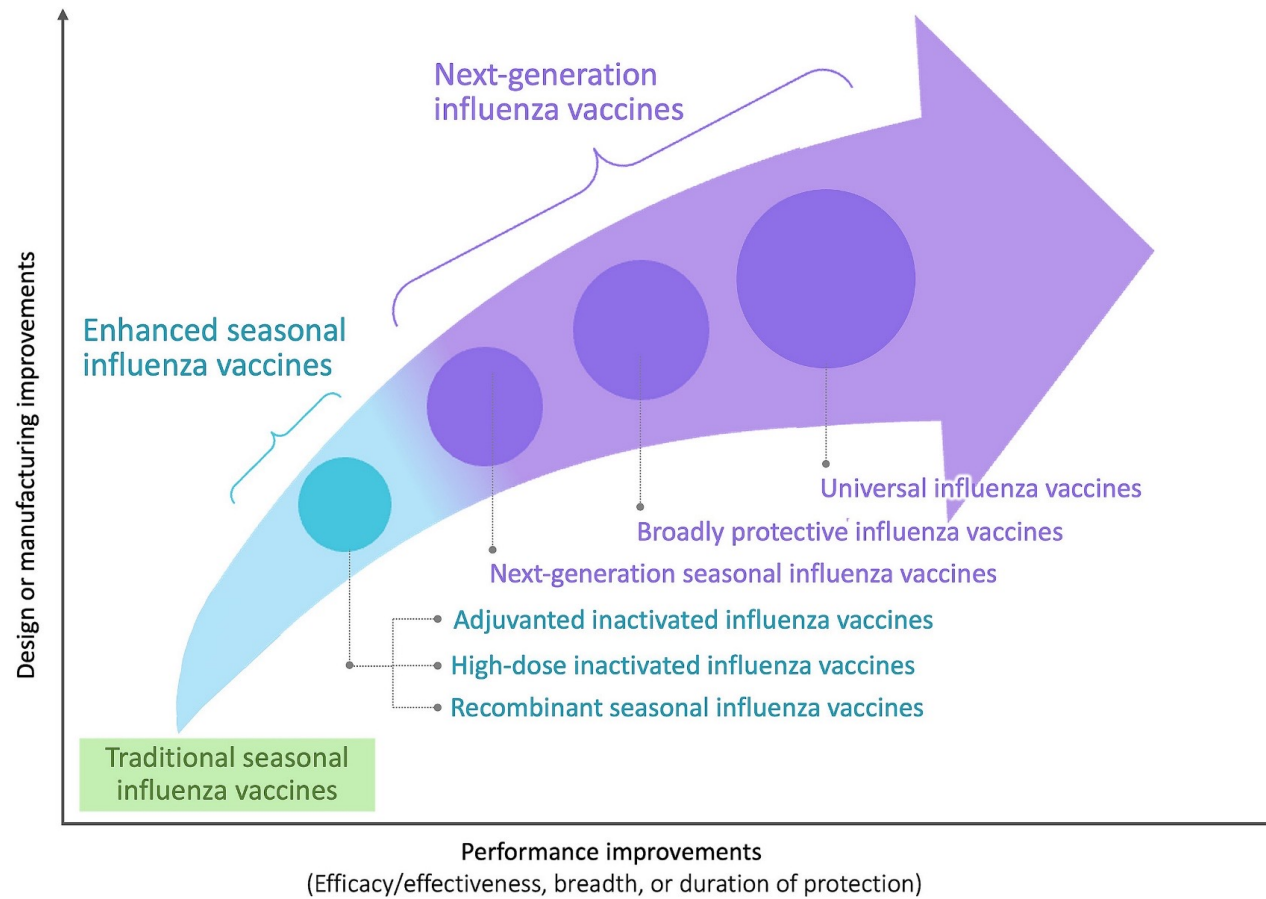
- des études
- du match vaccinal
- des souches circulantes (H1N1 > H3N2)
- du statut immunitaire



Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des GRIPPES saisonnières

### LES VACCINS GRIPPE : PERSPECTIVES



Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des GRIPPES saisonnières

### LES VACCINS GRIPPE : PERSPECTIVES

#### Vaccins tétravalents -> trivalents en 2025-2026?

A (H3N2) - A (H1N1pdm2009) - B (Victoria) - ~~B (Yamagata)~~ à supprimer

#### Vaccins recombinants plus fortement dosés en antigènes

VLP ou nanoparticules

Plus immunogènes

Plus stables génétiquement que les vaccins produits en culture cellulaire

#### Vaccins ARNm

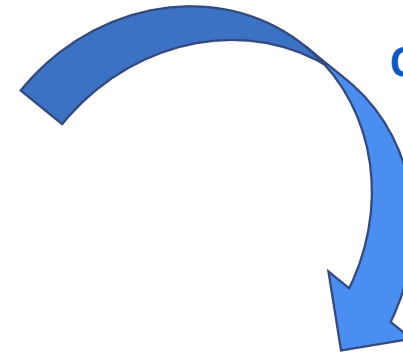
En cours d'évaluation

Flexibilité d'adaptation à la variabilité génétique

Variabilité saisonnière

Virus pandémique

Adaptation de virus hautement pathogènes



#### Objectifs et déclinaisons

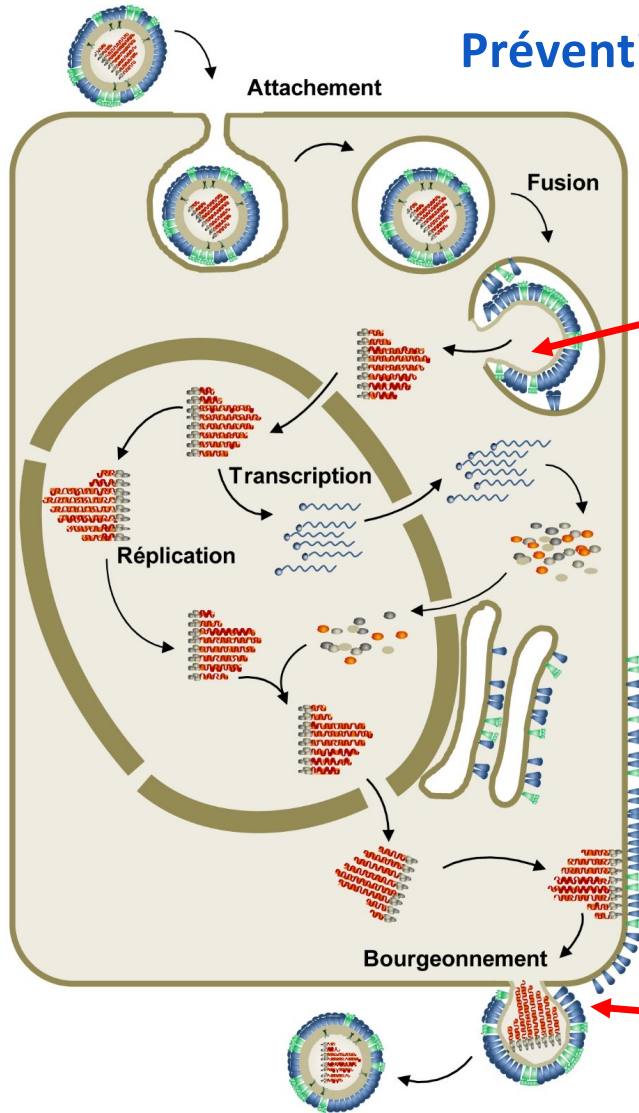
Améliorer l'efficacité des vaccins saisonniers

Vaccins universels toutes gripes (type, sous-type, dérive)

Vaccins large spectre mais non « universels »

## Prévention et traitement des GRIPPES saisonnières

### TRAITEMENTS DE LA GRIPPE

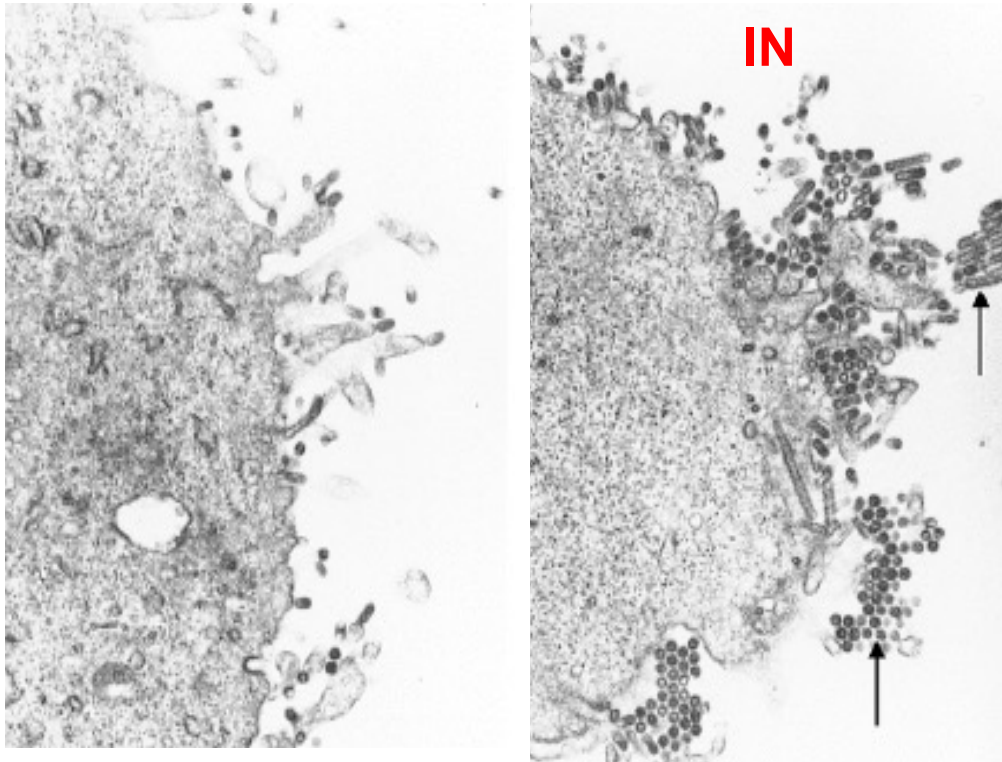


Molécule	Cible virale	Niveau de développement
Amantadine Rimantadine	Canal à proton M2 des IVA, « décapsidation »	Arrêt d'utilisation : effets II et mutations de résistance (MR)
<b>Oseltamivir</b>	Inhibiteurs NA (IN) IVA/IVB	Commercialisé en France
Zanamivir		Accès compassionnel forme IV
Péramivir		IV, FDA+, non disponible en France
Laninamivir		Intra nasal au Japon, non dispo en France
Favipiravir	Inhibiteurs complexe polymérase	Large spectre virus ARN, Japon si MR aux IN
<b>Baloxavir</b>		Efficace et plus rapide que les IN, FDA+
Pimodivir		Arrêt de production, non supérieur aux IN
VS 410	Ac Monoclonal anti-HA	Phase III

Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des GRIPPES saisonnières

### INHIBITEURS DE NEURAMINIDASE



#### **OSELTAMIVIR**

PO

Emergence de résistance rare (<1%)

Administration dans les 36h pour réduction de la durée (30%) et de la sévérité (40%)

Prophylaxie post-exposition chez les sujets à risque (bénéfice-risque discuté)

