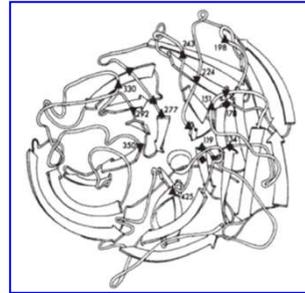
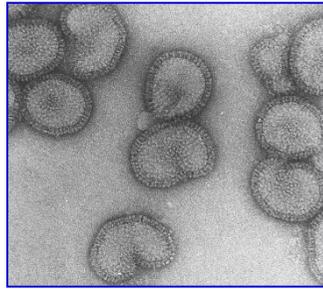


Introduction aux Antiviraux

« Qu'est ce qu'un antiviral ? »



Pr Patrice Morand
Laboratoire de Virologie



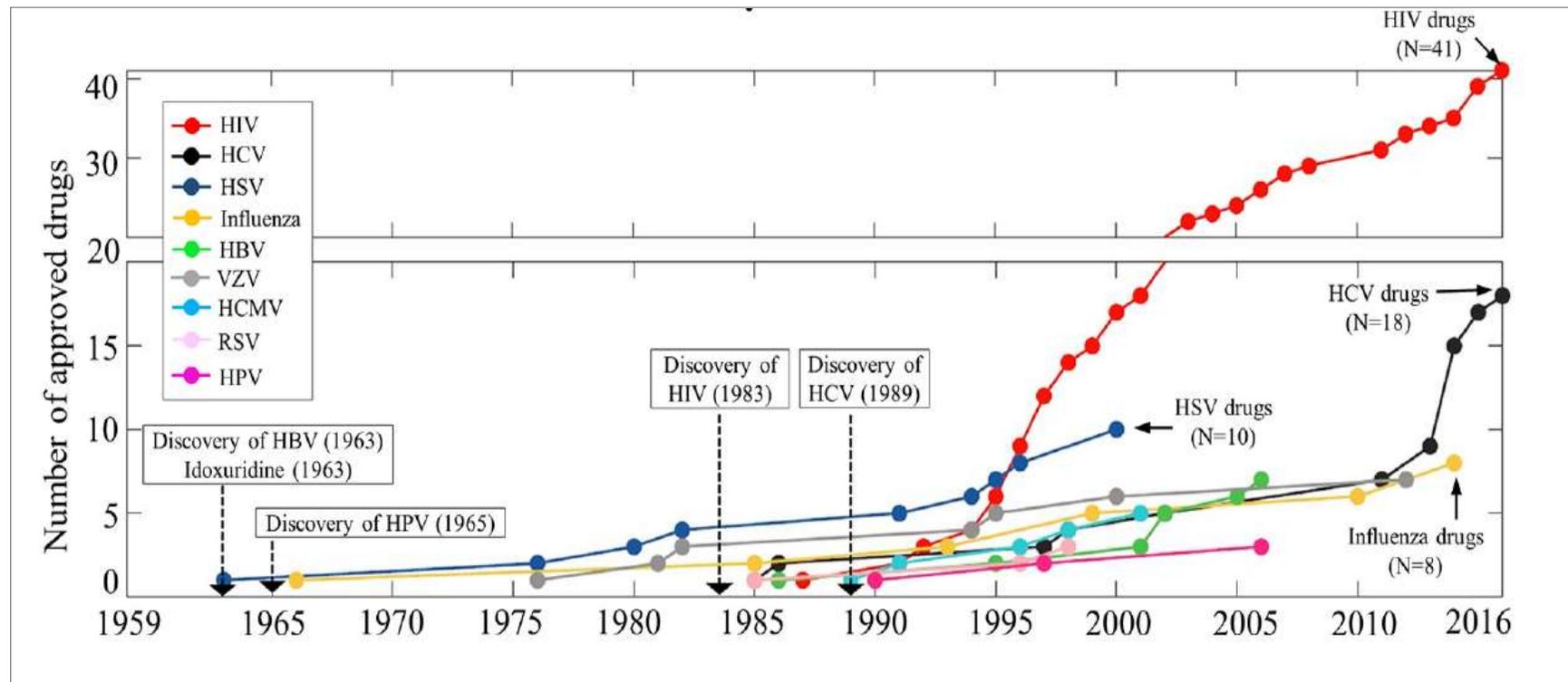
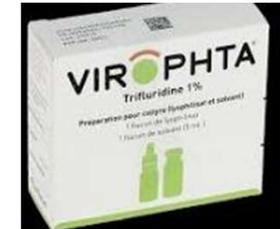
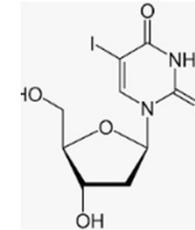
Diplôme d'Université : Thérapeutiques Anti-Infectieuses
Université Grenoble Alpes, Janvier 2025

Pas de lien d'intérêt pour cet exposé

Antiviraux : une histoire relativement récente

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

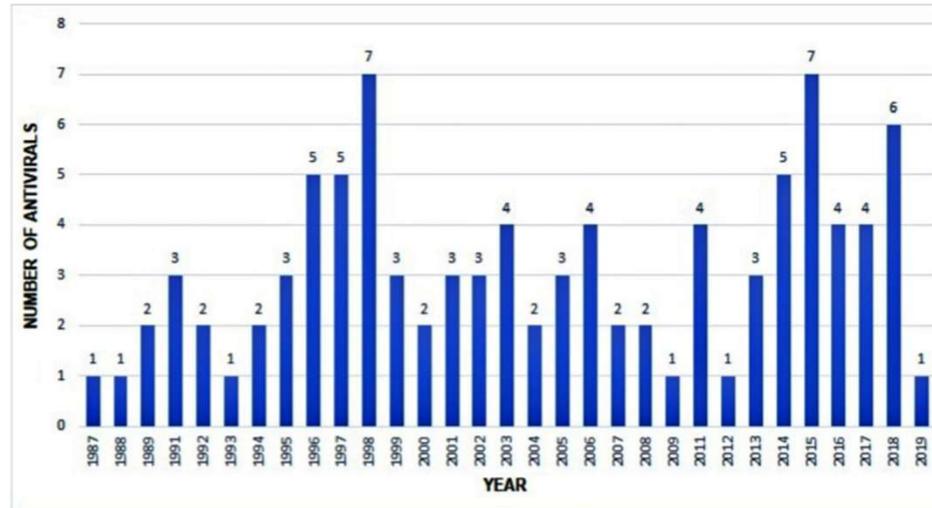
- . tt local de la kératite herpétique
- . analogue deoxyuridine décrit en 1959 (antitumoral)
- . tjs sur le marché (trifluridine)



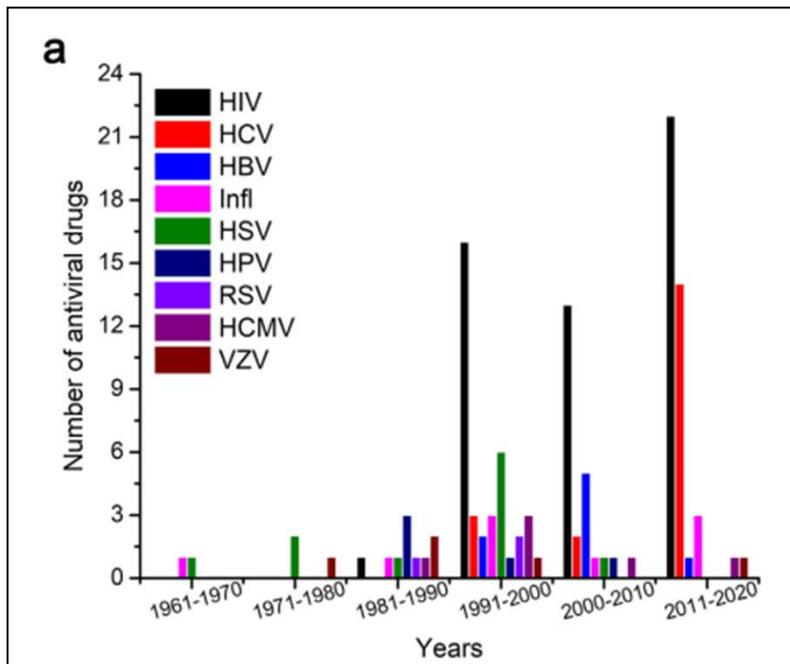
Antiviraux : un développement relativement difficile

96 FDA-approved antivirals between 1987-2019

49 are anti-HIV,
 17 anti-HCV,
 5 anti-influenza,
 1 anti-RSV,
 6 anti-CMV,
 8 anti-HBV,
 4 anti-HPV
 6 anti-HSV drugs.

