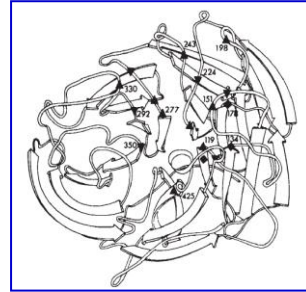
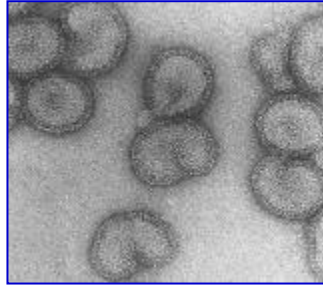


Introduction aux Antiviraux

« Qu'est ce qu'un antiviral ? »



Pr Patrice Morand

Laboratoire de Virologie

pmorand@chu-grenoble.fr



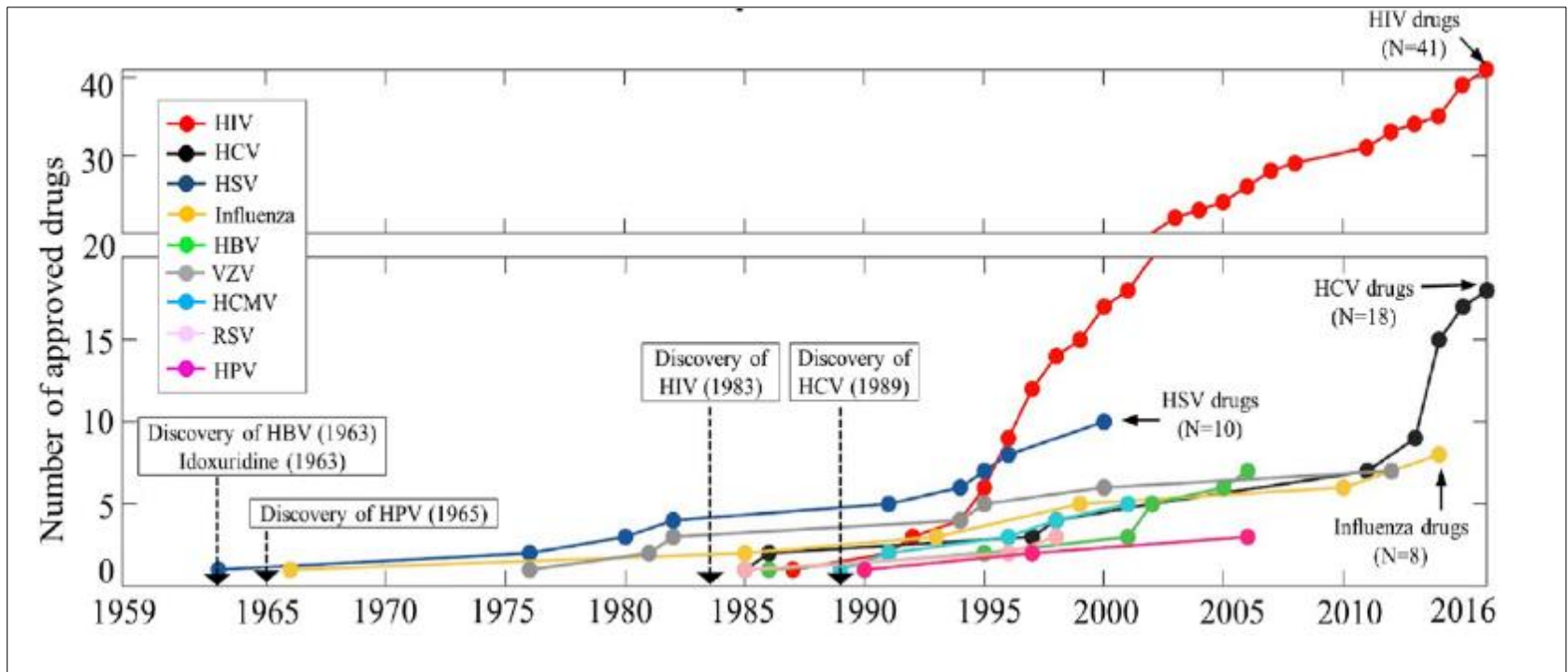
Diplôme d'Université : Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble-Alpes – 13 Mars 2024

Pas de lien d'intérêt pour cet exposé

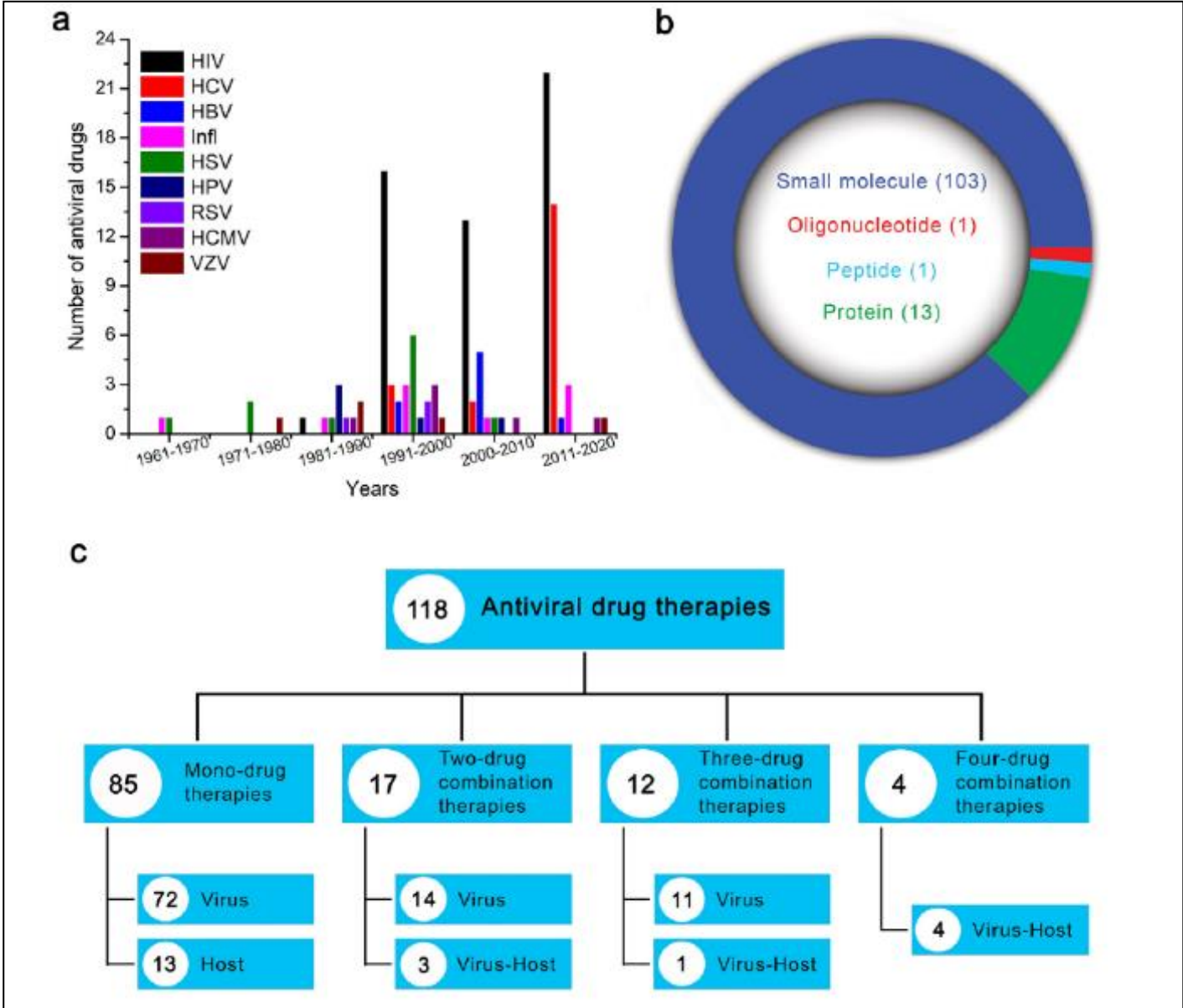
Antiviraux chez l'homme : un peu plus de 60 ans d'histoire

1963 : Premier antiviral mis sur le marché chez l'homme: Idoxuridine

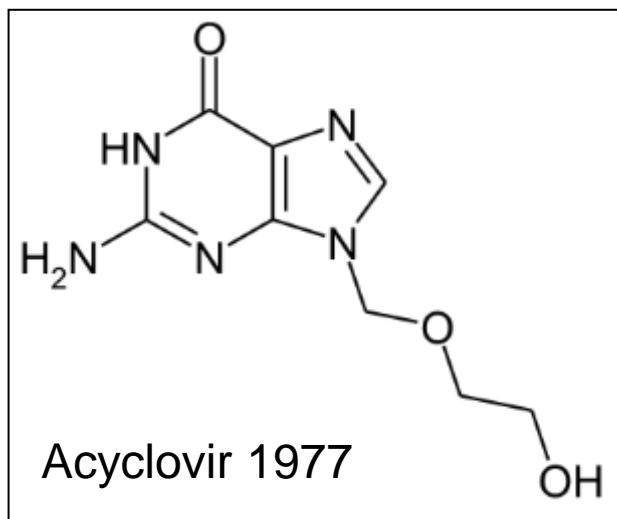
- . tt local de la kératite herpétique
- . analogue deoxyuridine décrit en 1959 (antitumoral)
- . tjs sur le marché (Virophtha®)



FDA approved antiviral drugs 2021 : 118 (eVidal 2024 : environ 140)



Antiviraux chez l'homme : les belles histoires



Gertrude Elion Nobel Médecine 1988




International Journal of
Molecular Sciences



Review

40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs?

Anna Majewska ^{1,†}  and Beata Mlynarczyk-Bonikowska ^{2,*,†}

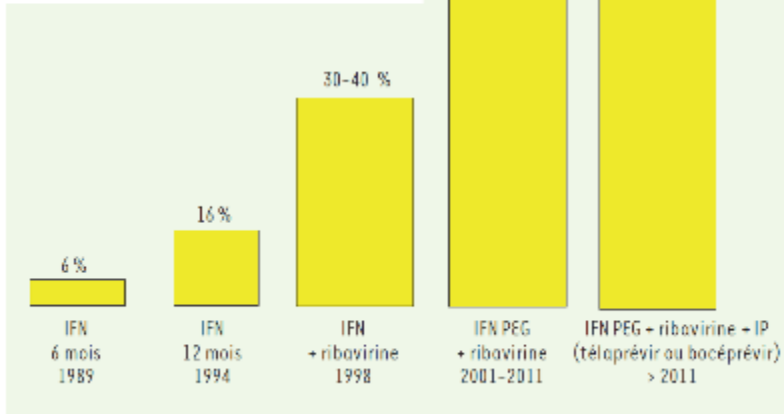
Antiviraux chez l'homme : les belles victoires



médecine/sciences 2013 ; 29 : 99R-100S

2013

Figure 2. Histoire des progrès thérapeutiques au cours de l'infection virale par le VHC. Les chiffres indiquent les pourcentages de guérison virologique et correspondent au traitement des virus de génotype 1. IFN : interféron ; IFN PEG : interféron pégylé ; IP : inhibiteur de protéase.



Virus de l'hépatite C
25 ans, la fin de l'histoire ?

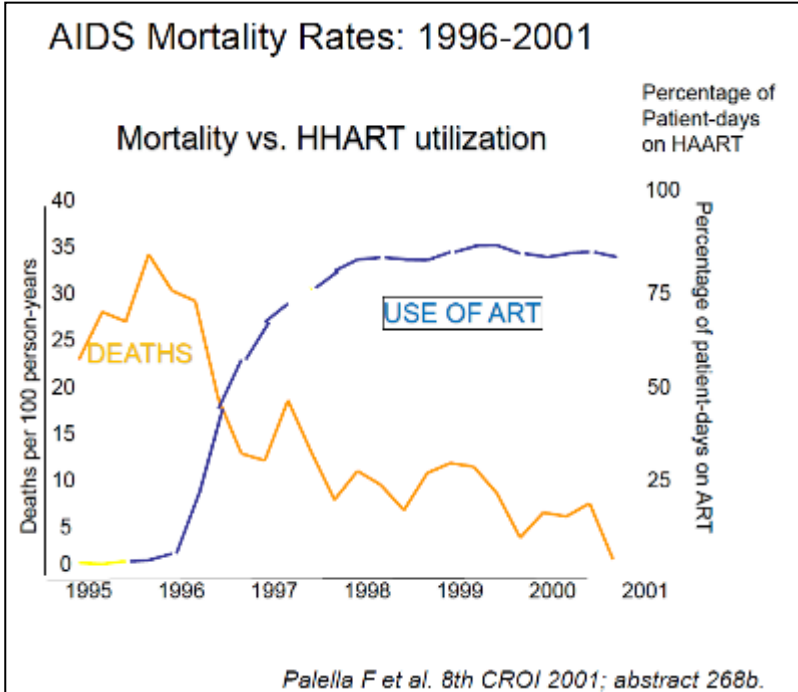
Stanislas Pol

- ...previr : anti protéase
- ...asvir : anti NS5A
- ...buvir : anti NS5B (polymérase)

. Recommandations HAS 2024 :

- traitements antiviraux à action directe (AAD) pangénotypiques disponibles depuis 2017
- réponse virologique soutenue (RVS), signant la guérison virologique, chez 98 % des patients
- permet d'envisager un contrôle de l'hépatite C en France