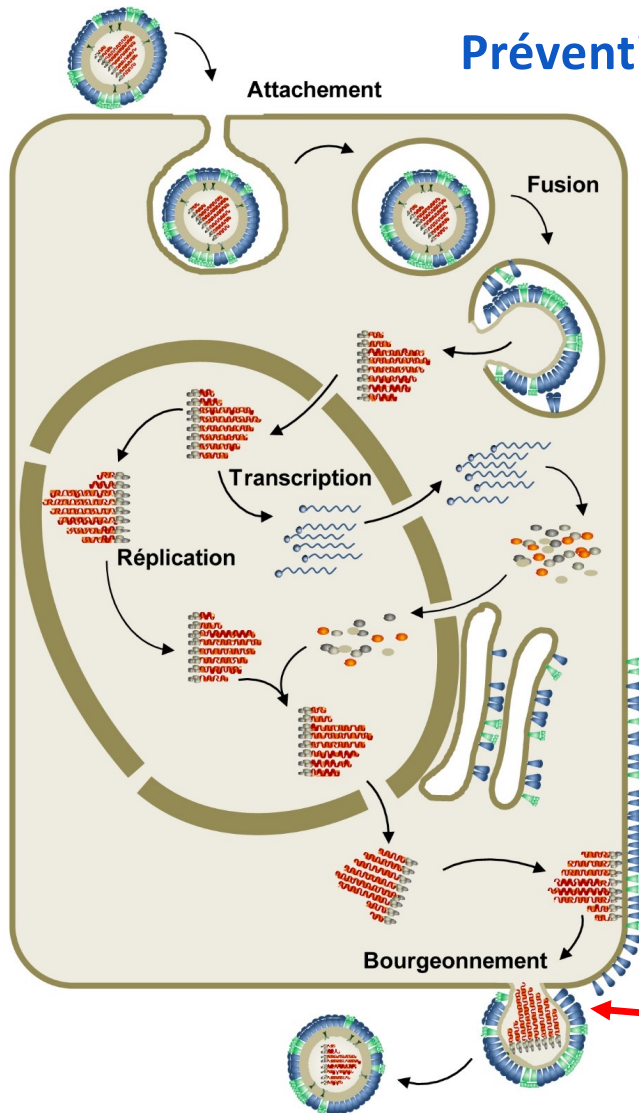
#### **ZANAMIVIR**

Inhalation (non disponible en France) ou IV

## Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

### Prévention et traitement des GRIPPES saisonnières

#### TRAITEMENTS DE LA GRIPPE

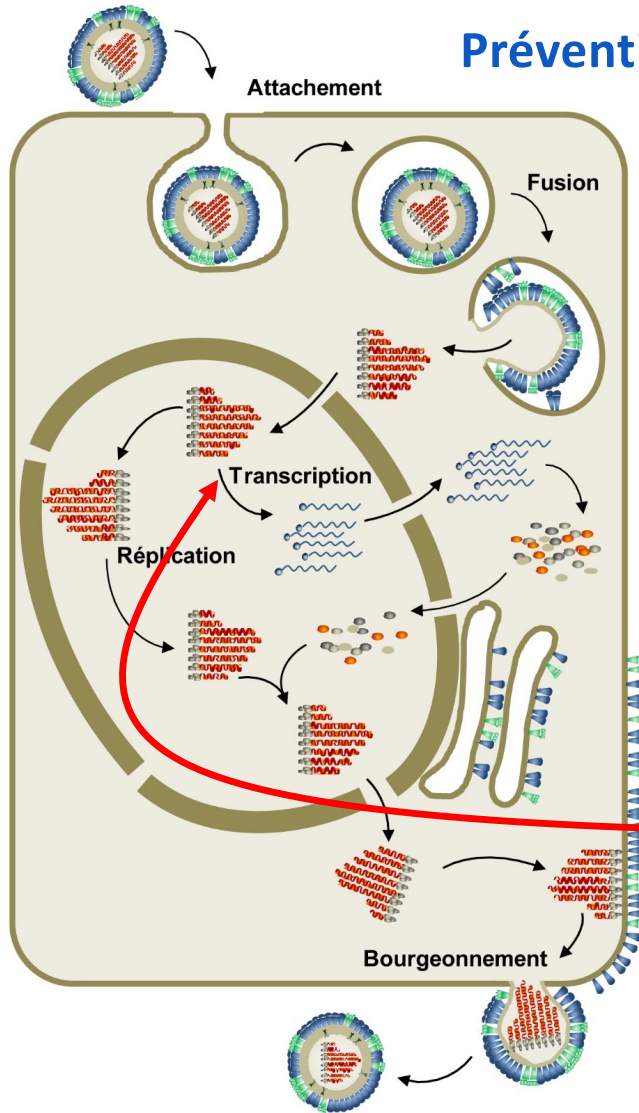


Molécule	Cible virale	Niveau de développement
Amantadine Rimantadine	Canal à proton M2 des IVA, « décapsidation »	Arrêt d'utilisation : effets II et mutations de résistance (MR)
<b>Oseltamivir</b>	Inhibiteurs NA (IN) IVA/IVB	Commercialisé en France
Zanamivir		Accès compassionnel forme IV
Péramivir		IV, FDA+, non disponible en France
Laninamivir		Intra nasal au Japon, non dispo en France
Favipiravir	Inhibiteurs complexe polymérase	Large spectre virus ARN, Japon si MR aux IN
<b>Baloxavir</b>		Efficace et plus rapide que les IN, FDA+
Pimodivir		Arrêt de production, non supérieur aux IN
VS 410	Ac Monoclonal anti-HA	Phase III

## Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

### Prévention et traitement des GRIPPES saisonnières

#### TRAITEMENTS DE LA GRIPPE

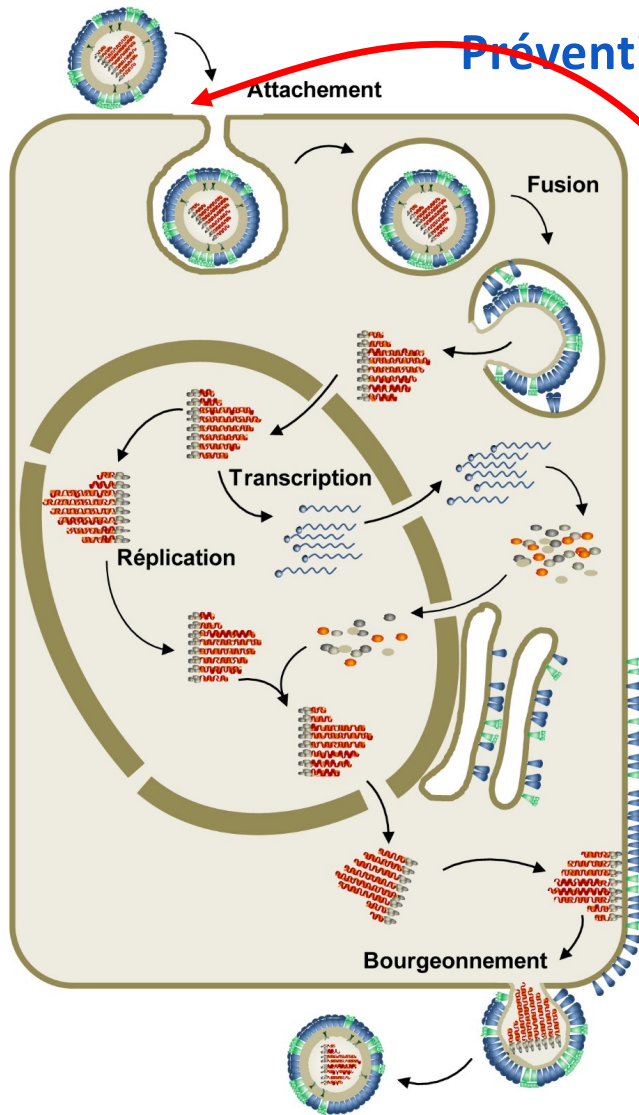


Molécule	Cible virale	Niveau de développement
Amantadine Rimantadine	Canal à proton M2 des IVA, « décapsidation »	Arrêt d'utilisation : effets II et mutations de résistance (MR)
<b>Oseltamivir</b>	Inhibiteurs NA (IN) IVA/IVB	Commercialisé en France
Zanamivir		Accès compassionnel
Péramivir		FDA+, non disponible en France
Laninamivir		Japon, non disponible en France
Favipiravir	Inhibiteurs complexe polymérase	Large spectre virus ARN, Japon si MR aux IN
<b>Baloxavir</b>		Efficace et plus rapide que les IN, FDA+
Pimodivir		Arrêt de production, non supérieur aux IN
VS 410	Ac Monoclonal anti-HA	Phase III

## Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

### Prévention et traitement des GRIPPES saisonnières

#### TRAITEMENTS DE LA GRIPPE



Molécule	Cible virale	Niveau de développement
Amantadine Rimantadine	Canal à proton M2 des IVA, « décapsidation »	Arrêt d'utilisation : effets II et mutations de résistance (MR)
Osetamivir	Inhibiteurs NA (IN) IVA/IVB	Commercialisé en France
Zanamivir		Accès compassionnel
Péramivir		FDA+, non disponible en France
Laninamivir		Japon, non disponible en France
Favipiravir	Inhibiteurs complexe polymérase	Large spectre virus ARN, Japon si MR aux IN
Baloxavir		Efficace et plus rapide que les IN, FDA+
Pimodivir		Arrêt de production, non supérieur aux IN
VS 410	Ac Monoclonal anti-HA	Phase III

## Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

### Étude H Mondor : Comparaison mortalité-morbidité Grippe vs VRS sur 2016-2022

*Carine Giselle Recto et al J Infect Dis, 2024*

**Table 3. Emergency Department Care and patients' Outcome**

	Flu	RSV	P Value	Missing Data
Patients	433 (77.6)	125 (22.4)		
Emergency department care				
Lower tract respiratory infection <sup>a</sup>	264 (61.5)	104 (83.2)	<.001*	4
Consolidative pneumonia <sup>b</sup>	74 (17.2)	36 (28.8)	.004*	3
Antibiotic therapy	155 (35.8)	59 (47.2)	.021*	0
Oseltamivir	293 (67.7)	3 (2.4)	<.001*	0
Evolution				
Hospitalization	303 (70.0)	104 (83.2)	.003*	0
ICU admission criteria	33 (7.6)	12 (9.6)	.474	0
ICU admission	13 (3.0)	9 (7.2)	.034*	0
Hospital length of stay, d	5 (0–12)	9 (2–16)	.002*	88

Results are expressed as No. (%) or median (IQR).

Abbreviations: ICU, intensive care unit; RSV, respiratory syncytial virus.

<sup>a</sup>At least 1 of the following criteria: dyspnea, wheezing, oxygen saturation <90%, consolidative pneumonia.

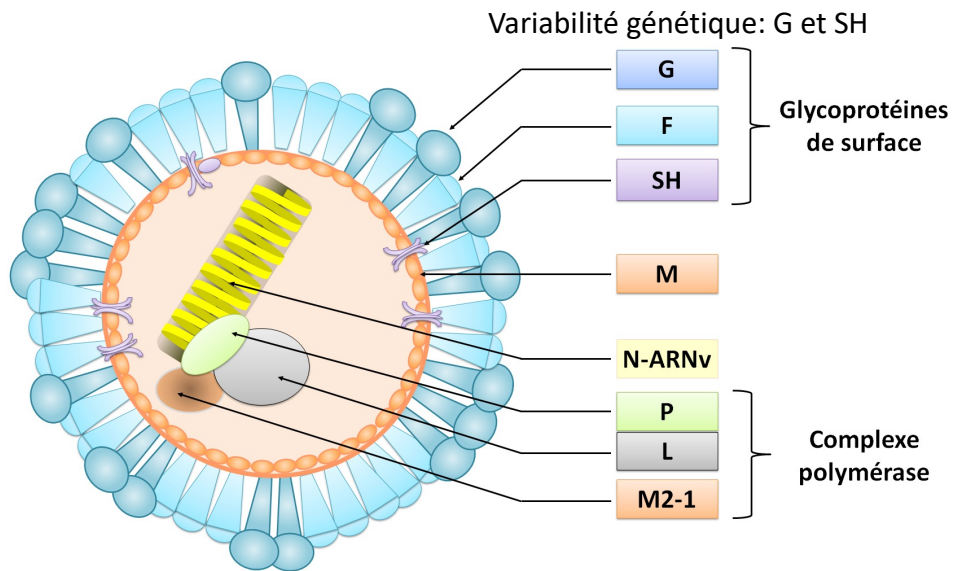
<sup>b</sup>Lung consolidation images on chest imaging (radiology or computed tomography scan) interpreted by a board-certified radiologist.

\* $P < .05$ .

Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

### Le Virus respiratoire syncytial



#### Primo-infection dans l'enfance

*70% à 1 an, 100% à 2 ans*

#### Mauvaise immunisation à long terme

*Réinfections toute la vie (à 5-10% par an chez l'adulte)*

*Pas de mécanisme de glissement antigénique*

*Stabilité génétique de la protéine F*

2 sous-groupes antigéniques A et B

Co-circulation

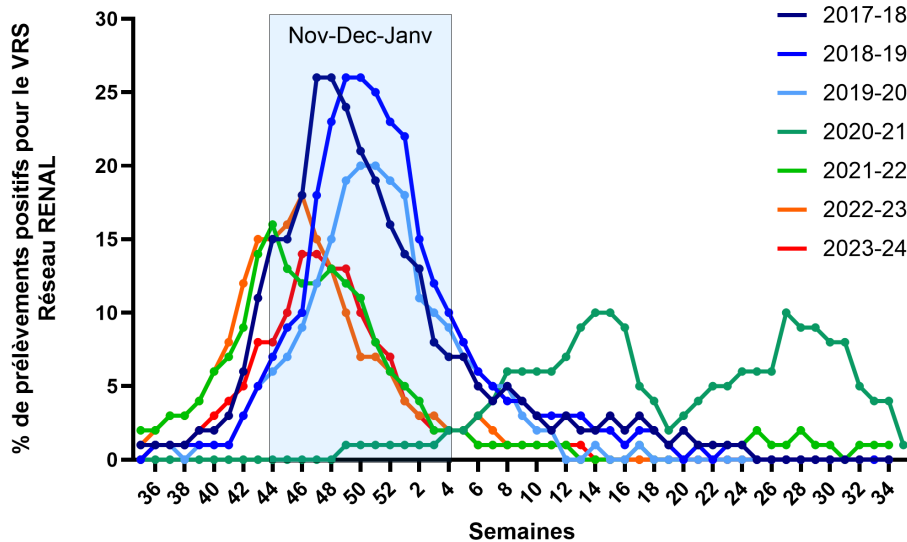
Génotypes au sein des sous-groupes (gp G)

Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

### Le Virus respiratoire syncytial

#### Epidémies saisonnières



#### Infections à VRS : 3 tableaux cliniques

##### Bronchiolite du nourrisson

Saturation des services de soins en période épidémique  
Cas sévères - réanimation

##### Ré-infections enfant et adulte

Le plus souvent bénignes  
Risque de décompensations : asthme, BPCO  
Morbi-mortalité proche de la grippe chez sujets fragilisés

##### Pneumopathies de l'immunodéprimé

Taux de mortalité élevé  
Risque de rejet de greffe

Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

### Outils thérapeutiques et préventifs pour les infections à VRS

#### Premier vaccin dans les années 60

VRS inactivé au formaldéhyde (classique)  
Pas de protection, formes graves (hospitalisation, 2 décès...)  
Bronchiolite à VRS ⇔ mécanisme immunopathologique



**Rien jusqu'en 2024  
malgré de très nombreux essais**

#### Anticorps monoclonaux

Palivizumab ou Synagis disponible depuis 1999  
Anticorps monoclonal murin humanisé  
Cible la glycoprotéine F  
*formes pré et post-fusion*