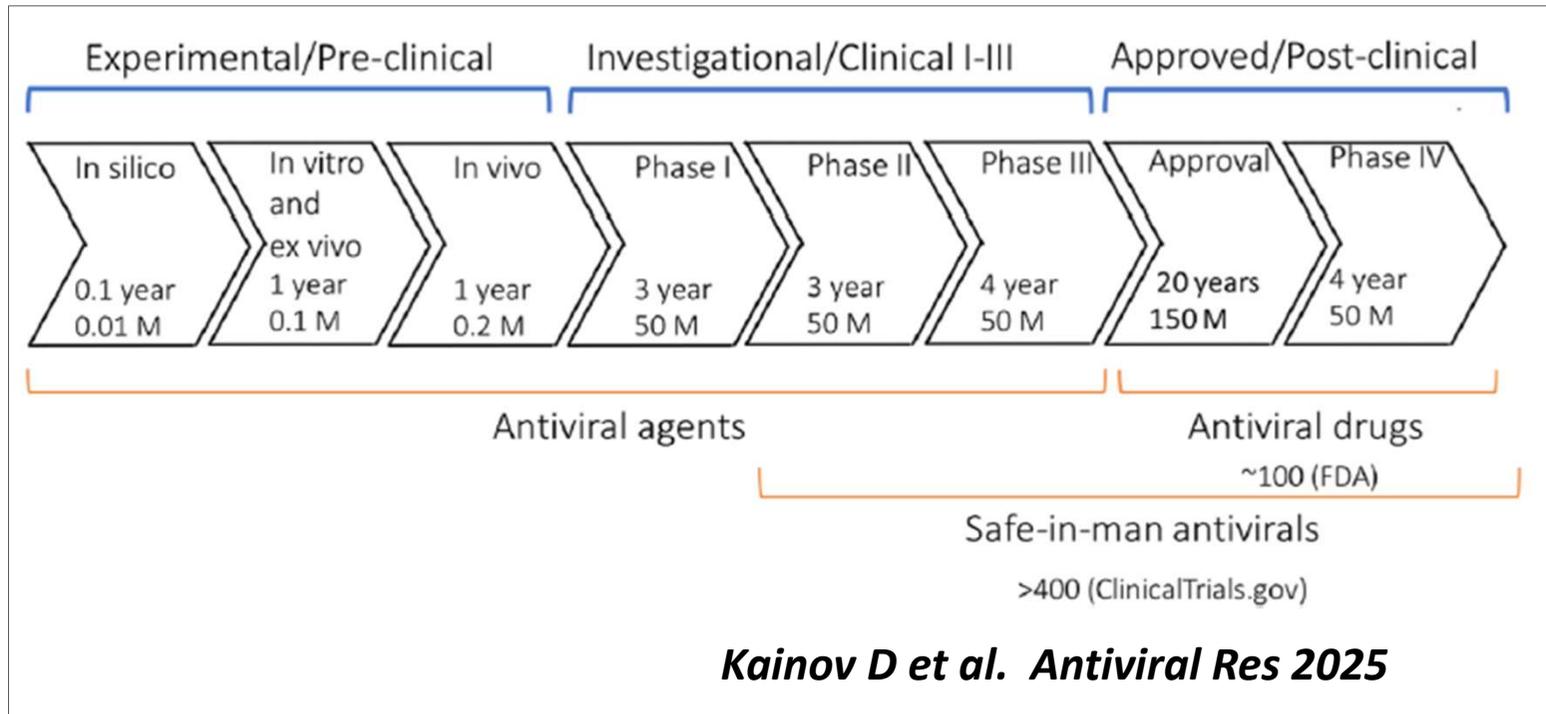


Goncalves B et al Fund Clin Pharm 2020

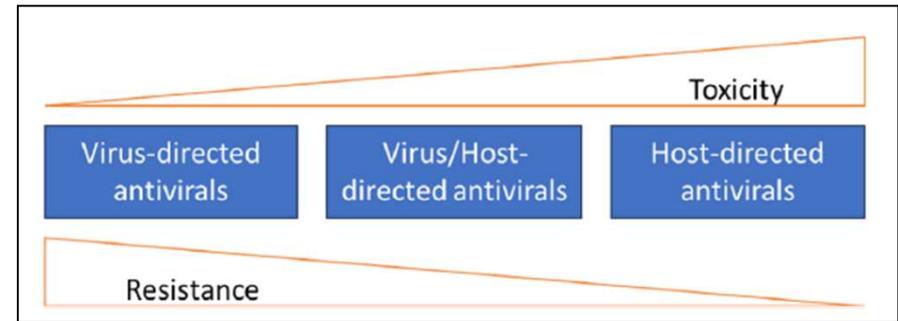
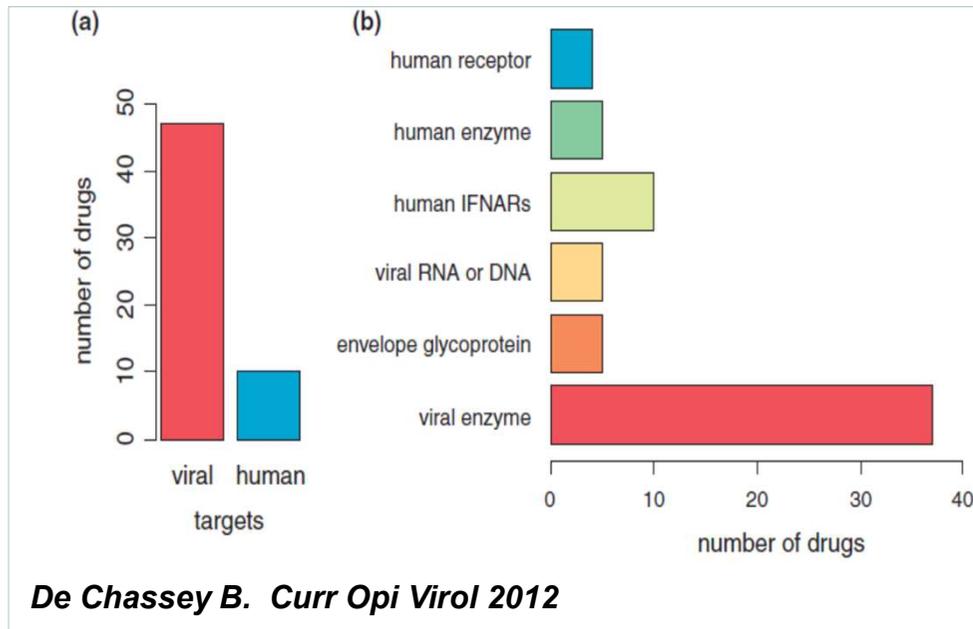