Antiviraux chez l'homme : les belles victoires



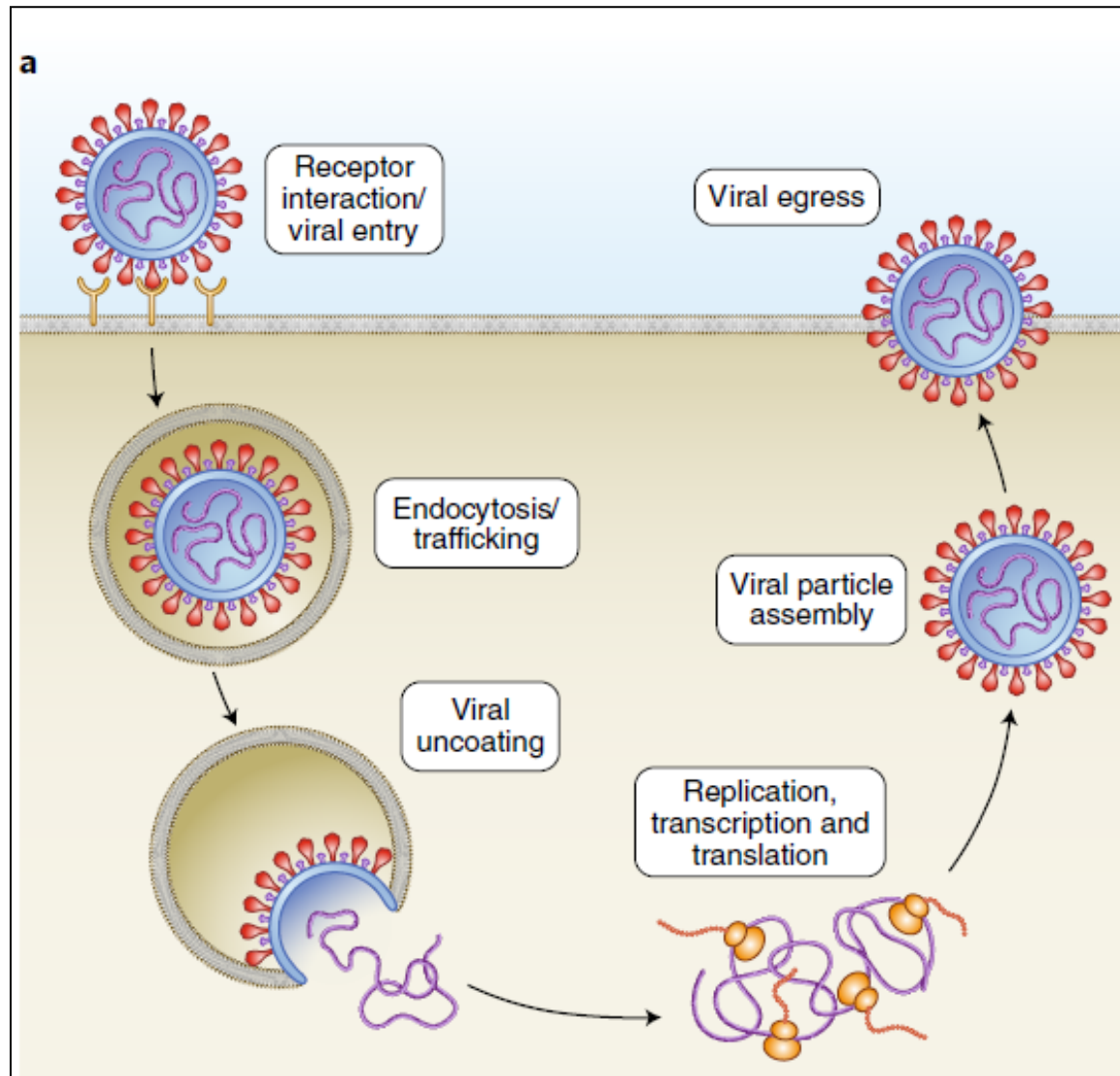
Long-term retention in care and maintenance of successful antiretroviral therapy allow persons with HIV infection to have a near-normal life span and virtually eliminate transmission of HIV to others

Saag MS New Engl J Med 2021

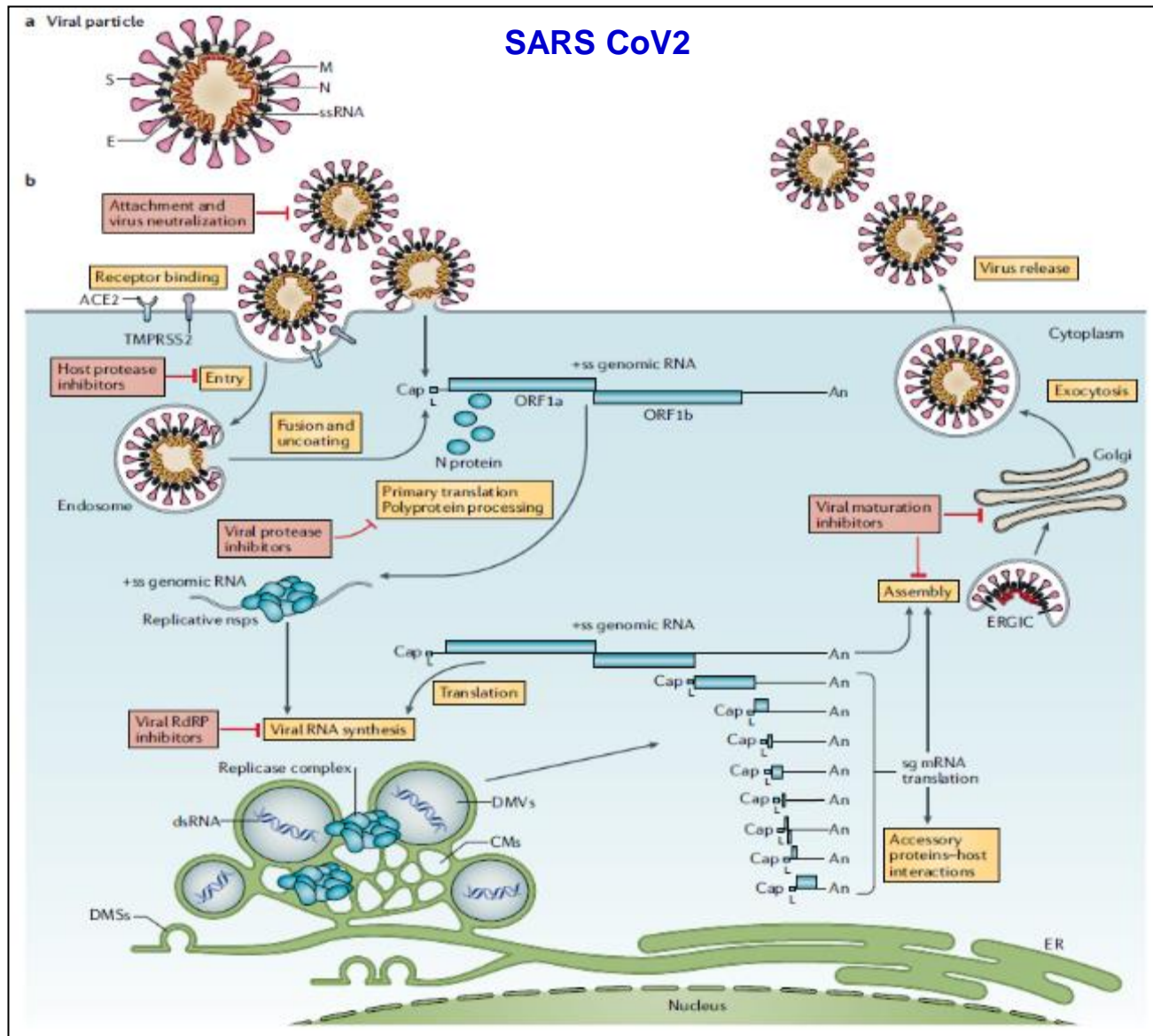
Sida: une lutte sans fin ?
AIDS: an endless struggle?

« peut-on déceimment croire à l'éradication du sida ? »
 Lettre de l'infectiologue 2024

Virus = parasites cellulaires obligatoires : les différentes étapes du cycle de réplication virale sont toutes des cibles antivirales potentielles:



Virus = parasites cellulaires obligatoires : les différentes étapes du cycle de réplication virale sont toutes des cibles antivirales potentielles:



Anti protéase :

nirmatrelvir,
ensitrelvir,
leritrelvir
simnotrelvir

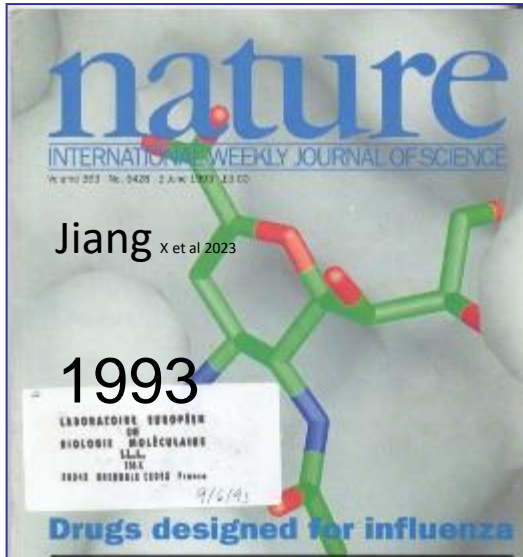
Anti RNA polymerase :

remdesivir
molnupiravir

RdRP: RNA-dependent RNA polymerase

Antiviraux chez l'homme : accélération de l'histoire

**Structure de la neuraminidase
(Colman PM. Nature 1983)**



Essais Phase I / II / III



AMM TAMIFLU 2002

Structure-based development and preclinical evaluation of the SARS-CoV-2 3C-like protease inhibitor simnotrelvir

Jiang X et al Nature com. 2023



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE



Oral Simnotrelvir for Adult Patients with Mild-to-Moderate Covid-19

Cao B et al N Engl J Med 2024

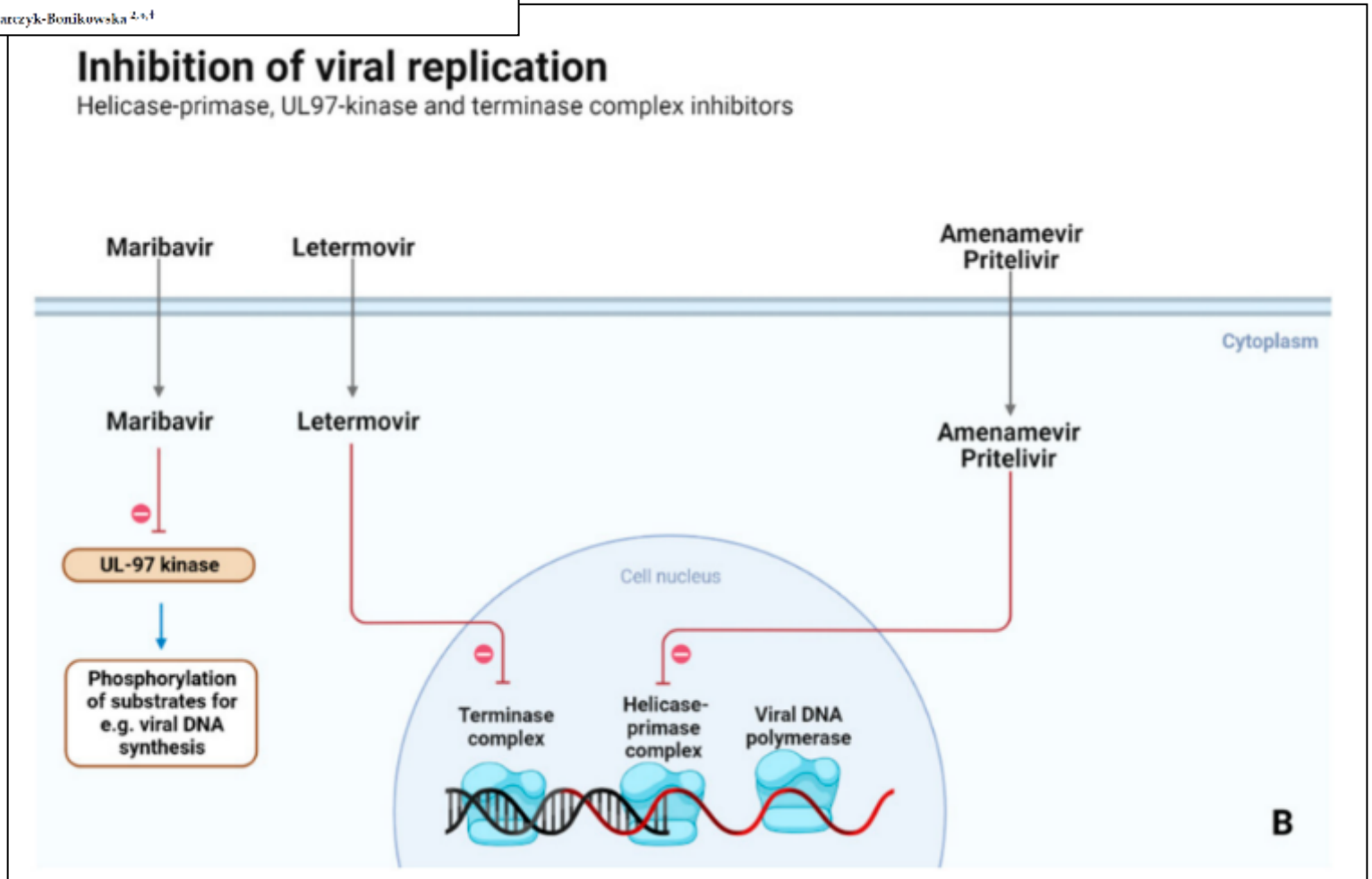
4 inhibitors of SARS-CoV-2-M^{PRO} authorized
(nirmatrelvir, ensitrelvir, leritrelvir and simnotrelvir)
8 undergoing clinical trials