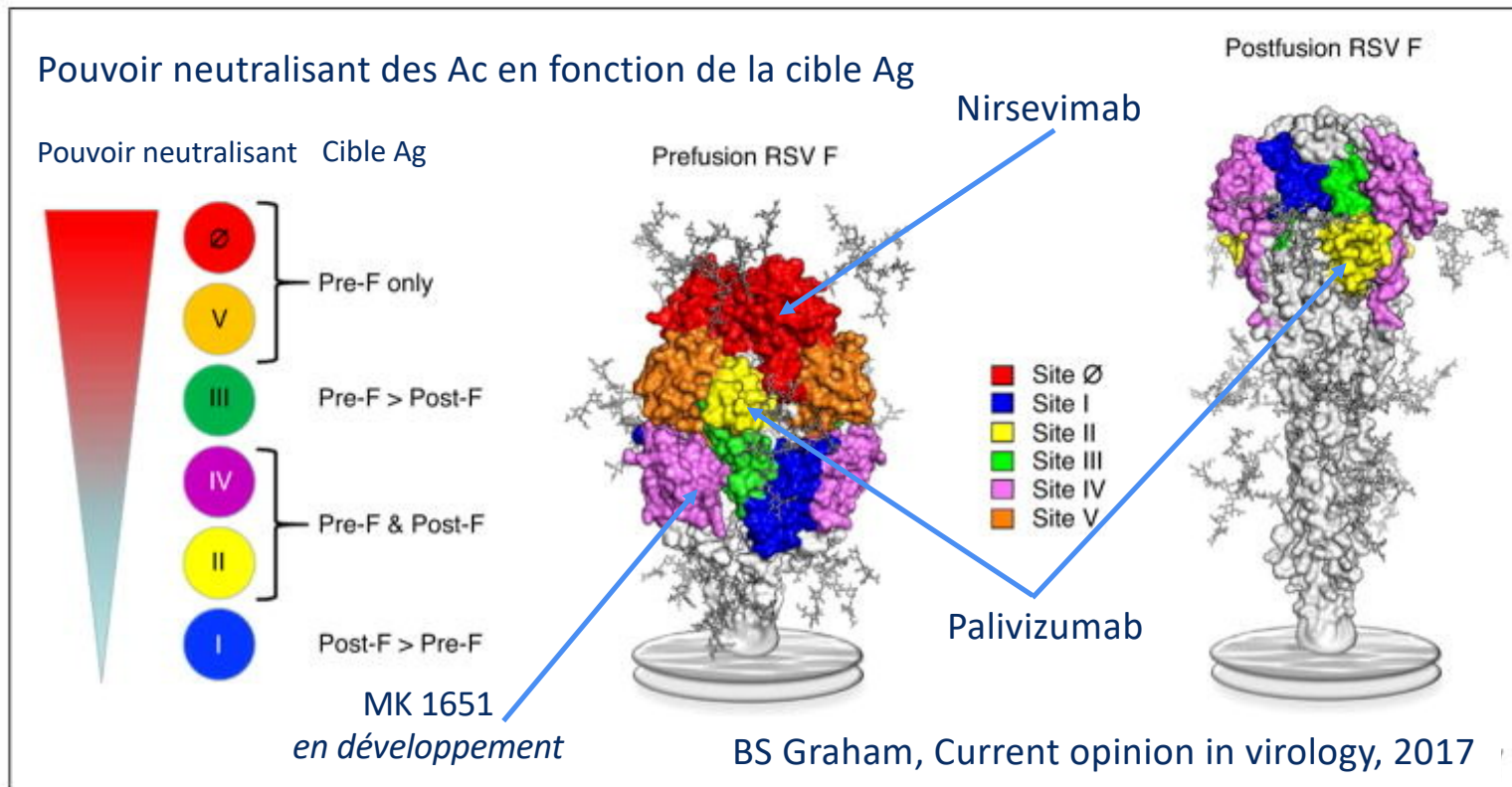
#### Indications limitées

Prévention des formes sévères  
Nouveau-nés à haut risque  
Administration mensuelle couvrant l'épidémie  
Efficacité de l'ordre de 50%.

Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

### Outils thérapeutiques et préventifs pour les infections à VRS



#### Nirsevimab ou Beyfortus

Anticorps monoclonal  
Cible la glycoprotéine F  
*forme pré-fusion, zone Ø*



**Bloque l'entrée du virus**

**½ vie prolongée**

Dose unique  
nouveau-né ou nourrisson <1an

**Activité neutralisante**

50x > au Palivizumab in vitro

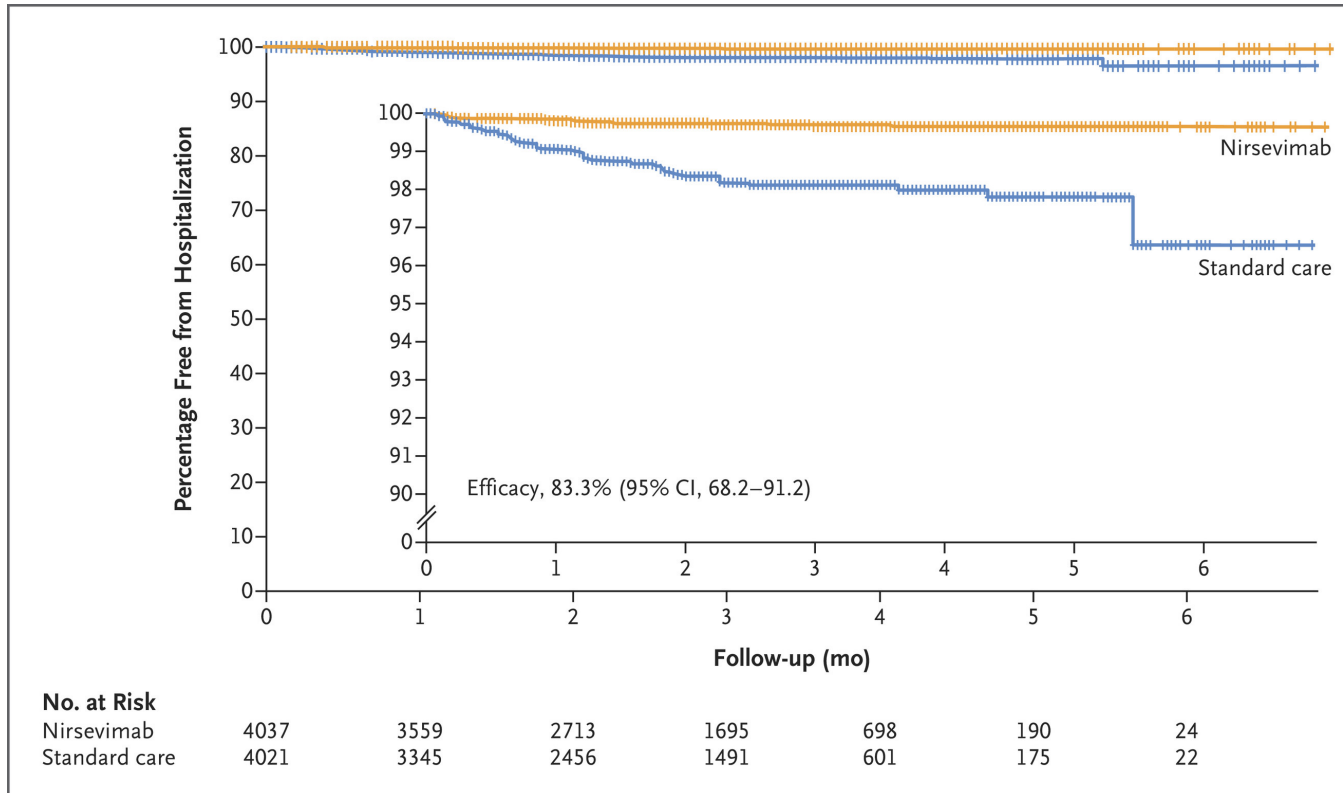
Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

### Efficacité du Nirsevimab

S B Drysdal, Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants, NEJM Dec 2023