Tompa DR et al. Int J Biol Macromol. 2021

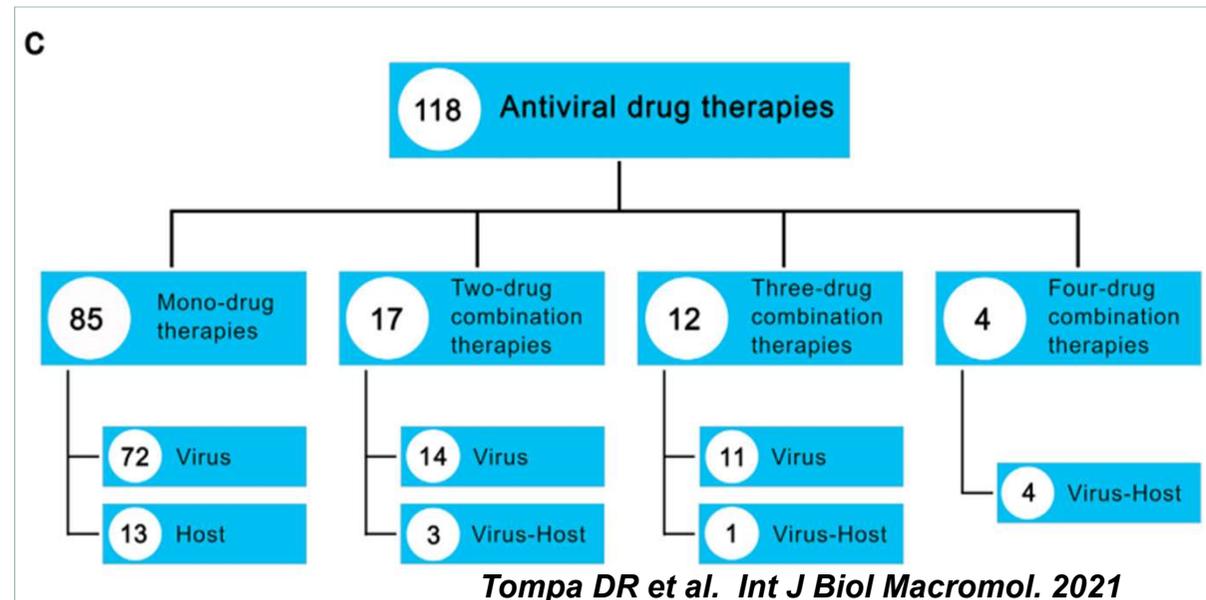
Antiviraux : un développement relativement difficile



les cibles antivirales : principalement virales (enzymes +++) et plus rarement cellulaires



Kainov D et al. Antiviral Res 2025



Limites des antiviraux classiques

. virostatique :

- . limite la réplication sans supprimer le génome viral
- . nécessité d'une immunité efficace pour « compléter le travail »

. infections aiguës :

- . nécessité d'un traitement précoce pour diminuer la réplication
- . symptômes liés à la réplication et la réaction immunitaire
- . Inhibition incomplète de la réplication émergeance possible de résistance
ex grippe / SARS CoV2

. Infections chroniques

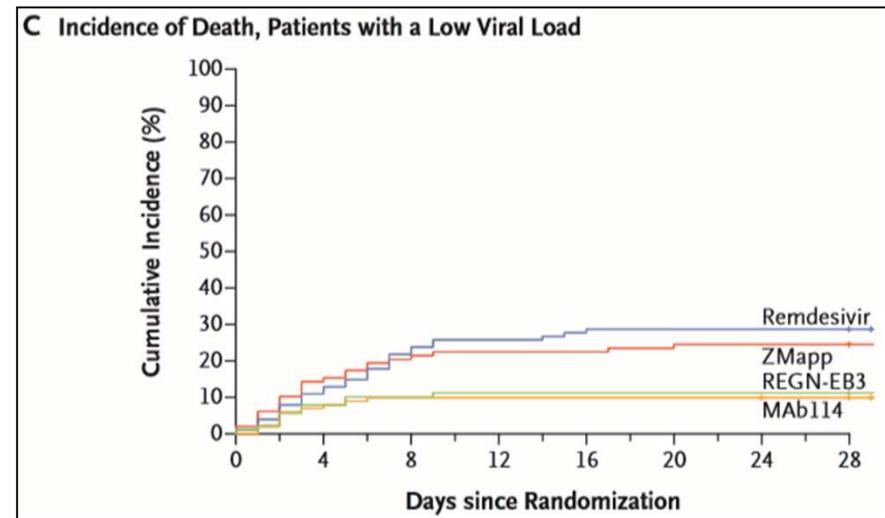
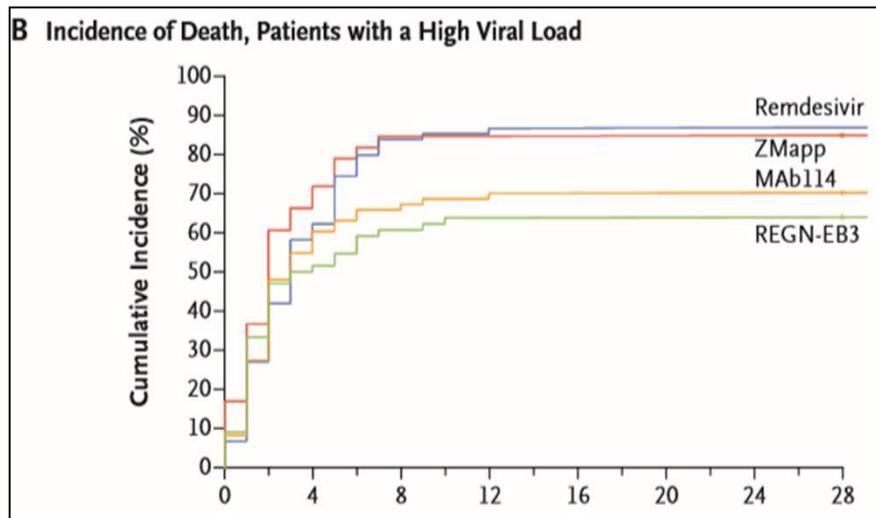
- . Souvent nécessité d'associer des drogues antivirales (HIV /HCV)
- . Traitement long
- . Pb des résistances (immunodépression/ observance/ interaction med.)

- . Stratégies d' éradication fonctionnelle ou de cure

Limites des antiviraux classiques

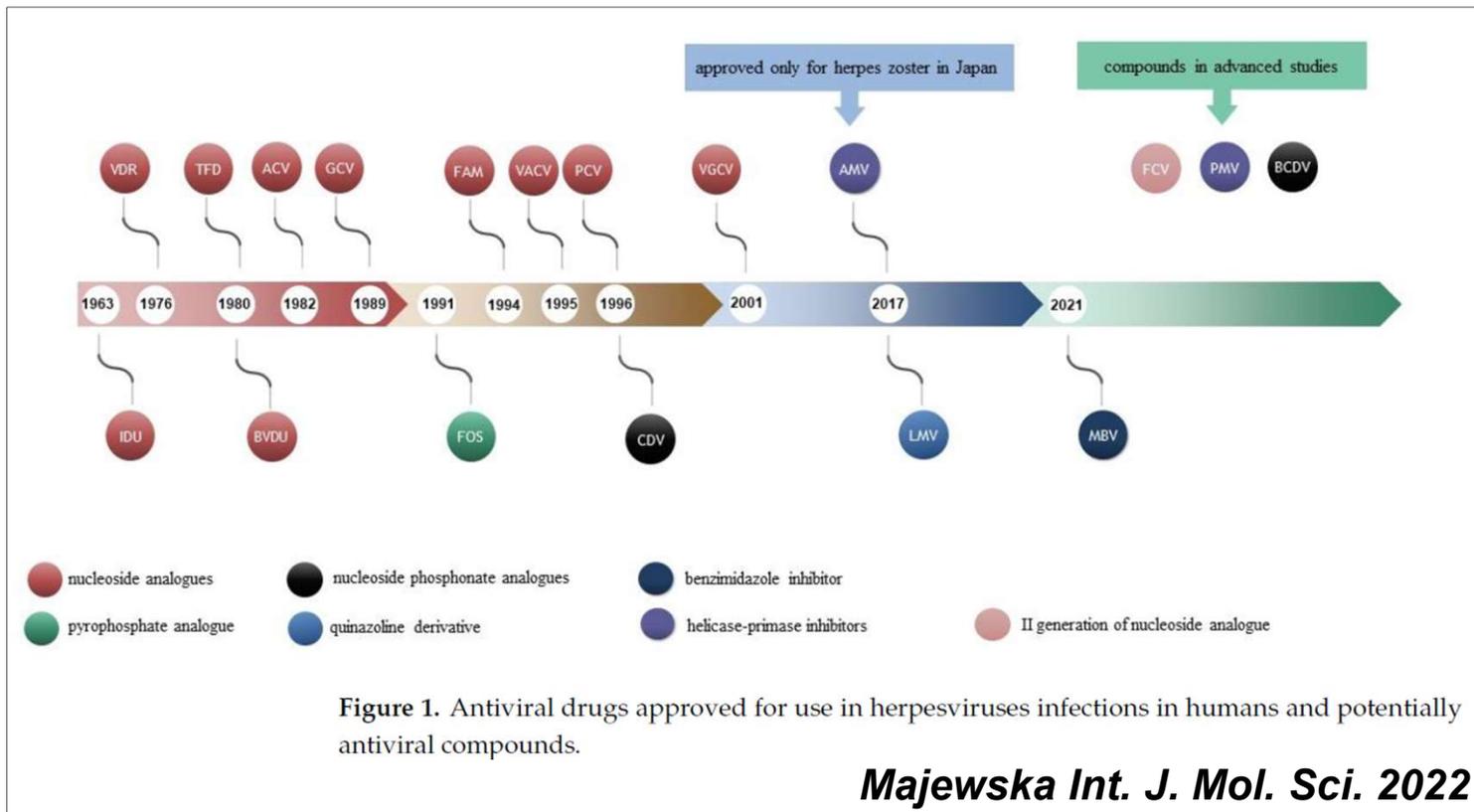
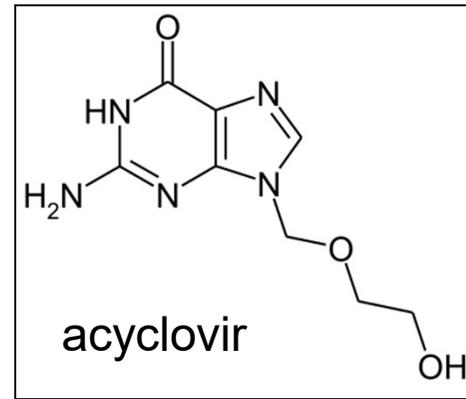
Nécessité d'un traitement précoce :