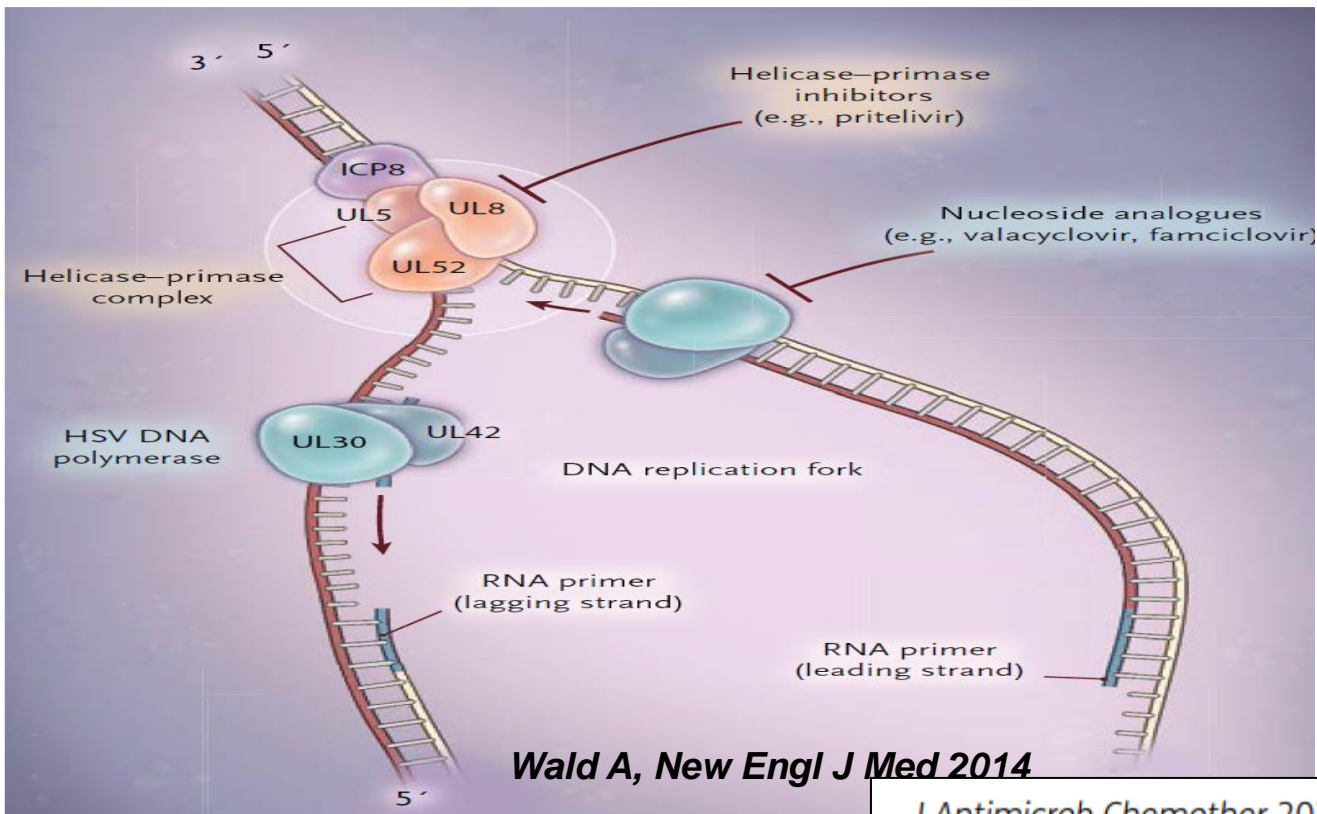
Janin y RSC Med Chem 2023

les différentes étapes du cycle de réplication virale sont toutes des cibles antivirales potentielles:

 International Journal of
Molecular Sciences 2022 


Review
40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs?
Anna Majewska ^{1,†} and Beata Młynarczyk-Bonikowska ^{2,3,†}





J Antimicrob Chemother 2022; **77**: 2303–2305
<https://doi.org/10.1093/jac/dkac165>
 Advance Access publication 26 May 2022

Pritelivir for recurrent aciclovir-resistant herpes simplex virus 2 infections in immunocompromised patients

Alexandra Serris¹, Anne Pouvaret¹, Clémence Loiseau², Hanene Abid³, Sonia Burrel^{4,5}, Jacques Fourgeaud^{3,6,7}, Claire Rouzaud¹, Fanny Lanternier¹, David Boutolleau^{4,5} and Pierre Frange ^{3,7*}



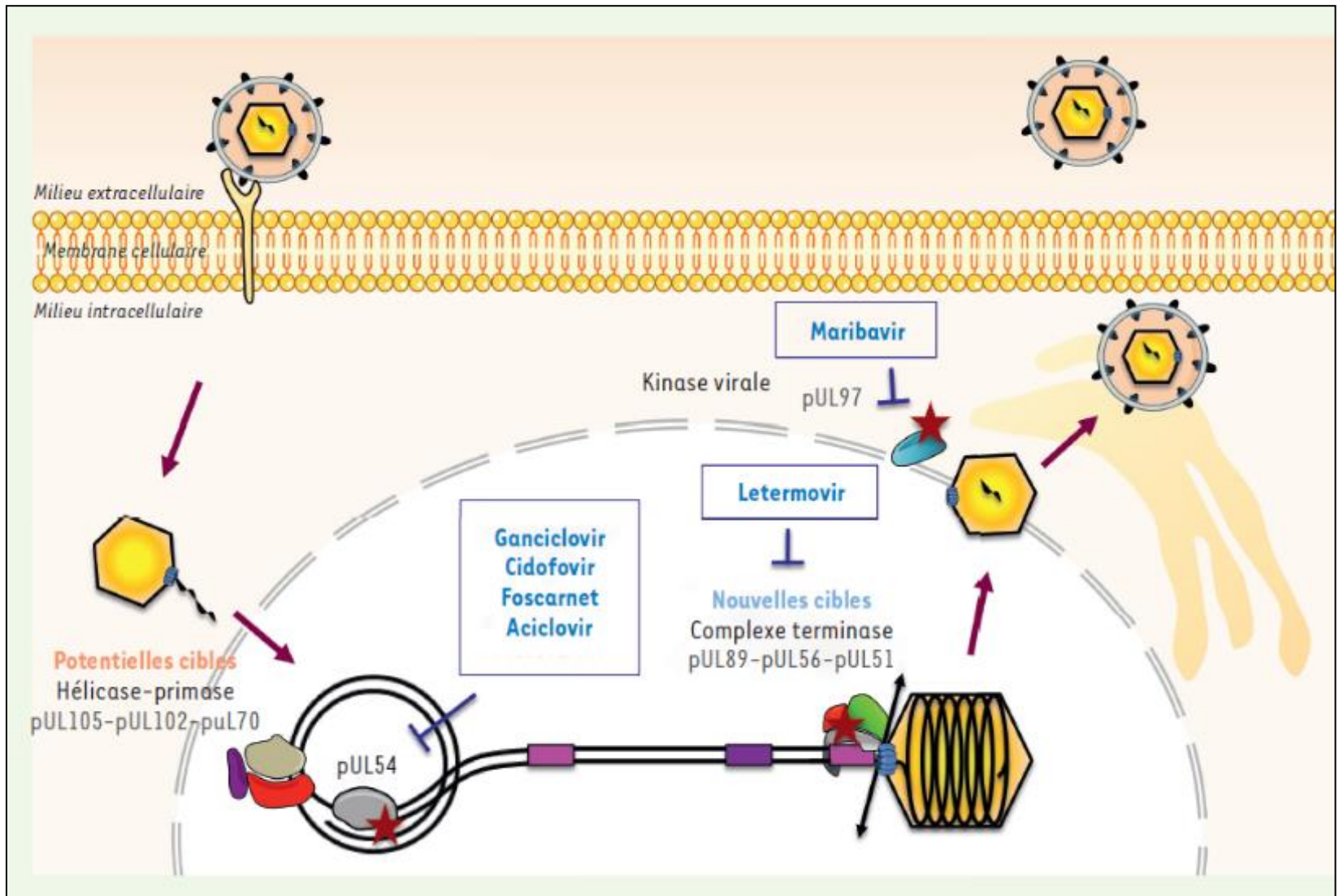
Current scenario and future applicability of antivirals against herpes zoster 2023

Sang Hun Kim^{1,2}

Table 1. Current licensed and off-labeled antivirals for HZ

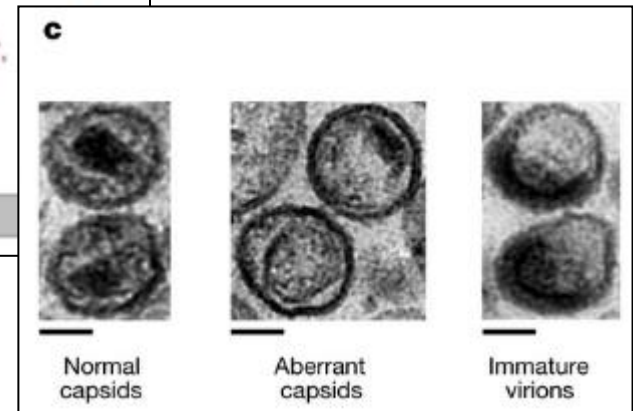
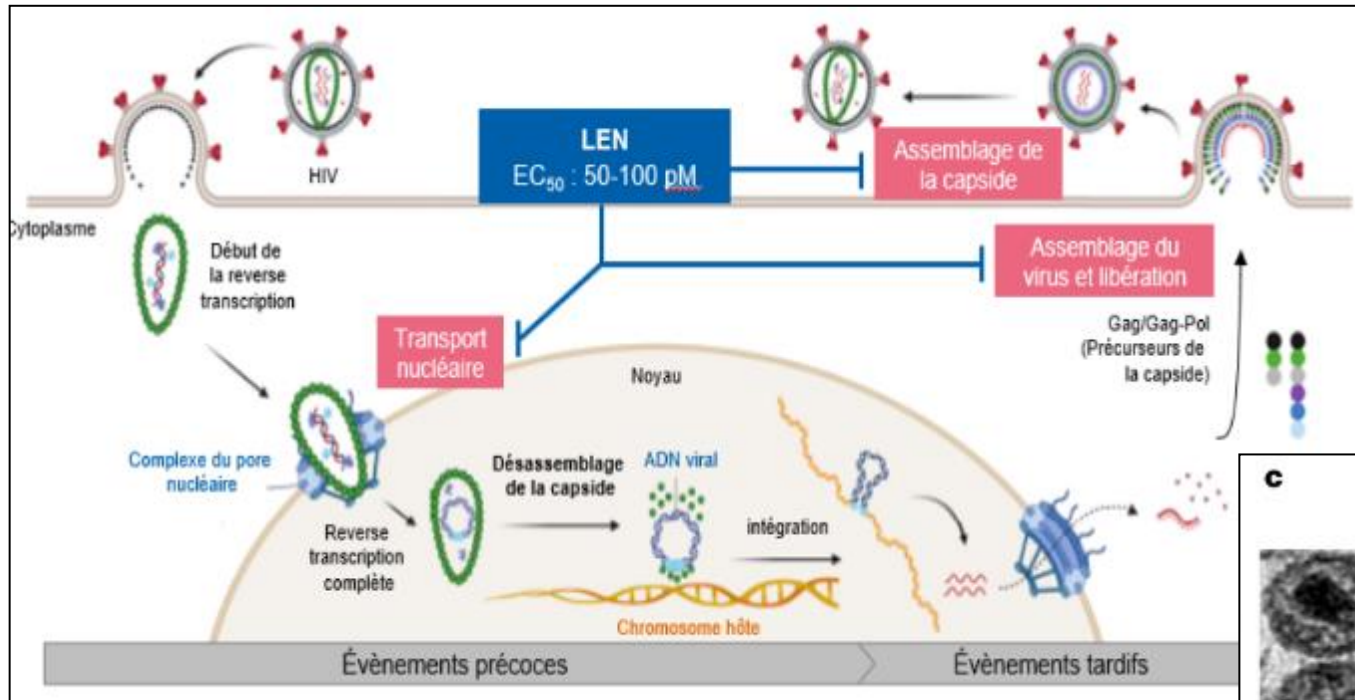
Classification	Antivirals	Dosing schedule	Characteristics
Nucleoside analogs	Acyclovir	5 × 800 mg/day P.O.	Limited bioavailability FDA approval for HZ Nephropathy Usually for 5–7 days
		3 × 500 mg/day I.V. followed by oral regimens for 10–14 days	
	Valacyclovir	3 × 1,000 mg/day P.O.	Prodrug of acyclovir with 54% bioavailability FDA approval for HZ For 7 days
	Famciclovir	3 × 250–500 mg/day P.O.	Prodrug of penciclovir with 77% bioavailability FDA approval for HZ For 7 days
	Brivudine	1 × 125 mg/day P.O.	Some Europe approval for HZ No renal toxicity For 5 days
Pyrophosphate analogs	Foscarnet	I.V. only	FDA non-approval for HZ Off-label acyclovir resistance Nephrotoxicity, electrolyte imbalance, genital ulcer
Nucleotide analogs	Cidofovir	I.V. only	FDA non-approval for HZ Off-label acyclovir or foscarnet resistance Nephrotoxicity, neutropenia
Helicase-primase inhibitor	Amenavir	1 × 400 mg/day P.O.	Japan approval for HZ For 7 days

amenavir > famciclovir and valacyclovir



les différentes étapes du cycle de réplication virale sont toutes des cibles antivirales potentielles:

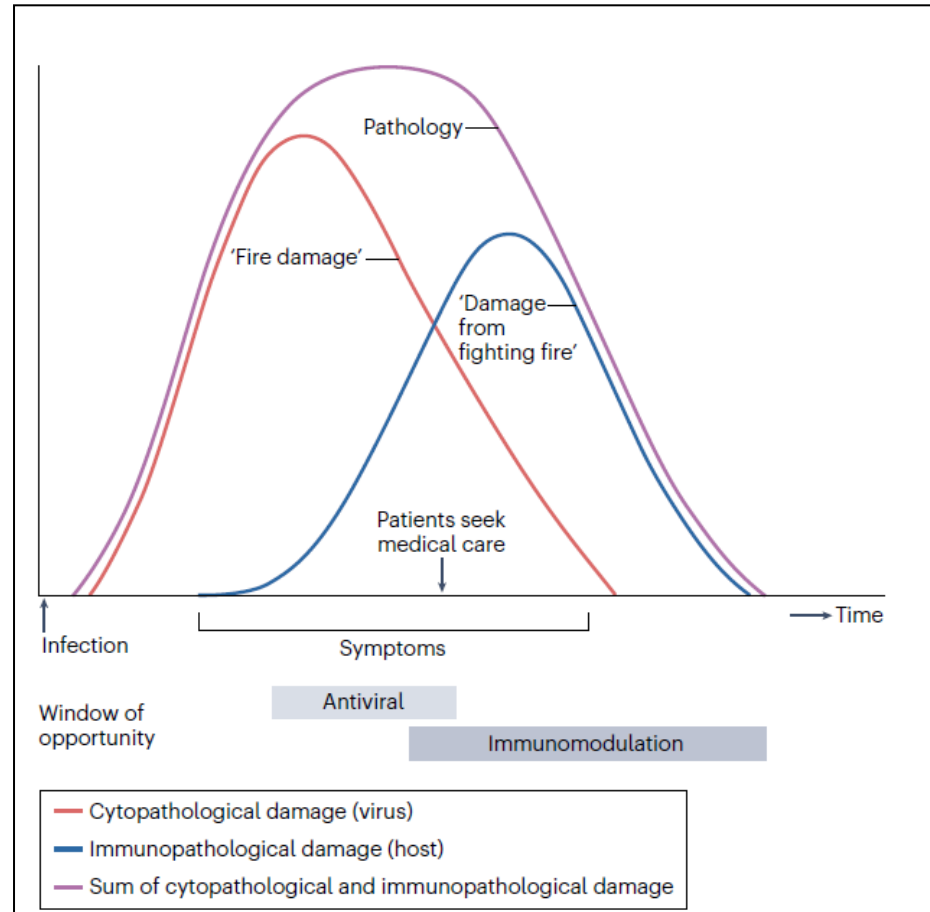
**Lenacapavir : cibles multiples dans le cycle de réplication:
désassemblage, translocation nucléaire, assemblage de la capside**



Les antiviraux classiques sont virostatiques

infections aiguës :

- . Importance d'un traitement précoce pour diminuer la charge virale
- . l'immunité qui fait le « nettoyeur »
 - . Immunodépression
 - . excrétion prolongée des virus
 - . émergence plus rapide de résistance
 - . conséquence délétère du « nettoyage » immunitaire:
 - . ex cytokine storm
 - . Tt « immunomodulateur associé ?

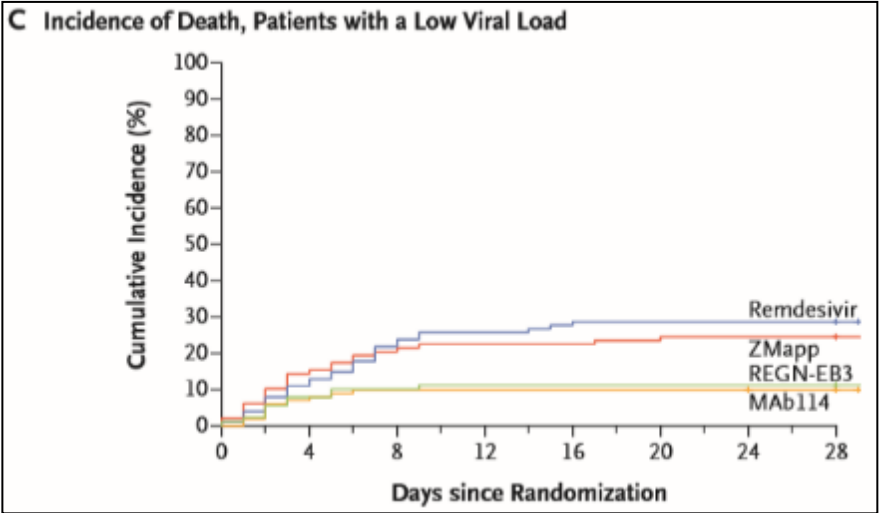
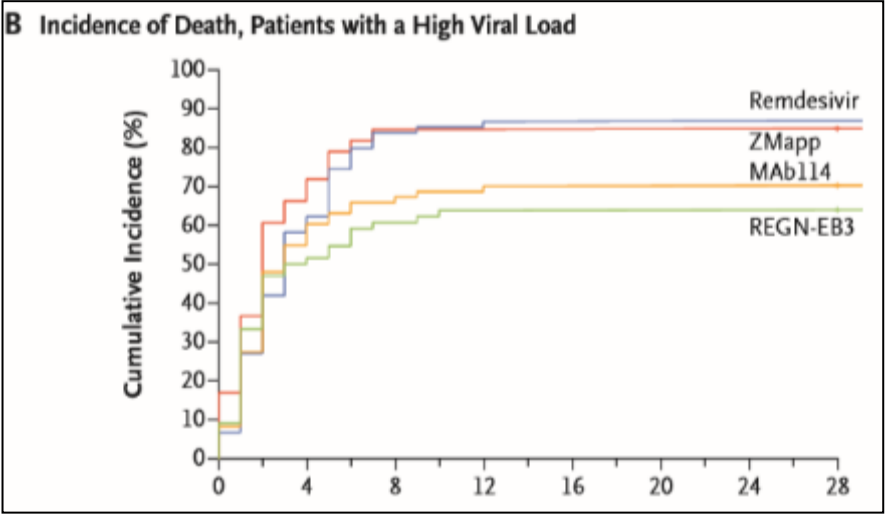


Langedijk AC et al Nature Rev Microbiol 2023

Les antiviraux classiques sont virostatiques

- Nécessité d'un traitement précoce :

Ebola :



Mulangu S et al New Eng J Med 2019

Les antiviraux classiques sont virostatiques

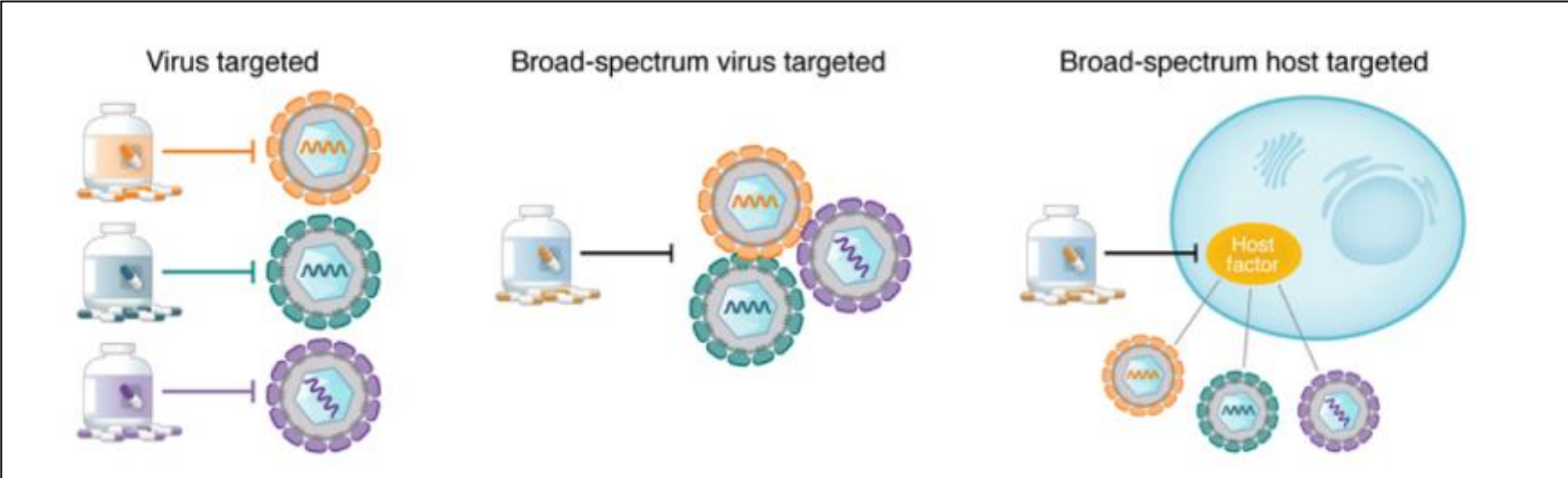
Infections chroniques

- . **Souvent nécessité d'associer des drogues antivirales (HIV /HCV)**
- . **Traitement long / à vie**
- . **Pb des résistances si replication sous traitement**
- . **Cure (éradication) fonctionnelle (etudes Visconti) ou définitive possible en combinant différentes stratégies**

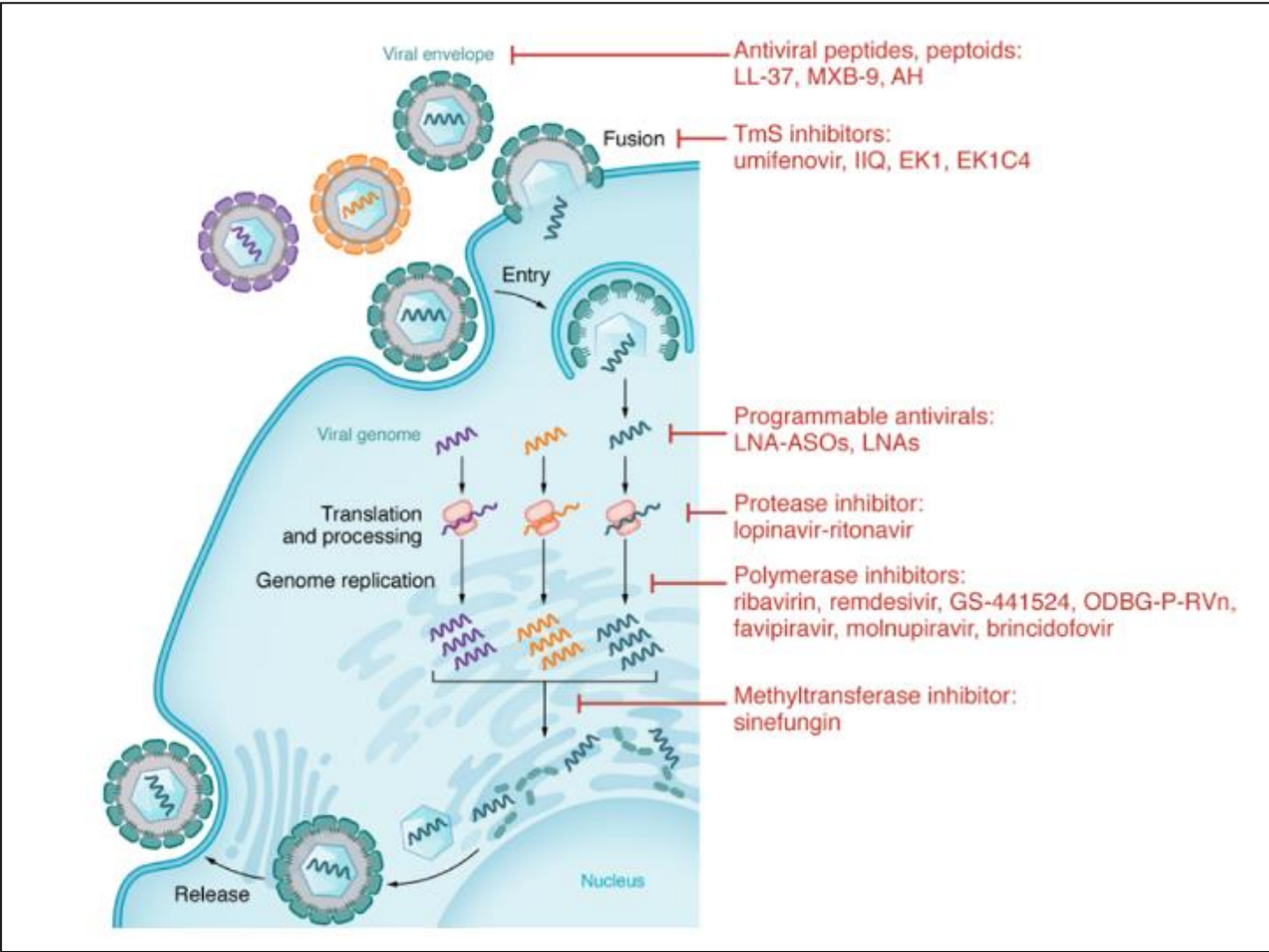
Nécessité d'élargir le spectre des antiviraux