#### Hospitalization for RSV-Associated Lower Respiratory Tract Infection



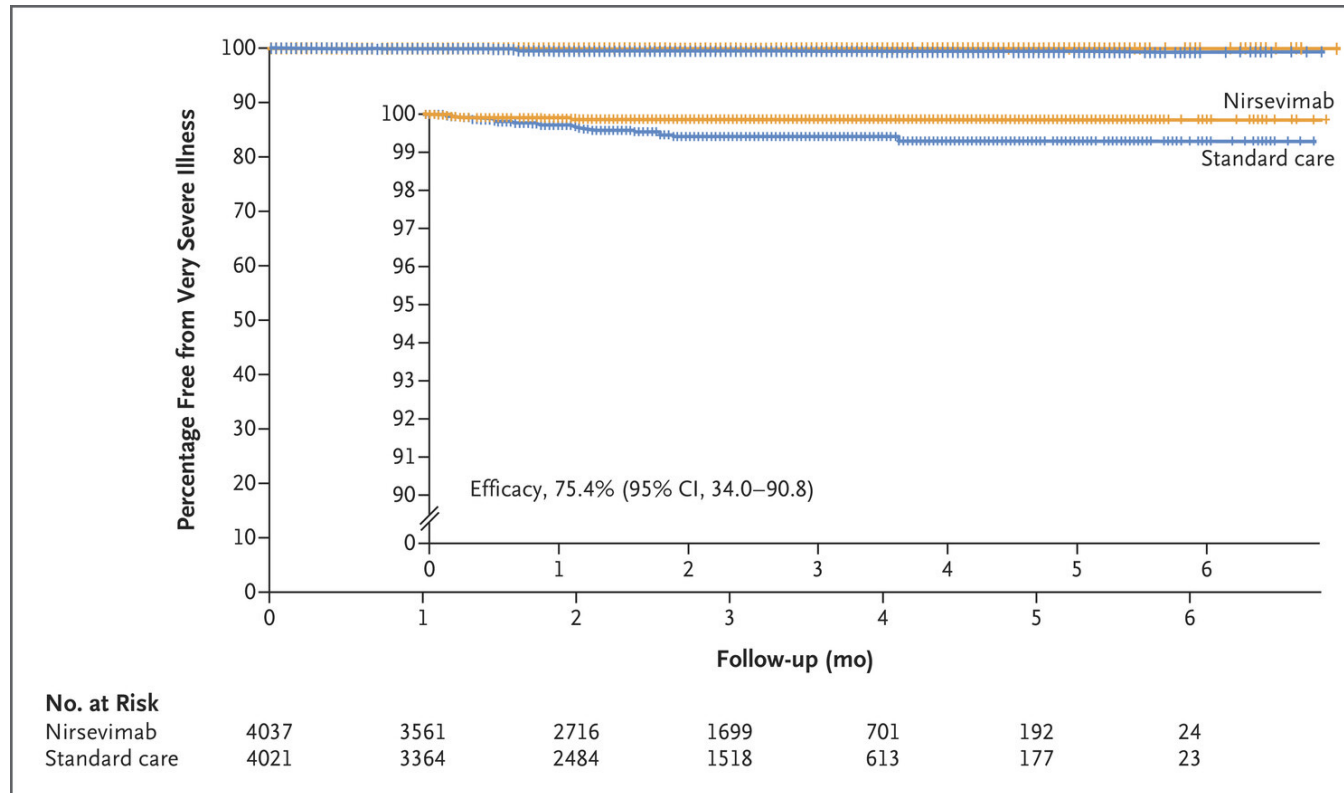
Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

### Efficacité du Nirsevimab

S B Drysdal, Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants, NEJM Dec 2023

#### Very Severe RSV-Associated Lower Respiratory Tract Infection



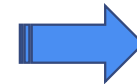
Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

### Nirsevimab

#### Nirsevimab ou Beyfortus

Recommandé en France depuis septembre 2023  
Pour tous les nourrissons dès la naissance  
Avant leur première saison VRS



Efficacité établie dans plusieurs études  
après une première saison  
Mais: surveiller les conséquences cliniques d'une  
primo-infection tardive (>1an)

En France:

#### Observatoire national POLYRES

Recherche de mutations de résistance

**POLYRES : 545 séquences de VRS**

**285 témoins non traités**

**260 traités Nirsevimab**

236 (91%) RSV-A

Pas de mutation

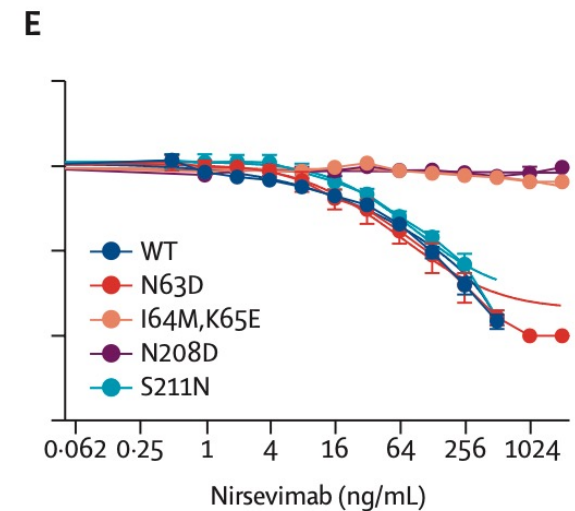
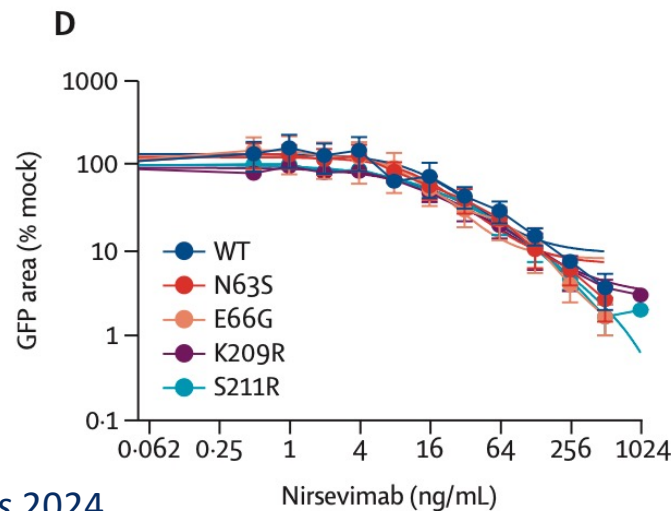
24 (9%) RSV-B

2 isolats avec mutations site  $\emptyset$

N208D

I64M plus K65R

*S Fourati et al, Lancet Infect Dis 2024*



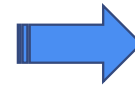
Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

### Nirsevimab

#### Nirsevimab ou Beyfortus

Recommandé en France depuis septembre 2023  
Pour tous les nourrissons dès la naissance  
Avant leur première saison VRS



**Efficacité établie dans plusieurs études  
après une première saison**

Mais: surveiller les conséquences cliniques d'une  
primo-infection tardive (>1an)