**grippe / herpes simplex / VZV
ebola
(HIV)**



Mulangu S et al New Eng J Med 2019

Antiviraux : les belles histoires

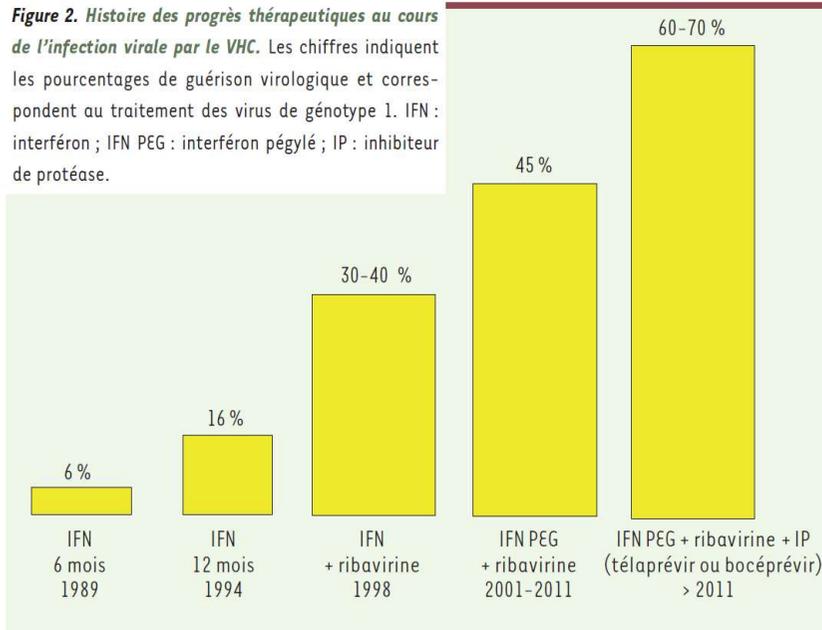


Antiviraux : les belles victoires



médecine/sciences 2013 ; 29 : 998-1003

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

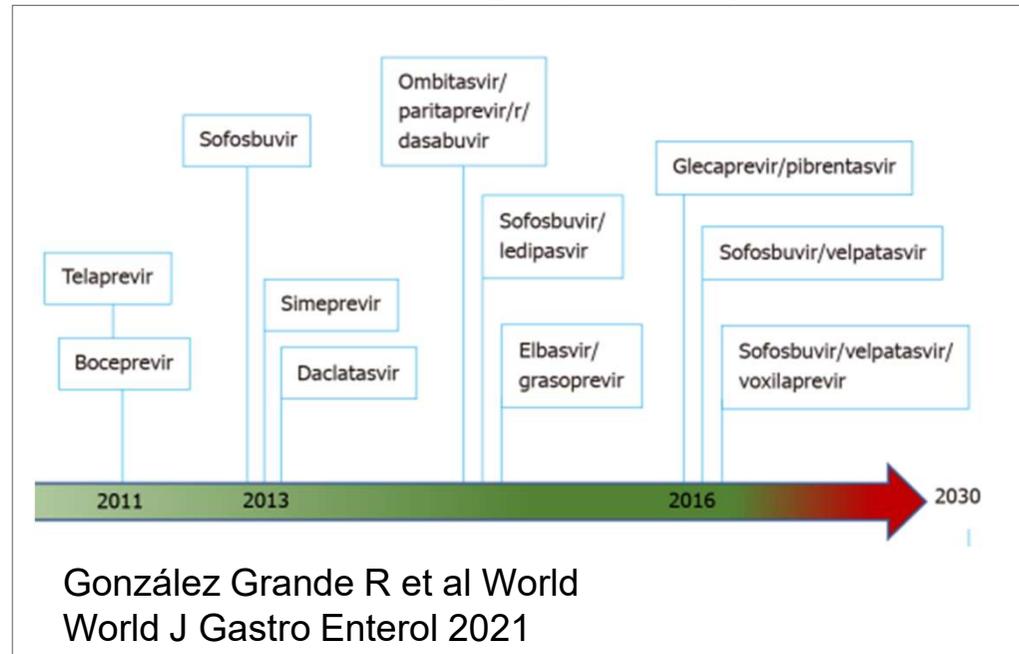
Antiviraux à action directe

~ 95 -100 % de guérison en 2020

...previr : anti protéase

...asvir : anti NS5A

...buvir : anti NS5B (polymérase)