Preparing for the next viral threat with broad-spectrum antivirals

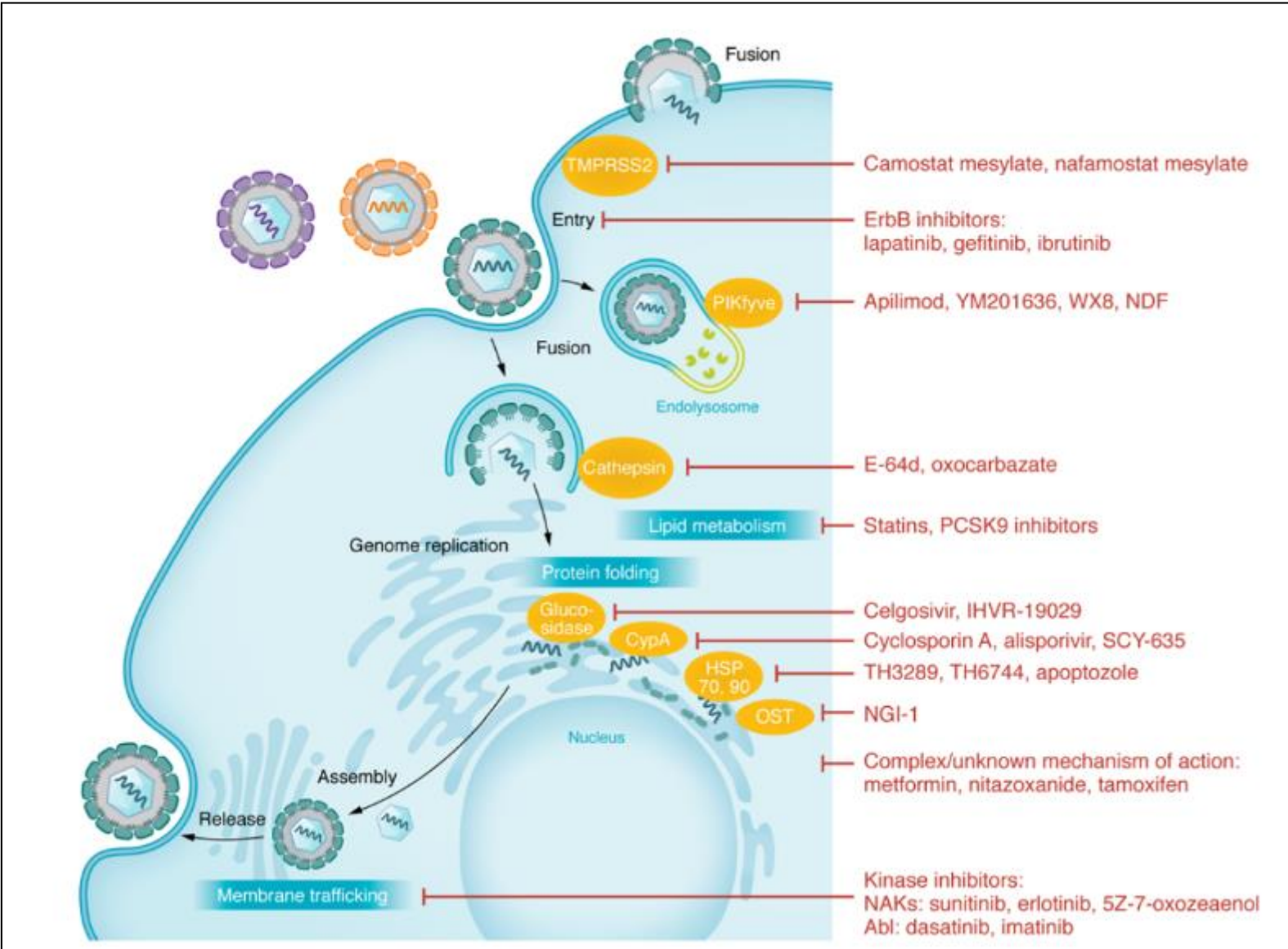
Karim M et al , J Clin Invest. 2023



Nécessité d'élargir le spectre des antiviraux



Nécessité d'élargir le spectre des antiviraux

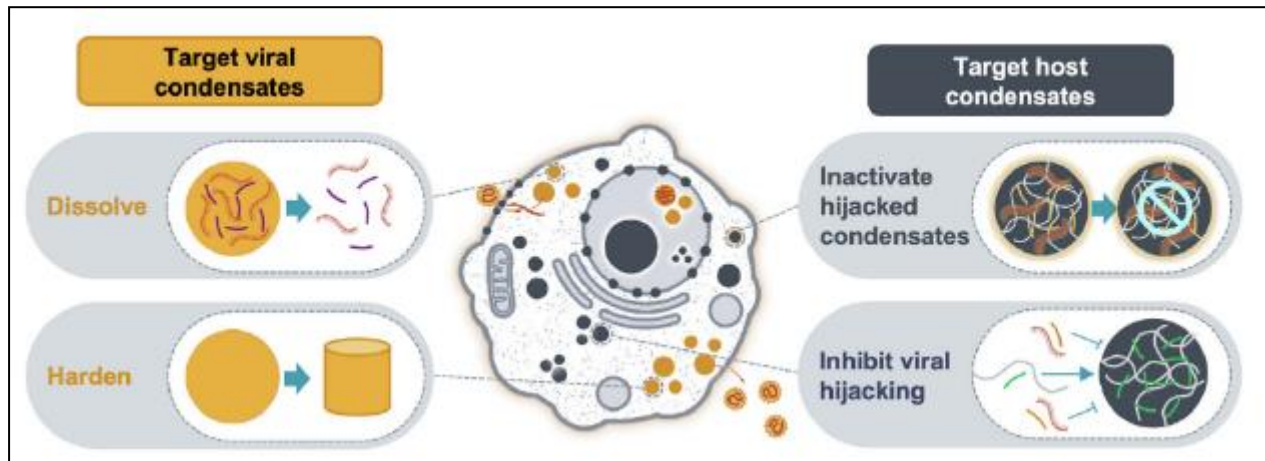
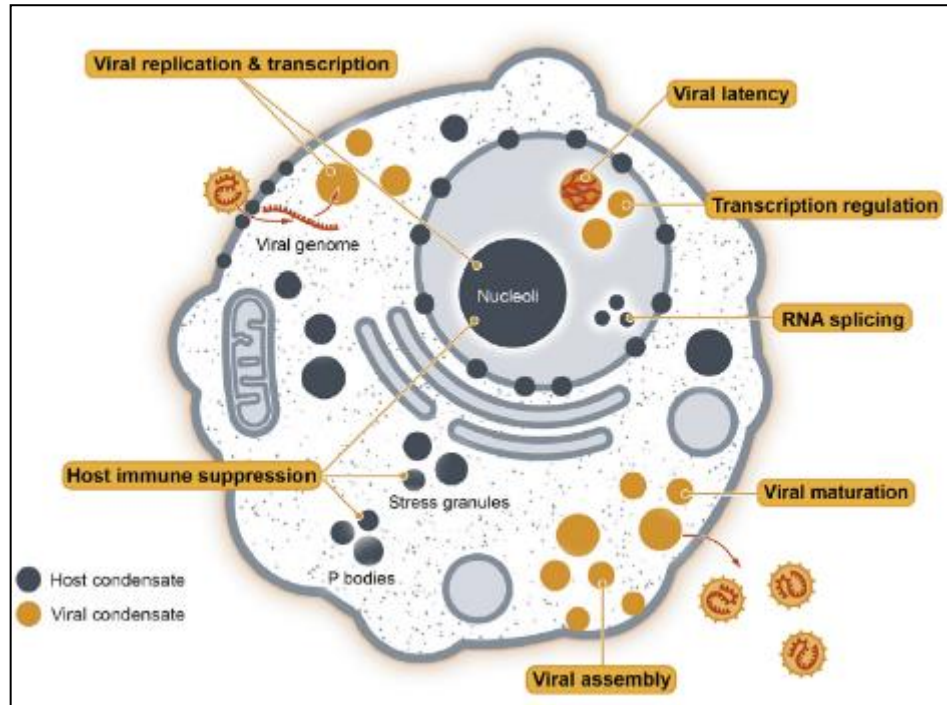


Approved and experimental host-targeted compounds with broad spectrum antiviral activity

Nécessité d'élargir le spectre des antiviraux

Biomolecular Condensates as Novel Antiviral Targets

Martin EW et al J Mol Biol 2023



Anticorps monoclonaux en infectiologie

médecine/sciences 2019

Des nouveaux partenaires
dans l'arsenal
thérapeutique

Guillaume Desoubeaux^{1,2}, Mireia Pelegrin^{3,4}



Meade E et al Vaccine 2023 :

mAbs have been produced against :

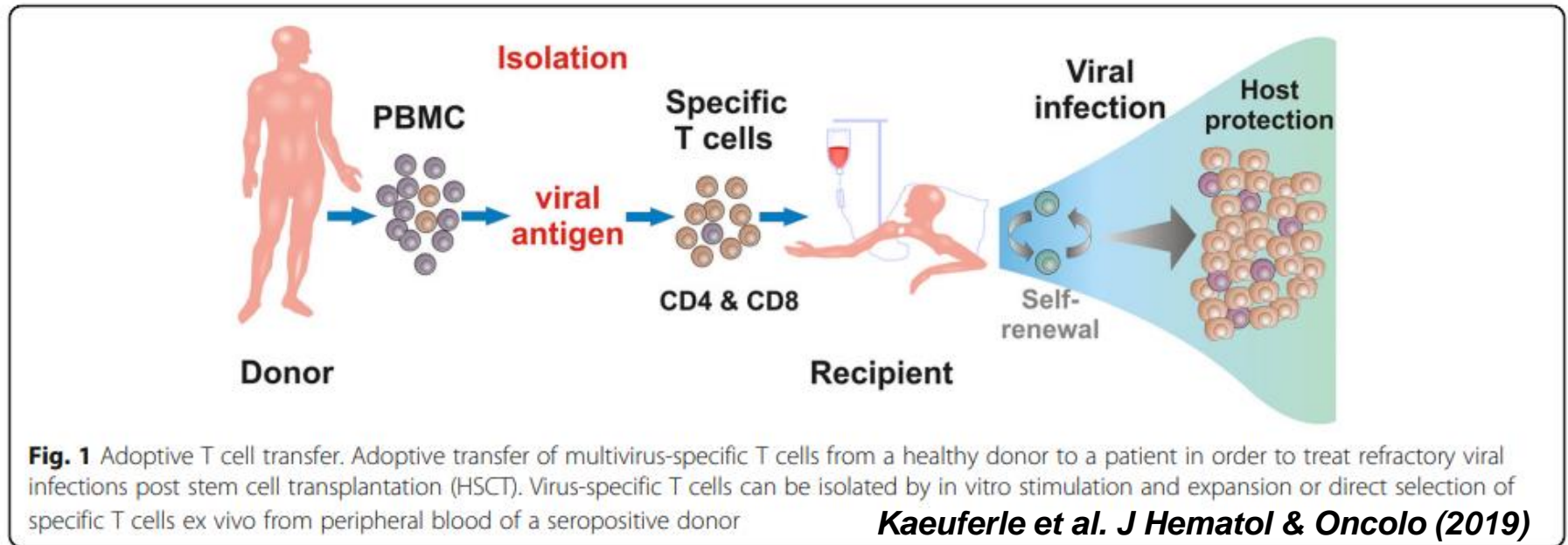
H5N1 influenza virus, HIV, HSV, CMV, HCV, Ebola, Marburg, SARS, Dengue, rabies,
Hendra, Nipah, yellow fever virus, WNV

Brevet en cours Ac monoclonaux anti BK virus (Strasbourg S Fafi/ Grenoble P Poignard)

Virus specific T cell therapy : une autre immunothérapie d'avenir ?

Applications of virus-specific T cell therapies post-bone marrow transplantation

Motta CM et al Seminars hematol 2023



EBV
CMV
Adéno
HHV6

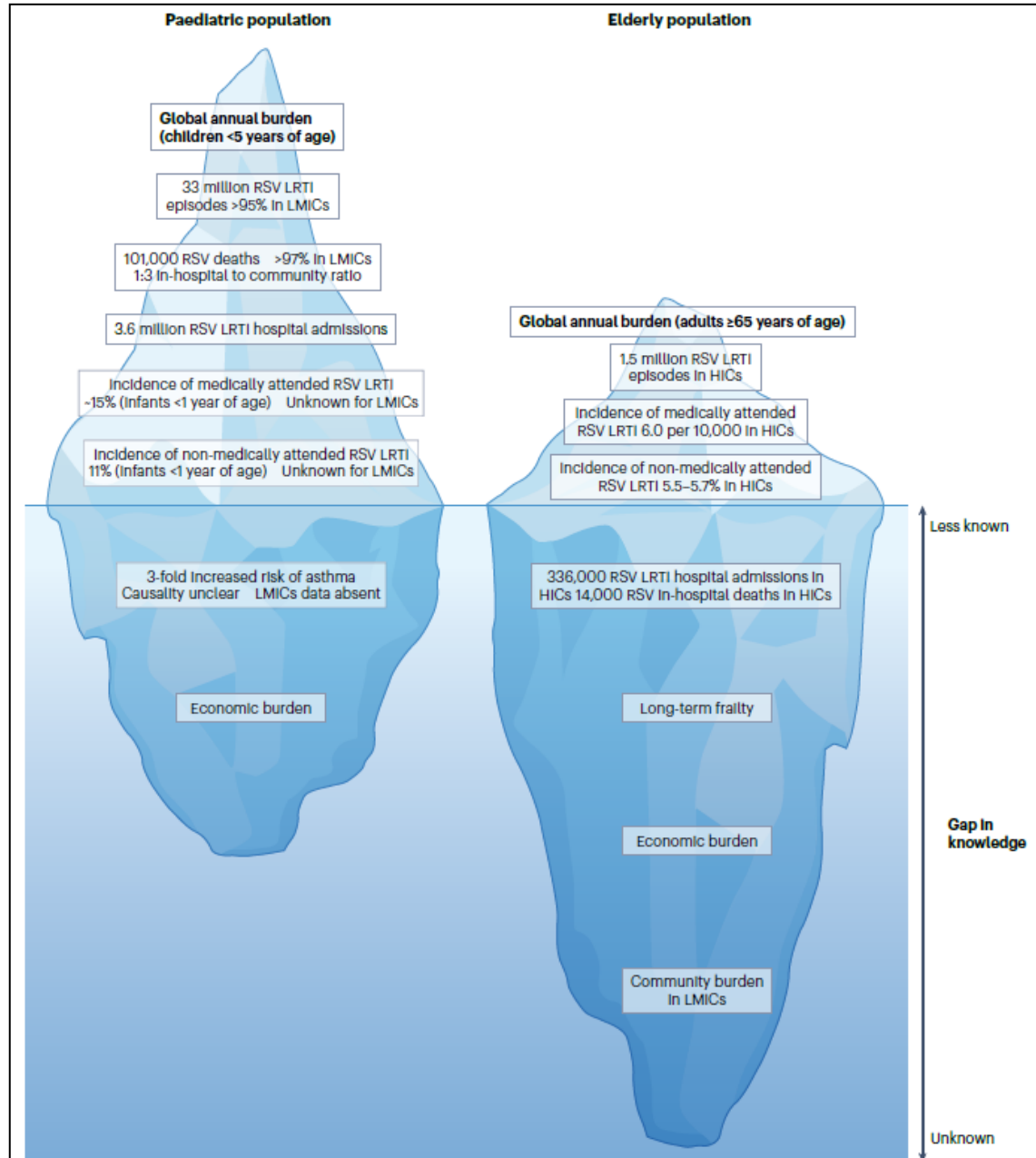
Virus Respiratoire Syncytial (VRS)