**POLYRES : 545 séquences de VRS**

**285 témoins non traités**

**260 traités Nirsevimab**

236 (91%) RSV-A

Pas de mutation

24 (9%) RSV-B

2 isolats avec mutations site  $\emptyset$

N208D

I64M plus K65R



**En France:**

**Observatoire national POLYRES**

Recherche de mutations de résistance

**Poursuivre l'observation sur plusieurs  
saisons**

Risque majoré en cas d'épidémie avec RSV-B

Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

### Les vaccins VRS : trois vaccins recommandés

#### **RSVPreF : ABRYSVO** (Vaccin Pfizer)

Ag PréF recombinant stabilisé en conformation pré-fusion  
Bivalent sous-types A et B, sans adjuvant  
Recommandé chez les FEMMES ENCEINTES entre 24 et 36 SA  
Recommandé chez le sujet de plus de 65 ans

#### **RSVPreF3 : AREXVY** (GSK)

Ag PréF recombinant stabilisé en conformation pré-fusion  
Monovalent RSV-A, Adjuvant AS01E  
Recommandé chez le sujet de plus de 65 ans

#### **mRNA-1345 : mRESVIA** (Moderna)

Recommandé chez le sujet de plus de 65 ans  
Perspectives de vaccins multivalents (grippe, covid...)

**Deux stratégies d'immunisation passive du nourrisson**

BEYFORTUS chez l'enfant  
OU  
ABRYSVO chez la mère

**Peu de données disponibles à ce jour chez le sujet âgé**

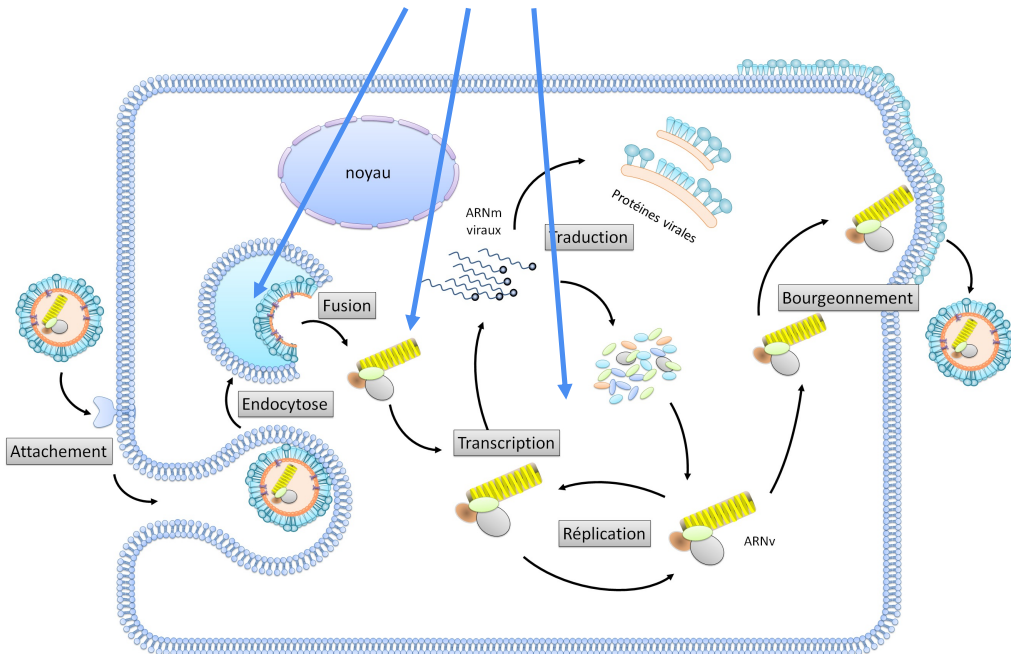
Mais données encourageantes  
AB Payne et al, Lancet 2024

Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

Les traitements curatifs : aucun disponible à ce jour

### Cibles thérapeutiques



### Problématique et freins au développement

- Mauvaise compréhension de la physiopathologie des infections : multiplication virale vs réponse inflammatoire ?
- Importance du délai pour la mise en place du traitement (idem grippe)
- Risque de toxicité ++ pour les populations ciblées (nourrissons et séniors)
- Risque d'émergence de virus résistants ++ chez les immunodéprimés (multiplication virale intense et prolongée)

Grippe et viroses respiratoires – hors COVID

## Prévention et traitement des infections à VRS

### Les traitements curatifs : 3 classes thérapeutiques à l'étude

#### Les inhibiteurs de fusion

Action sur la protéine de fusion en conformation pré-fusion

3 molécules en course pour les essais cliniques :

rilématovir (Janssen, LLC) et sustinavir (Pfizer) chez l'adulte

zirésovir (Ark bioscience) chez les nourrissons (*S Zhao, NEJM 2024*)

#### Les inhibiteurs de la polymérase

Lumicitabine (Alios Biopharms, Janssen) et PC786 (Pulmocide) arrêtés en phase II (toxicité)

EDP 323 (Enanta Pharmaceuticals) actuellement en phase I

#### Les inhibiteurs de la nucléoprotéine N

EDP 938 (Enanta Pharmaceuticals) avec potentiel de barrière élevée contre les résistances

RV 299 (Pfizer) en phase I

## STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET PRÉVENTIVES EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE

# GRIPPE ET VIROSES RESPIRATOIRES (*hors COVID*)

### Conclusions, et les autres virus ??

	Gravité	Impact	Options thérapeutiques
<b>hMPV</b>	Vulnérables, immunodéprimés	+	- Similitudes virologiques avec le VRS mais moindre impact - Vaccins en cours de développement (phases I et II) - Ac monoclonaux : études pré-cliniques - Anti-viraux directs en arrêt de développement
<b>PIV-</b>	Immunodéprimés		Vaccin mRNA combiné hMPV / PIV-3 en cours de développement (phase I)
<b>Rhinovirus</b>	Vulnérables	+ (fréquence)	Pas de traitement. Pas de vaccin
<b>Entérovirus</b>	Vulnérables		Pas de traitement. Pas de vaccin
<b>Coronavirus communautaires</b>	Vulnérables		Pas de traitement. Pas de vaccin
<b>Adénovirus</b>	Immunodéprimés		Ig Polyvalentes, Cidofovir. Pas de vaccin
<b>Bocavirus</b>	Immunodéprimés		Pas de traitement. Pas de vaccin