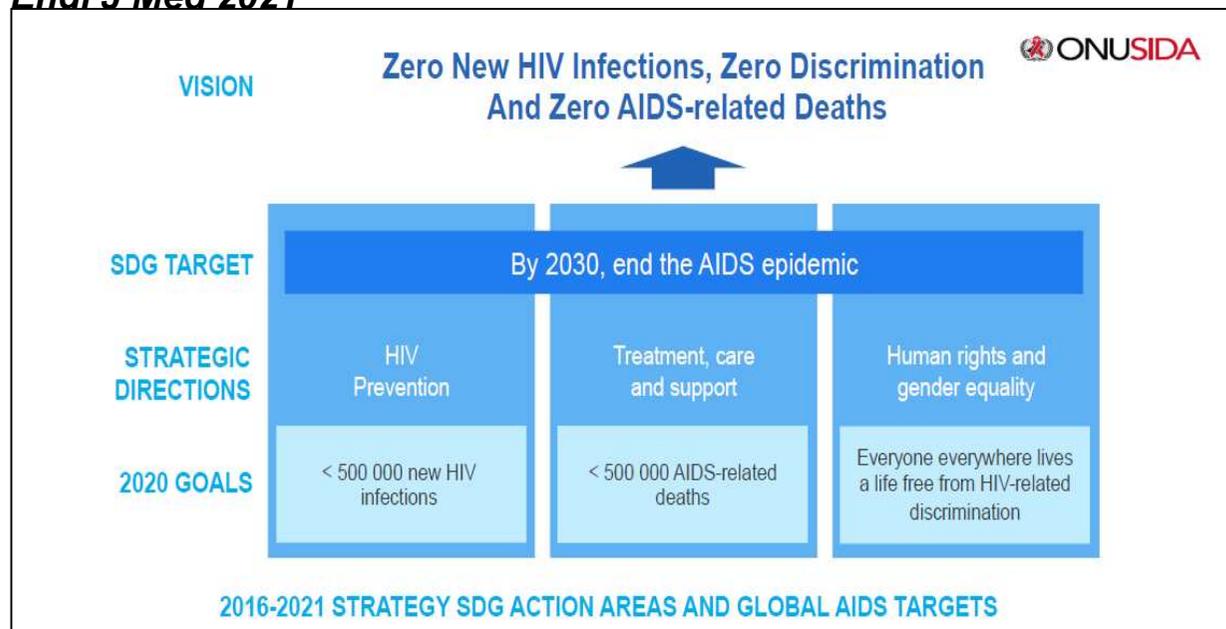
Objectif OMS : éradication HCV en 2030

Antiviraux : 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



Antiviraux : les belles victoires ... qui tardent

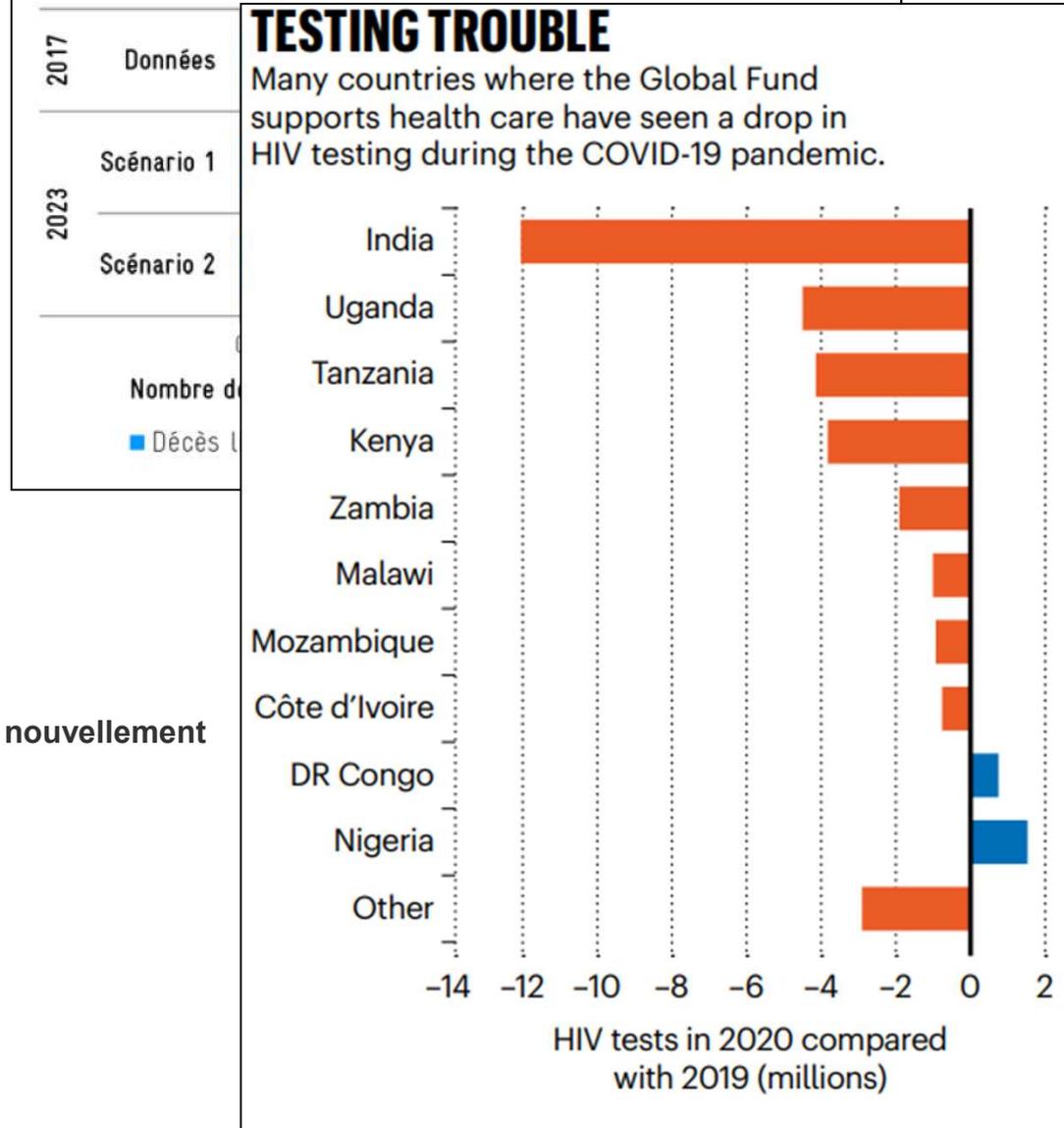


En 2023,

1,3 million [1 –1,7 millions] personnes étaient nouvellement infectées par le VIH

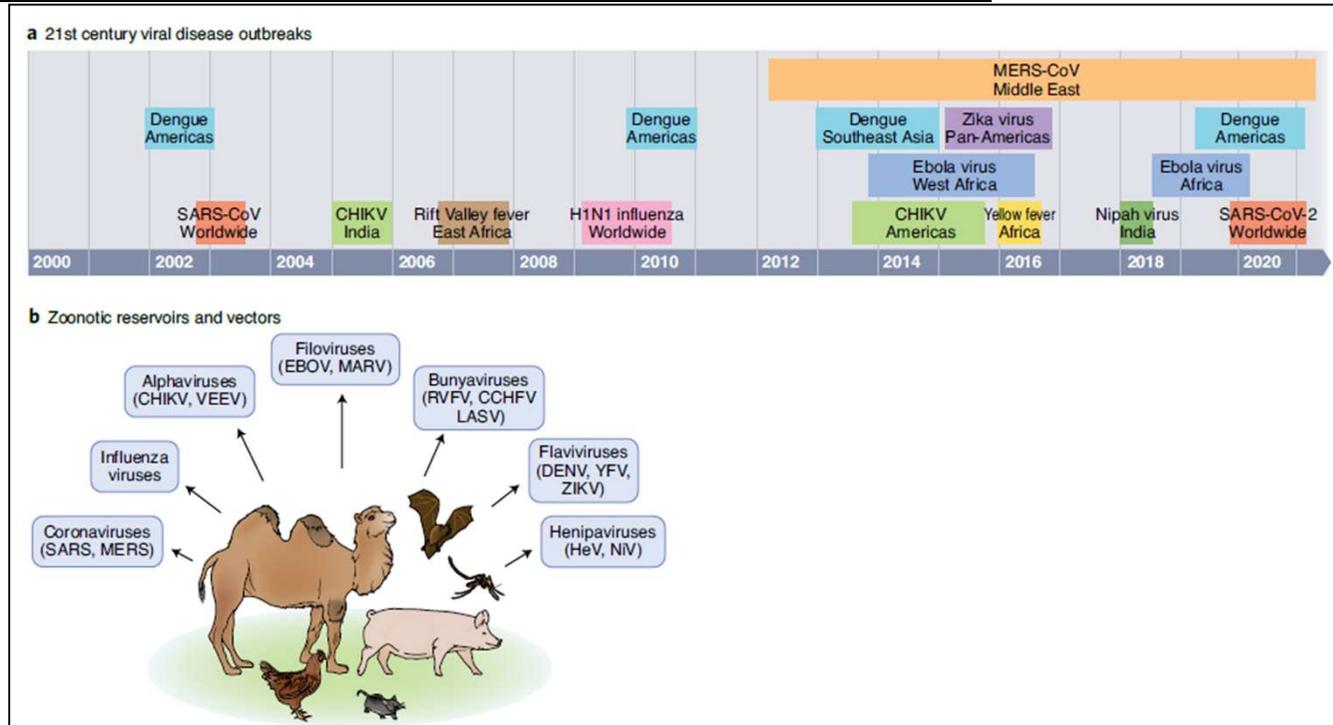
630 000 [500 000-820 000] décès

Figure 3. Scénarii d'évolution de la pandémie de VIH selon les ressources allouées au Fonds mondial



Antiviraux : une histoire sans fin ?