. Principale cause de bronchiolite chez le nourrisson (sévérité 1^{ère} année++)

. < 5 ans :
3 millions hospitalisations
> 50 000 morts /an
2% des décès (3,6% des < 6 mois)

. Adulte > 60 ans :
Morbi-mortalité associée similaire à Influenza
Maggi S et al *Vaccines* . 2022

. Sévérité chez Greffes (CSH, poumons)



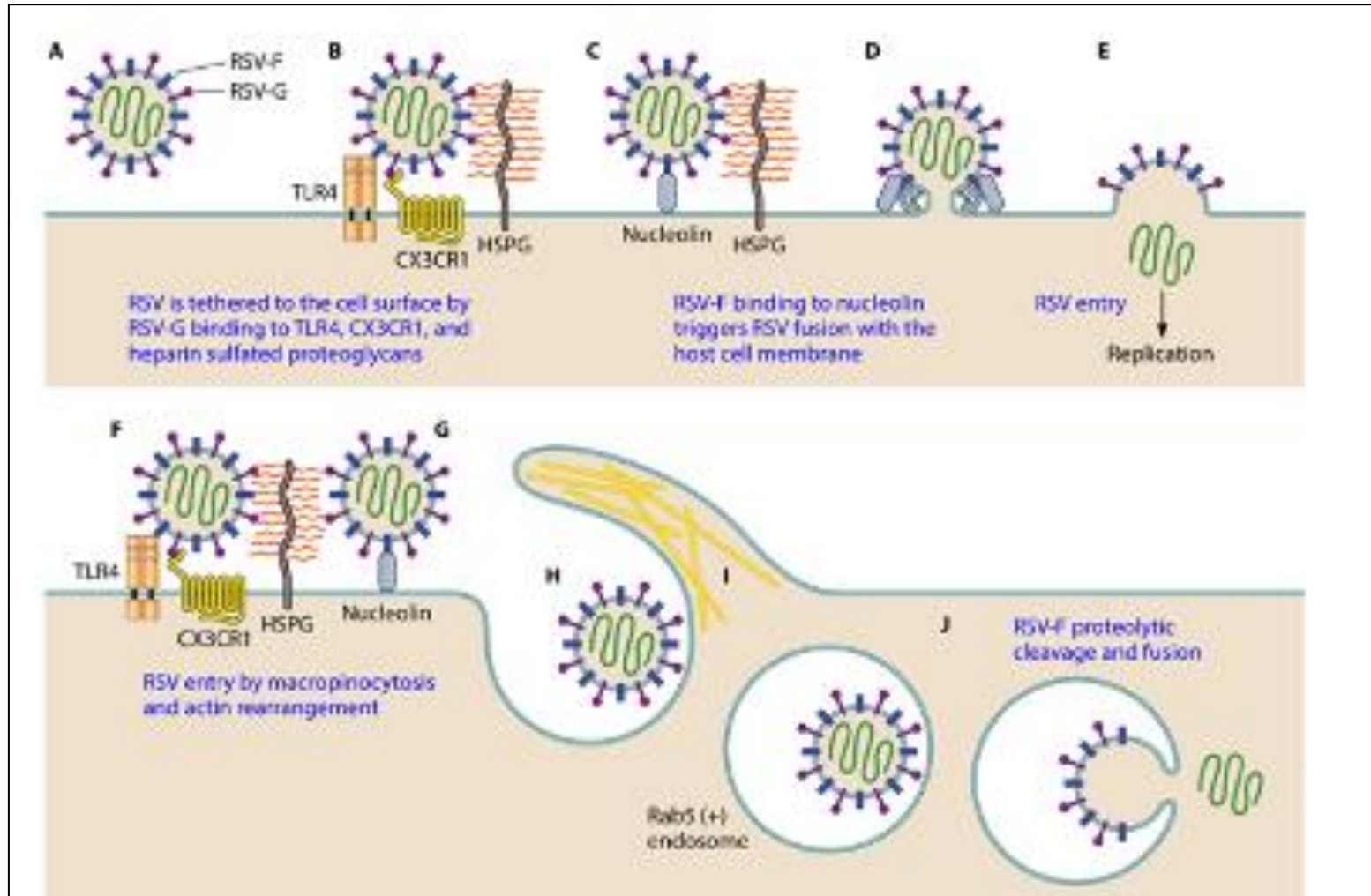
Virus Respiratoire Syncytial : plusieurs cibles antivirales

. Protéine F de fusion :

. Ziresovir . Rilematovir . Sisunatovir

Agissent sur la même cible : poche formé par le trimère F (prefusion)

—————> résistance croisée



Données cliniques. Patients infectés (Phase II/III)

Ziresovir (AIRFLO study):

311 NRS hospitalisés pour bronchiolite à VRS :

↘ CV (77% vs placebo) à J5

↘ la symptomatologie à J3: 30% et 55% (<6 mois) vs placebo

↘ la durée d'hospitalisation en réanimation (3J vs 8J)

Rilematovir (JNJ-53718678) : essais de phase II (traitement enfants et adultes hospitalisés) terminés.
Résultats non disponibles

Sisunatovir (RV521) : essais de phase II en cours de recrutement (NRS bronchiolite à VRS sévère nécessitant hospitalisation) ; NCT04225897



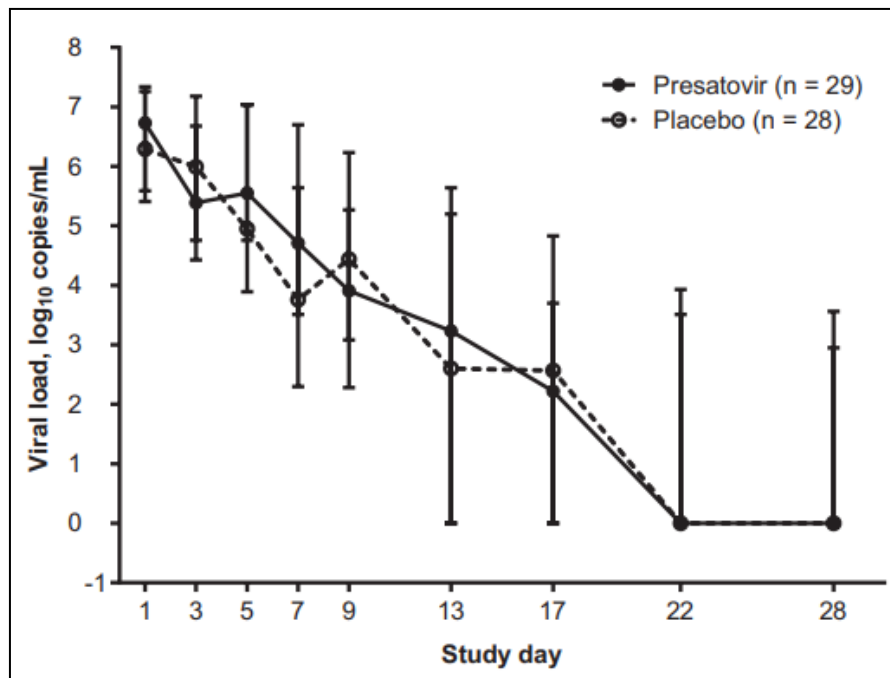
Ark Biopharmaceutical Presents Positive Results in Phase 3 AIRFLO Study of Ziresovir in RSV-Infected Hospitalized Infants at 12th International RSV Symposium

© 2022 23h39 HE | Source: Shanghai Ark Biopharmaceutical Co., Ltd.

A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study Evaluating Antiviral Effects, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Presatovir in Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Respiratory Syncytial Virus Infection of the Lower Respiratory Tract

Francisco M. Marty,^{1,6} Roy F. Cheniafy,² Kathleen M. Mullane,³ Dong-Gun Lee,⁴ Hans H. Hirsch,⁵ Catherine B. Small,⁶ Anne Bergeron,⁷ Shmuel Shoham,⁸ Per Ljungman,⁹ Alpana Waghmare,^{10,11} Elodie Blanchard,¹² Yae-Jean Kim,¹³ Matt McKevitt,¹⁴ Danielle P. Porter,¹⁴ Robert Jordan,¹⁴ Ying Guo,¹⁴ Polina German,¹⁴ Michael Boeckh,^{10,11} Timothy R. Watkins,¹⁴ Jason W. Chien,¹⁴ and Sanjeet S. Dadwal¹⁵

Clinical Infect Dis 2019



Well tolerated in HCT patients with RSV LRTI but did not improve virologic or clinical outcomes versus placebo.

Virus Respiratoire Syncytial : plusieurs cibles antivirales

. Protéine L de l'ARN polymérase :

porte la sous unité catalytique de la polymérase + impliqué ds la coiffe des ARNm
inhibiteur non nucléosidique (PC 786)
voie inhalée

. Nucléoprotéine (protéine N)

interagit avec la polymérase : rôle ds la transcription et réplication
EDP 938 : puissante activité in vitro/ barrière génétique élevée

L/ N/ Essais phase II / III:

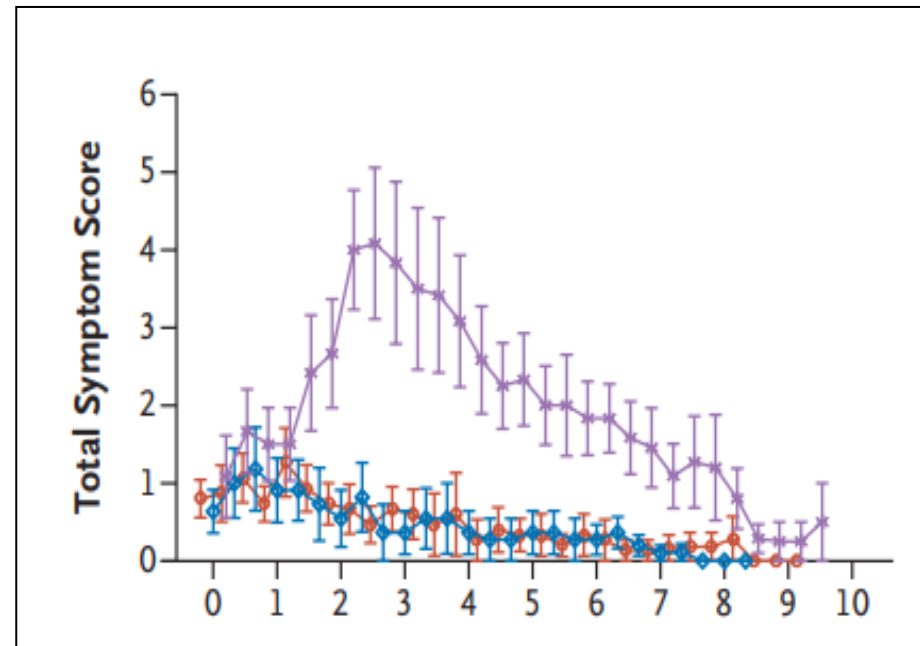
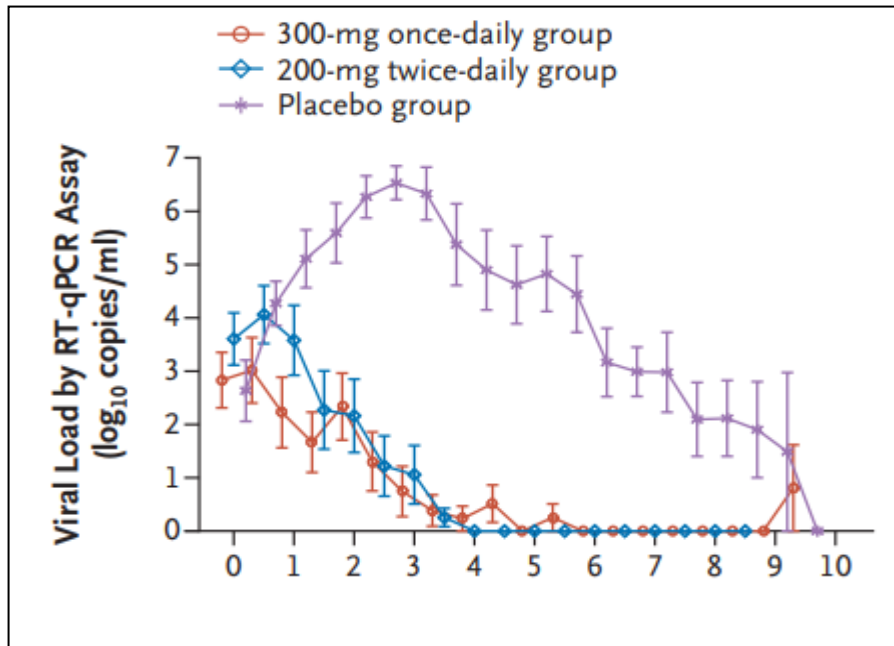
- . adultes sains («human challenge») infectés par une souche VRS
- . enfants et adultes infectés
- . greffe CSH

ORIGINAL ARTICLE

EDP-938, a Respiratory Syncytial Virus Inhibitor, in a Human Virus Challenge

Alaa Ahmad, Ph.D., Kingsley Eze, B.Sc., Nicolas Noulin, Ph.D.,
Veronika Horvathova, M.B., Ch.B., Bryan Murray, M.B., B.S.,
Mark Baillet, B.Sc., C.Stat., Laura Grey, Ph.D., Julie Mori, Ph.D.,
and Nathalie Adda, M.D.