Developing therapeutic approaches for twenty-first-century emerging infectious viral diseases *Meganck RM Nature Med 2021*



Anno 2021: Which antivirals for the coming decade?

Groaz et al Annuals Reports in Medical Chemistry 2021

Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires (COVARS) rapport 2024

situations sanitaires exceptionnelles (SSE) majeures susceptibles
de survenir dans les 2 à 5 prochaines années

risque majeur :

- . infections respiratoires zoonotiques pandémiques :
grippe zoonotique (H5N1 ?) et nouveaux coronavirus
- . arboviroses :
dengue / virus West-Nile

risque moindre :

- . Zika et Chikungunya,
- . fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHF)
- . **infections à bactéries multi-résistantes**

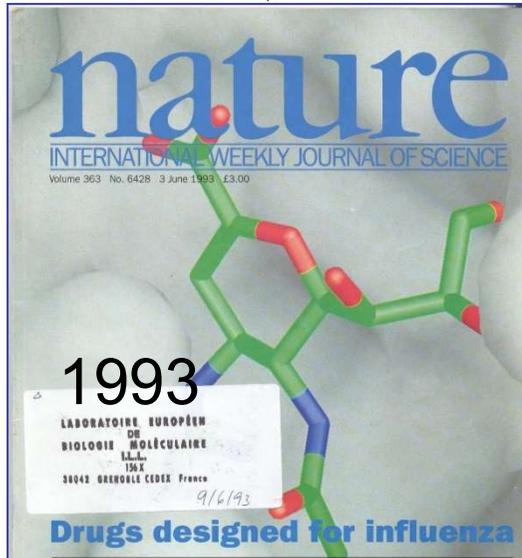


Characterisation of ten NS2B-NS3 proteases: Paving the way for
pan-flavivirus drugs

Saan Voss^a, Jörg Rademann^b, Christoph Nitsche^{a,*}

Antiviraux : l'histoire qui s'accélère

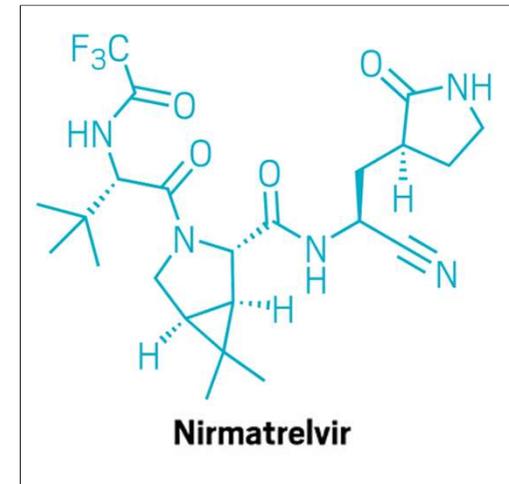
**Structure de la neuraminidase
(Colman PM. Nature 1983)**



Essais Phase I / II / III



AMM TAMIFLU 2002



How Pfizer scientists transformed an old drug lead into a COVID-19 antiviral

Behind the scenes of the medicinal chemistry campaign that led to the pill Paxlovid

by [Bethany Halford](#)

January 14, 2022 | A version of this story appeared in [Volume 100, Issue 3](#)

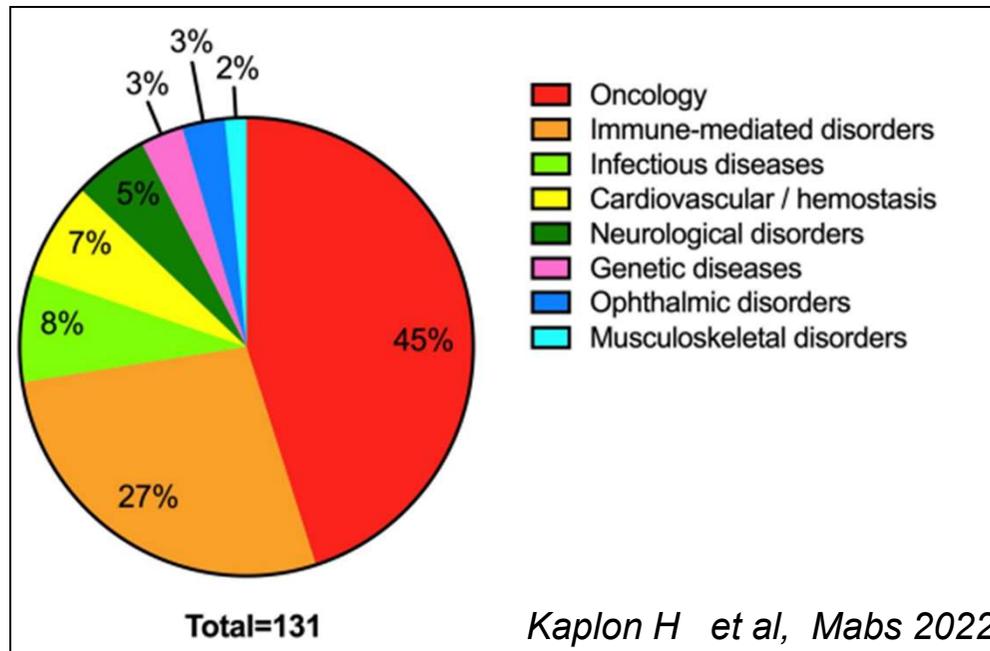
Antiviraux : l'histoire qui s'accélère : La révolution des Ac monoclonaux neutralisant

Antibodies to watch in 2025 *Crescioli S et al Mabs 2025*

200 marketed antibody therapeutics

1,400 investigational product candidates undergoing evaluation in clinical studies as treatments for a wide variety of diseases.