Inhibiteur de la nucleoprotéine N



Virus Respiratoire Syncytial : nouveaux Ac monoclonaux

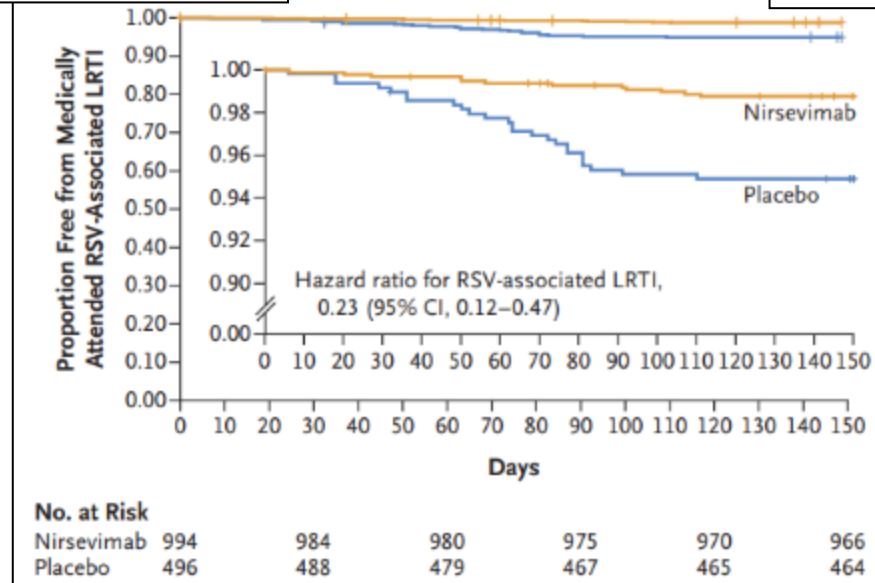
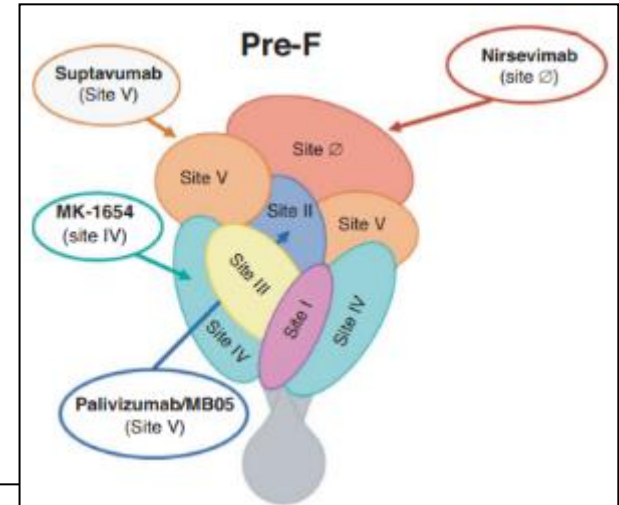
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

2022

ORIGINAL ARTICLE

Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants

Laura L. Hammitt, M.D., Ron Dagan, M.D., Yuan Yuan, Ph.D., Manuel Baca Cots, M.D., Miroslava Bosheva, M.D., Shabir A. Madhi, Ph.D., William J. Muller, Ph.D., Heather J. Zar, Ph.D., Dennis Brooks, M.D., Amy Grenham, M.Sc., Ulrika Wählby Hamrén, Ph.D., Vaishali S. Mankad, M.D., Pin Ren, Ph.D., Therese Takas, B.Sc., Michael E. Abram, Ph.D., Amanda Leach, M.R.C.P.C.H., M. Pamela Griffin, M.D., and Tonya Villafana, Ph.D., for the MELODY Study Group*



CONCLUSIONS : A single injection of nirsevimab administered before the RSV season protected healthy late-preterm and term infants from medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection.

Nanobody : ALX 0171

Anticorps à domaine unique

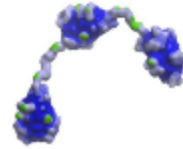
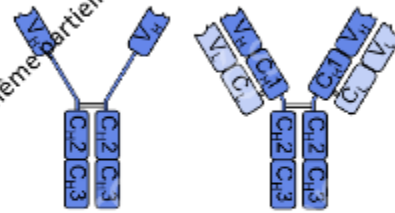
stabilité

- Affinité de l'ordre du nM voire pM
- reconnaissance d'épitopes enfouis, inaccessibles aux anticorps monoclonaux conventionnels.

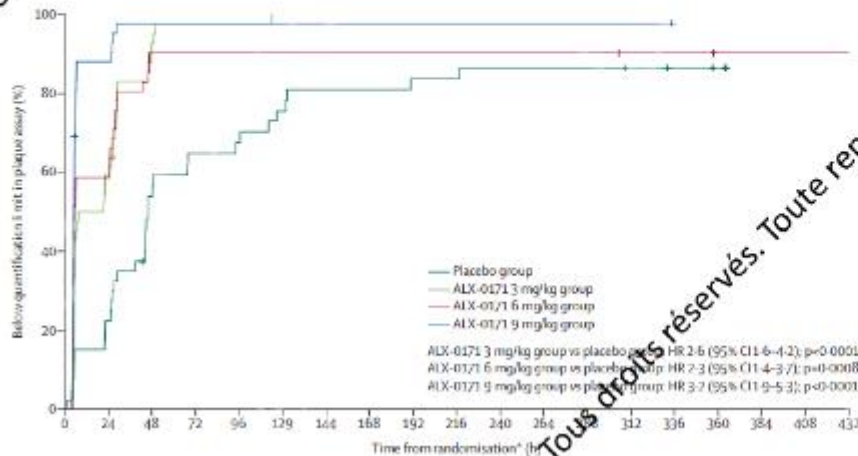
• ALX-0171 (trivalent)

voie intranasale

Cible le site antigénique II de la protéine F



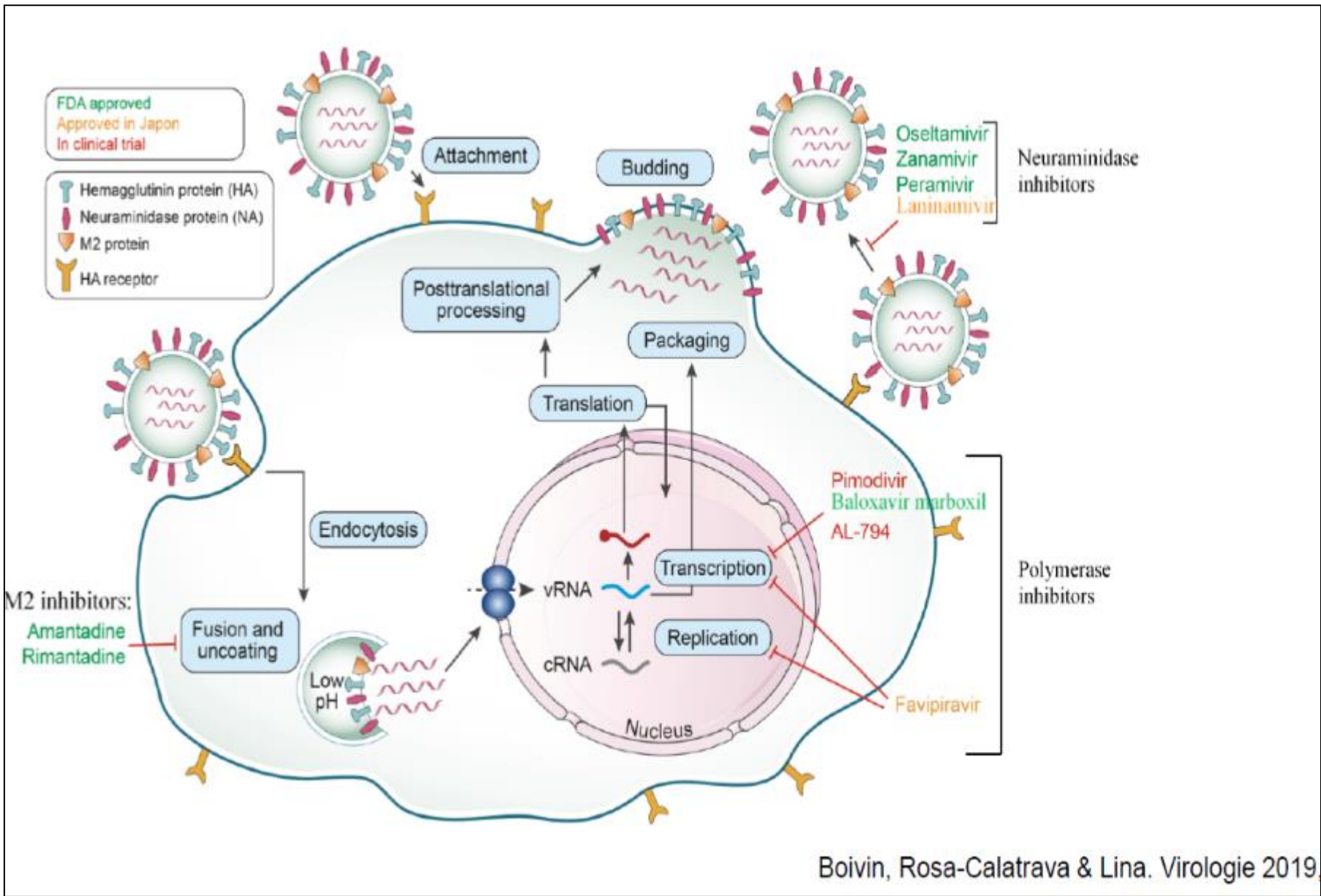
Essai clinique (randomisé/ double aveugle) : traitement de nourissons (1 -24 m) par ALX 0171 vs placebo hospitalisés pour bronchiolite sévère à RRS



Négativation rapide de la réplication virale (NP) mais pas d'amélioration clinique significative *versus* placebo

-> nécessité de reconsidérer les essais cliniques par l'évaluation d'une intervention plus précoce +++

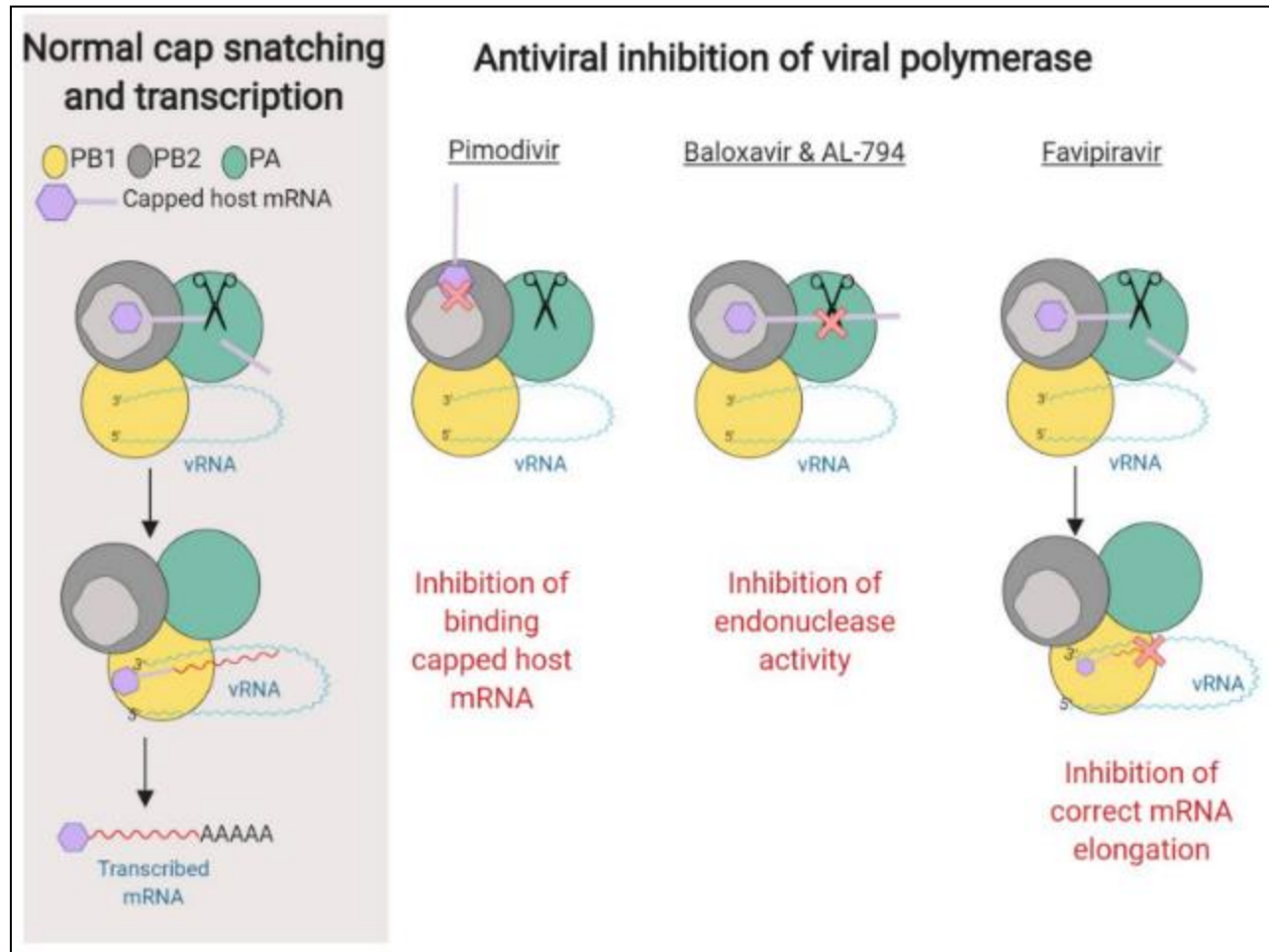
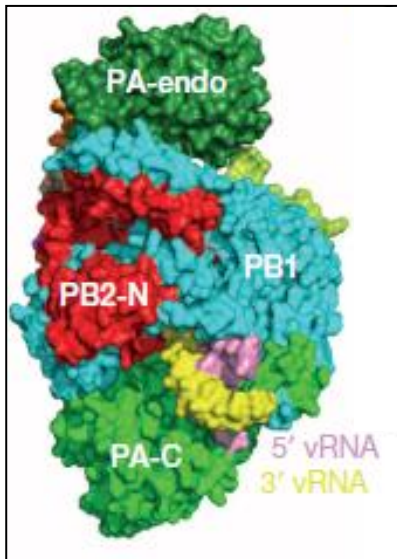
Grippe (Influenza)



Grippe : de la structure atomique (synchrotron) à l'antiviral

Crystal structures of the complete RNA polymerases from influenza A and B viruses provide insight into how these enzymes initiate RNA synthesis, and reveal targets for antiviral drug design.

Pflug Nature 2014, Reich Nature 2014



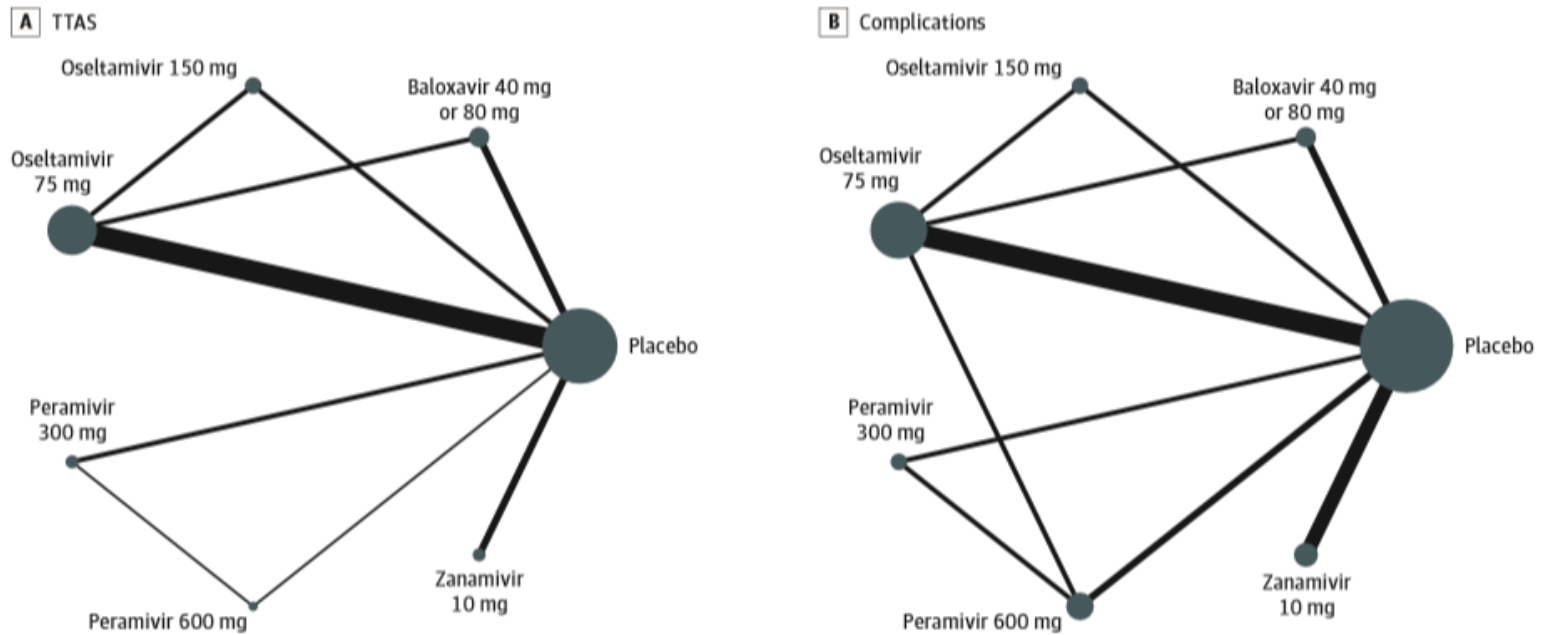
Comparison of Antiviral Agents for Seasonal Influenza Outcomes in Healthy Adults and Children A Systematic Review and Network Meta-analysis

Liu JW et al *JAMA Network Open*. 2021

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this systematic review and network meta-analysis, all 4 antiviral agents assessed were associated with shortening TTAS; zanamivir was associated with the shortest TTAS, and baloxavir was associated with reduced rate of influenza-related complications.

TTAS = Time To Alleviation of influenza Symptoms

Figure 2. Network Graphs of Treatment Comparisons for Time to Alleviation of Influenza Symptoms and Complications

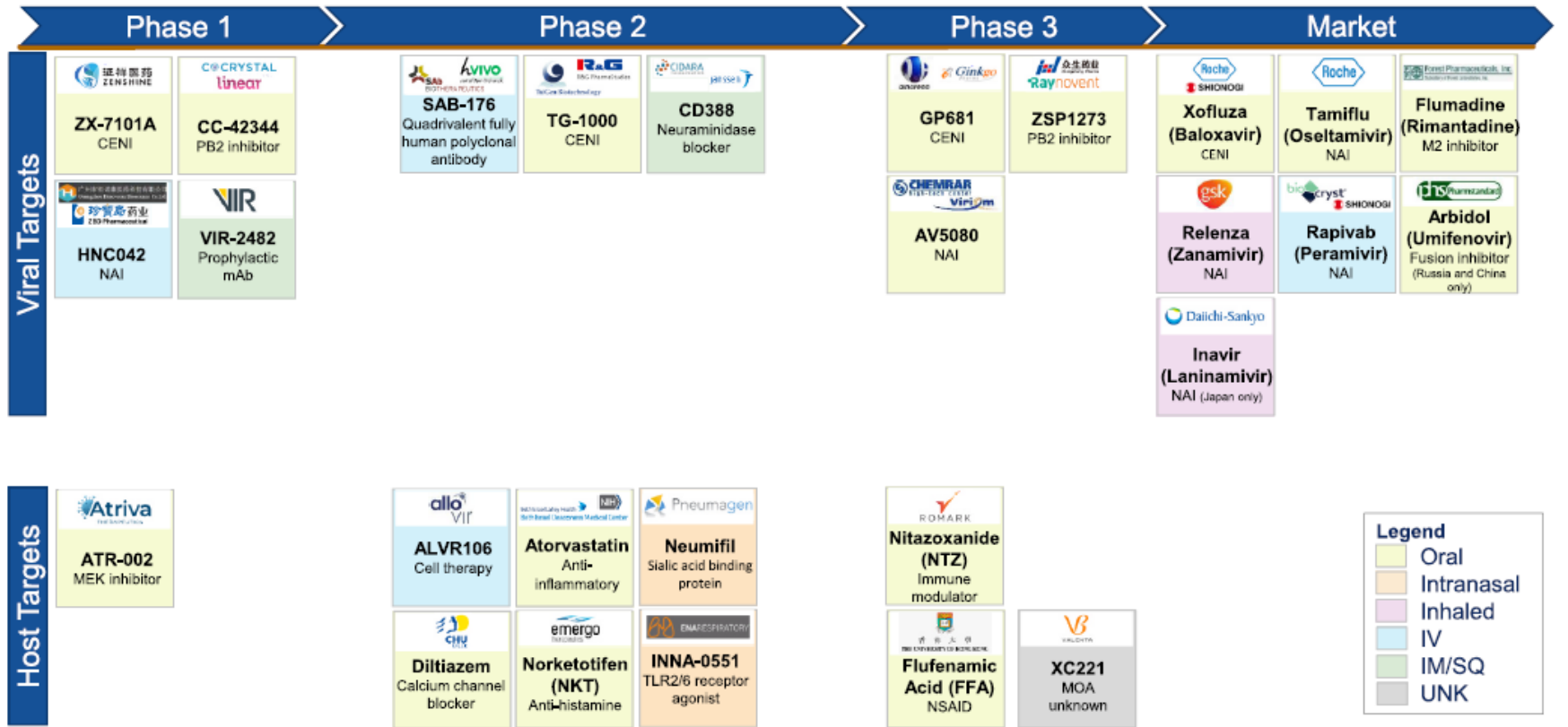


Nodes indicate different active interventions or placebo; size of nodes, number of studies; thickness of lines between nodes, number of randomized participants contributing to direct comparisons.

Influenza antivirals and their role in pandemic preparedness

Jones JC et al *Antiviral Res* 2023

Influenza Therapeutic Landscape



Bruno Lina RICAI 2022 :

Dans le domaine des virus respiratoires, ce sont les virus influenza qui ont la plus grande pharmacopée

- **Deux cibles majeures sont utilisées : la neuraminidase et la polymérase**
- **Il existe des «profils de résistance» spécifique de certains virus ou antiviraux, ou commun pour l'ensemble d'une classe**
- **Des résistances apparaissent rapidement (notamment chez les enfants), mais ces virus sont peu transmissibles (sauf en 2007)**
- **Des associations efficaces sont possibles, mais pas dans la même classe d'antiviral**
- **produits en complément de la vaccination**

L'avenir: les ARV à longue durée d'action (LA)



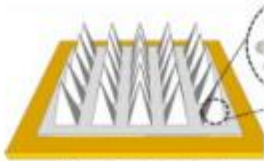
Les injectables LA



Les comprimés LA



Les implants LA

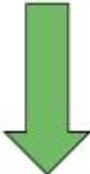


MICROARRAY PATCH

Les patch LA



Les anneaux vaginaux



Traitements diversifiés

Islatravir	 <p>ORAL</p>	Albuvirtide	Islatravir	
Lenacapavir		 <p>INJECTABLE IM, SC, IV</p>	bNabs	MI 934
MI 254			Lenacapavir	
			Etsulfavirine	

Orion C-New ARVs & the Future of HIV Treatment & Prevention. Plenary #116 presented at vCROI, February 13-16 & 22-24, 2022



23^e JNI, Bordeaux du 15 au 17/08/2022

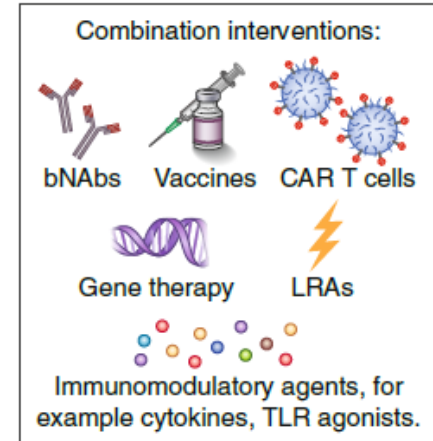
Diapo L Slama JNI 2022

The End of Oral?
How Long-Acting Formulations Are Changing the Management of Infectious Diseases
Flexner C W CROI 2024,

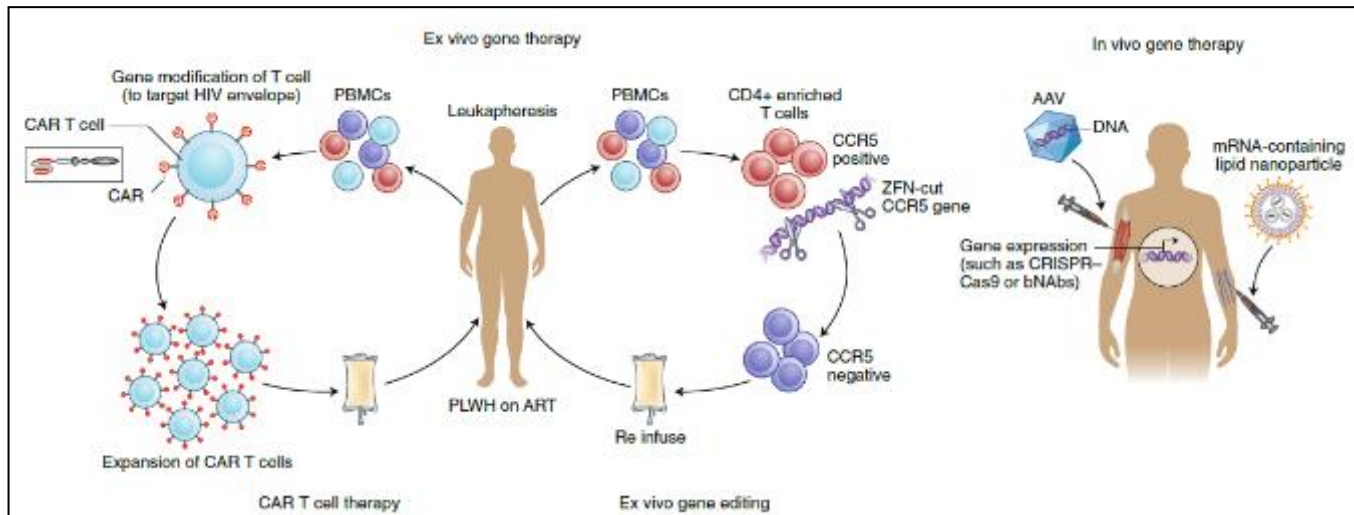
Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021

Deek S G et al Nature Medicine 2021

“With a combination of immune activators, neutralizing antibodies, and therapeutic vaccines, some nonhuman primate models have been cured,..”

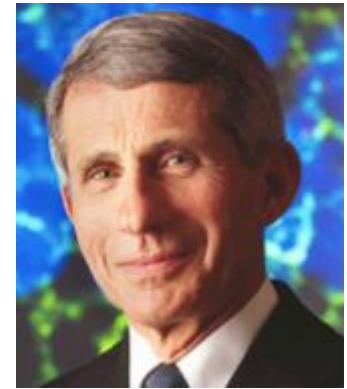


“*ex vivo* ou *in vivo* gene therapy “
to either target the virus, boost immunity or protect cells from infection,



The Perpetual Challenge of Infectious Diseases

Fauci AS. N Eng J Med 2012



It Ain't Over Till It's Over . . . but It's Never Over — Emerging and Reemerging Infectious Diseases

Fauci AS N Eng J Med 2022

- Nécessité d'augmenter l'arsenal antiviral :

- . nouvelles cibles : biologie structurale / Interactome
- . immunothérapie (Ac neutralisant / CTL)
- . repositionnement d'ancienne drogue (non traité ici)
- . nanotechnology (non traité ici)

- nécessité de tt précoce
- associations d'antiviraux
- antiviraux + immunomodula.

- Contrôle fonctionnel ou éradication des infections virales persistantes (Cure ?)

- Vaccin (non traité ici)