<https://www.antibodysociety.org>

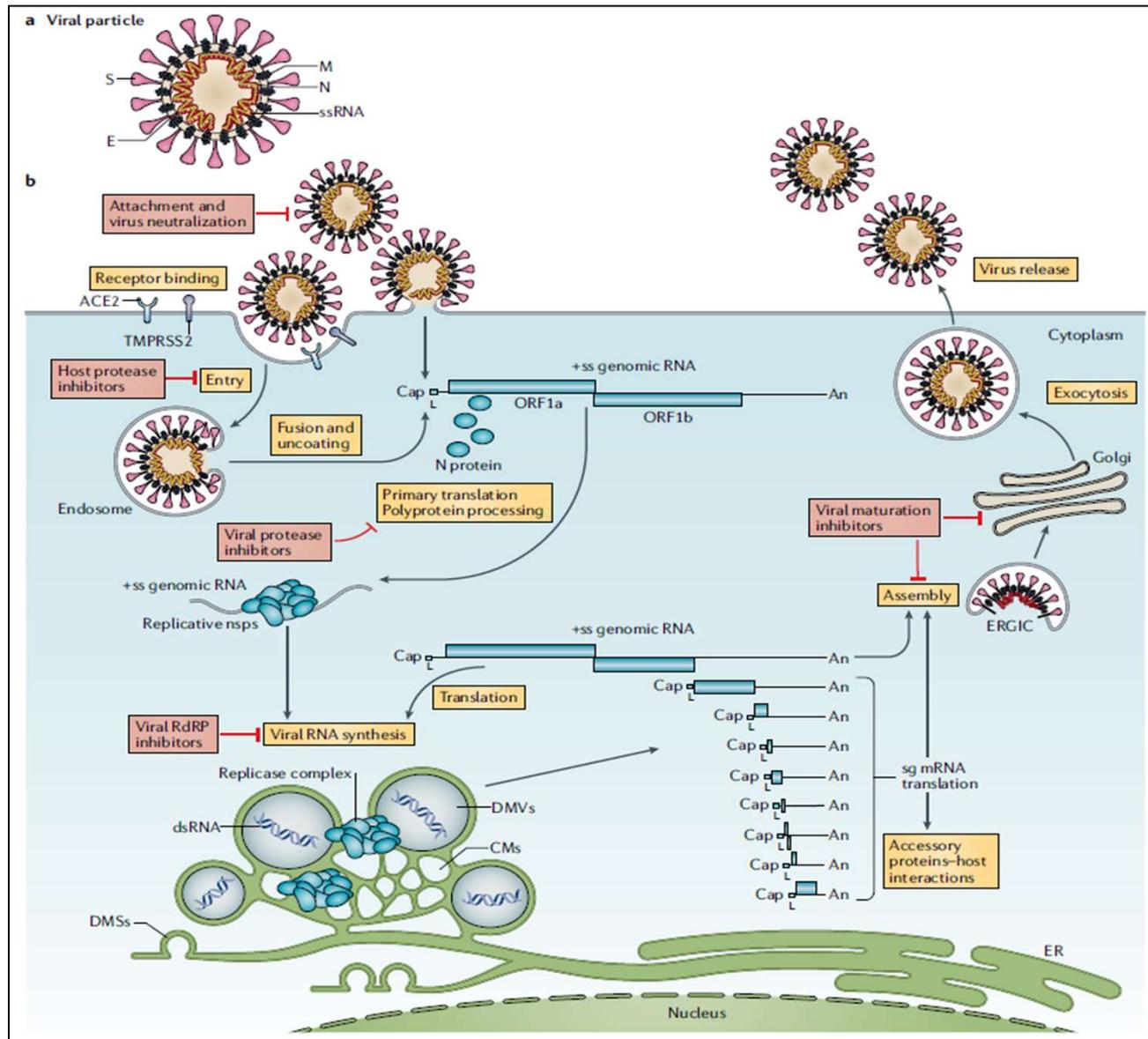


Q Wang et al Current Opin Virol 2022 :

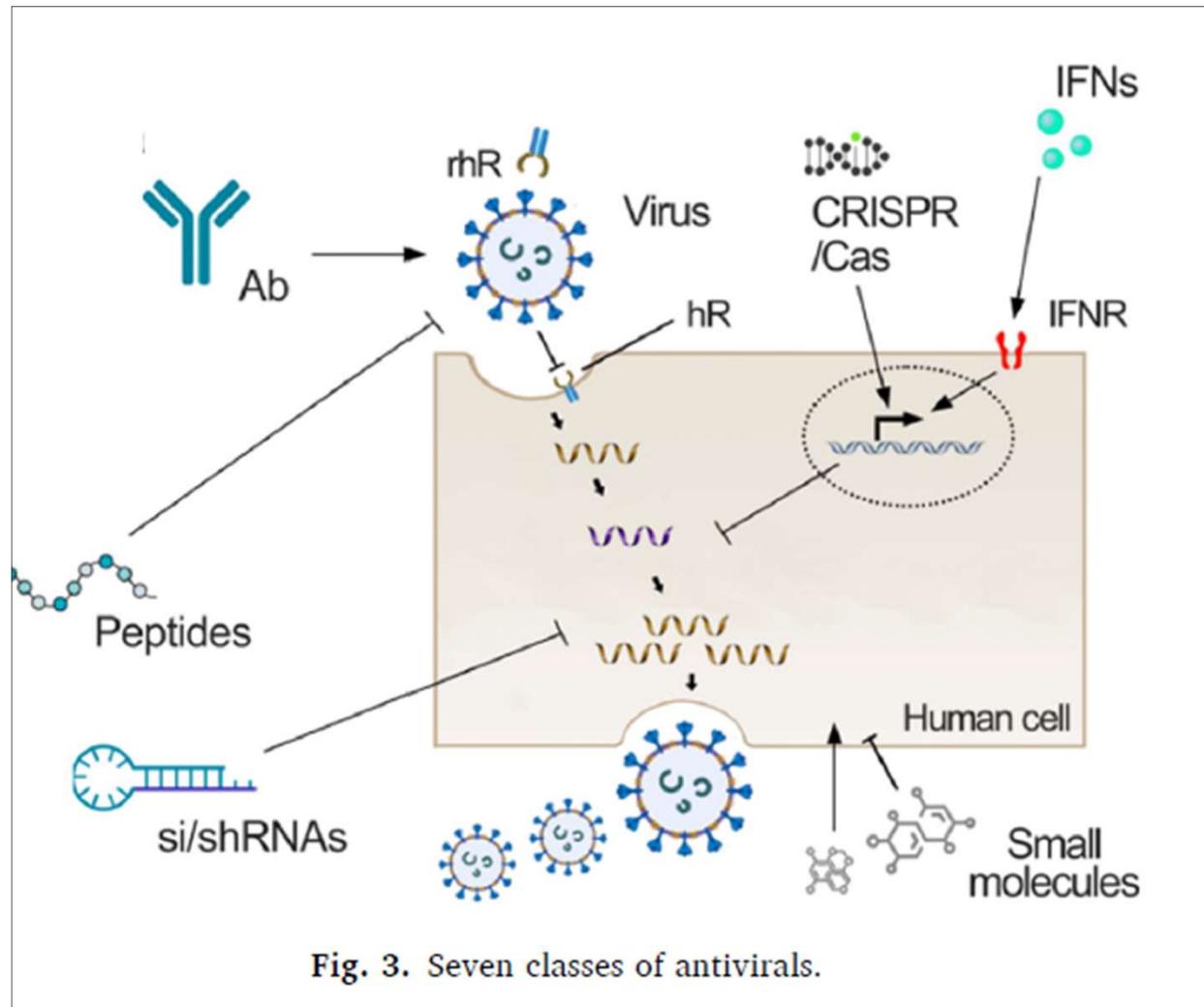
Développement of mAbs against

HIV, Ebola virus Hepatitis B virus influenza virus coronavirus CMV rabies virus

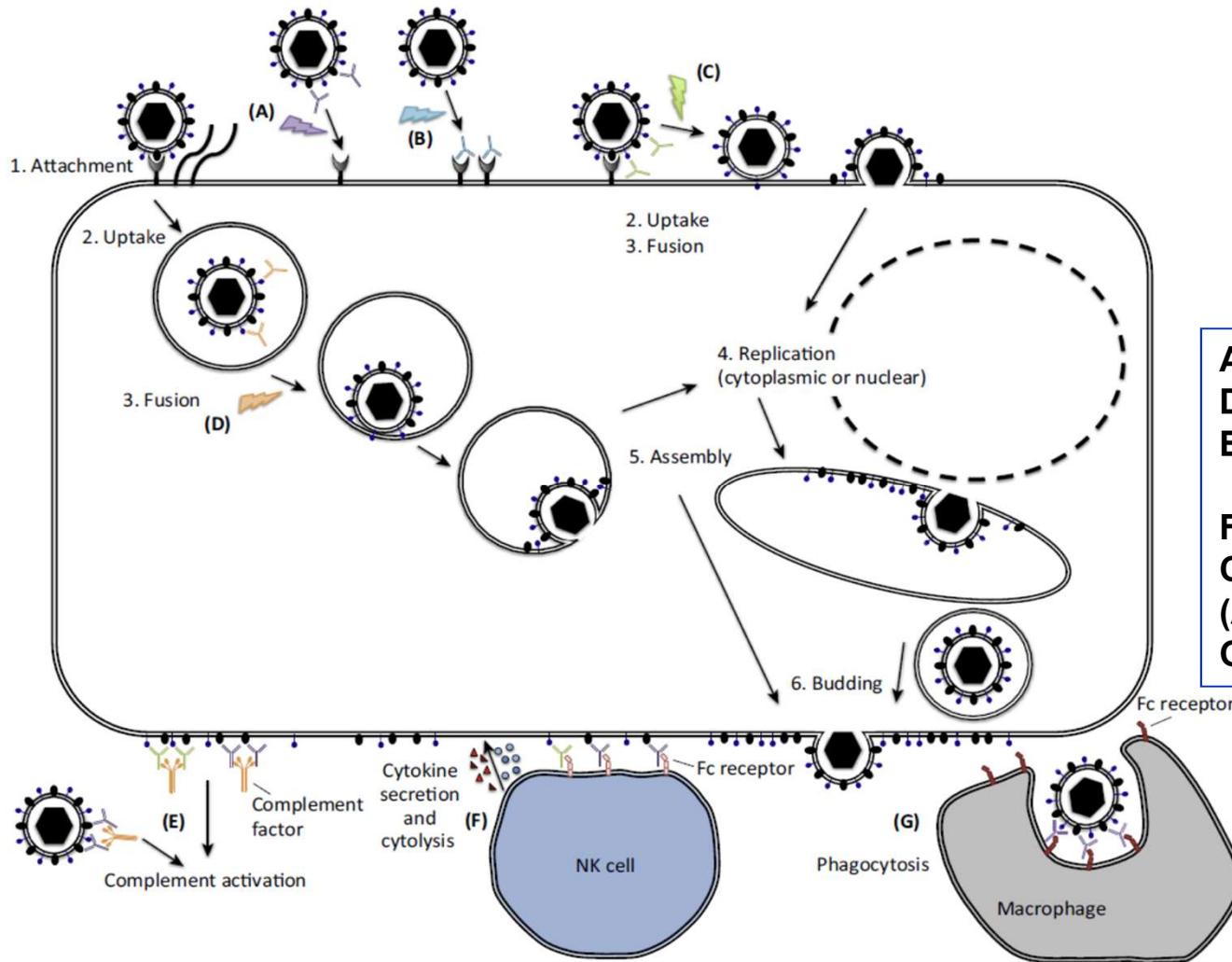
Virus = parasites cellulaires obligatoires : les différentes étapes du cycle de réplication virale sont toutes des cibles antivirales potentielles:



Antiviraux : 7 catégories d'antiviraux ?



La révolution des Ac monoclonaux neutralisant



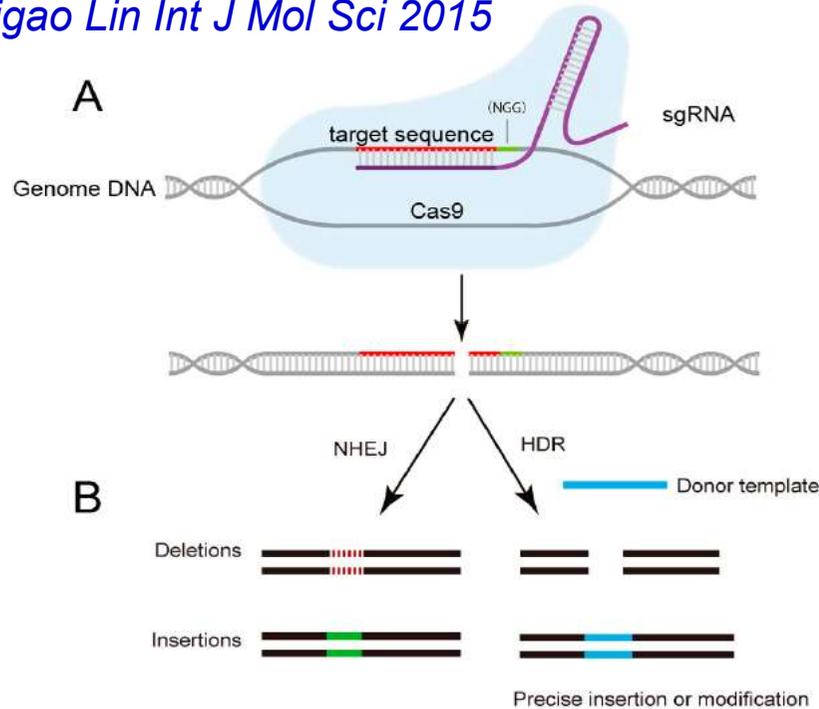
A/B/C : entrée du virus
D : décapsulation
E : opsonisation et activation complément
F : Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity (ADCC)
G : phagocytose

les espoirs liés aux ciseaux moléculaires :

CRISPR/ cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

« Programmer une endonucléase bactérienne (Cas 9) avec des petits ARNs non codants pour permettre le clivage a l'endroit désiré de l'ADN)»

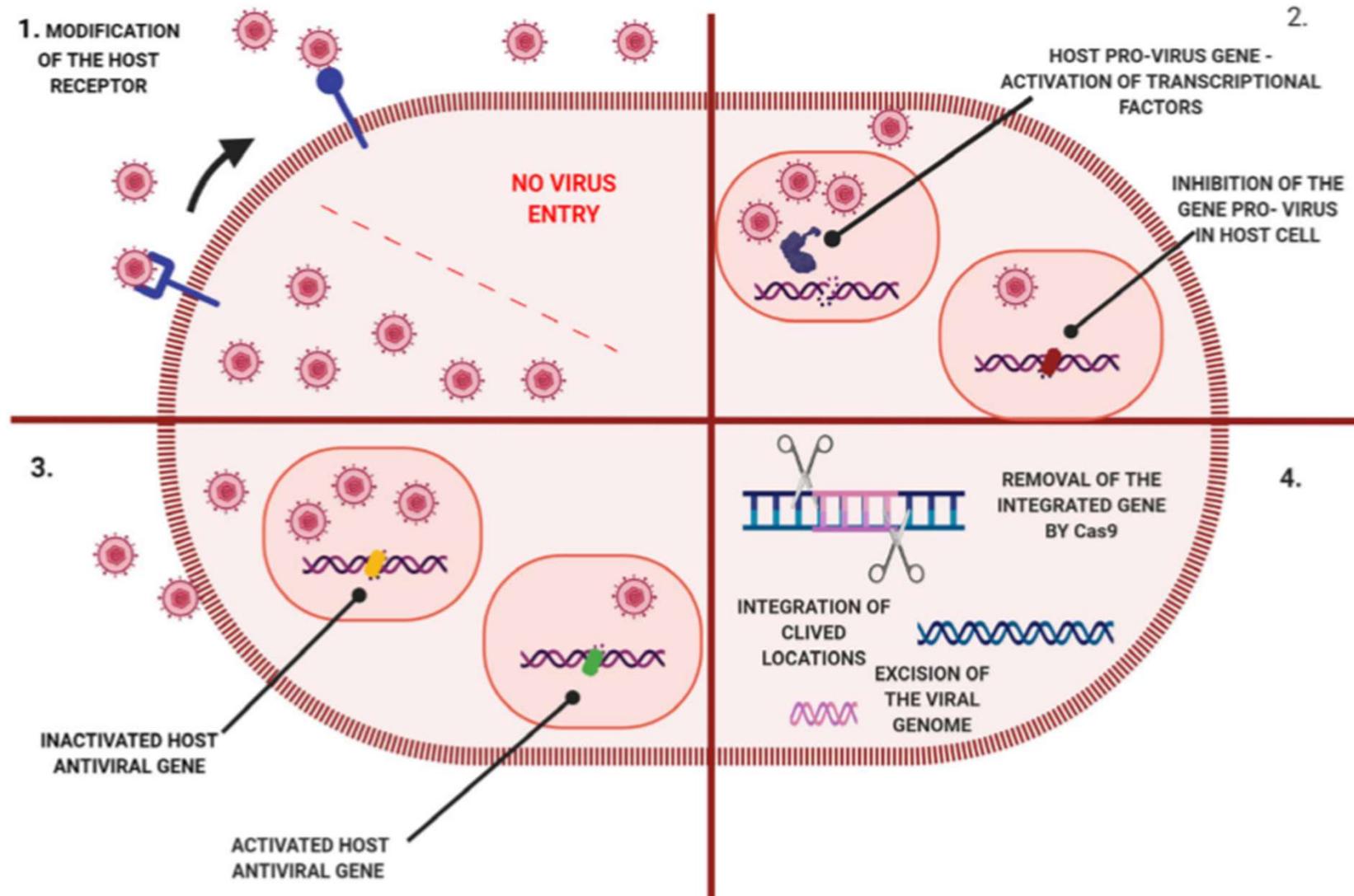
Guigao Lin Int J Mol Sci 2015



Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna

Prix Nobel de Chimie 2020

CRISPR/ cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)



Si RNA et antisens anti VHB

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Xalnesiran with or without an Immunomodulator in Chronic Hepatitis B
J. Hou J et al 2024

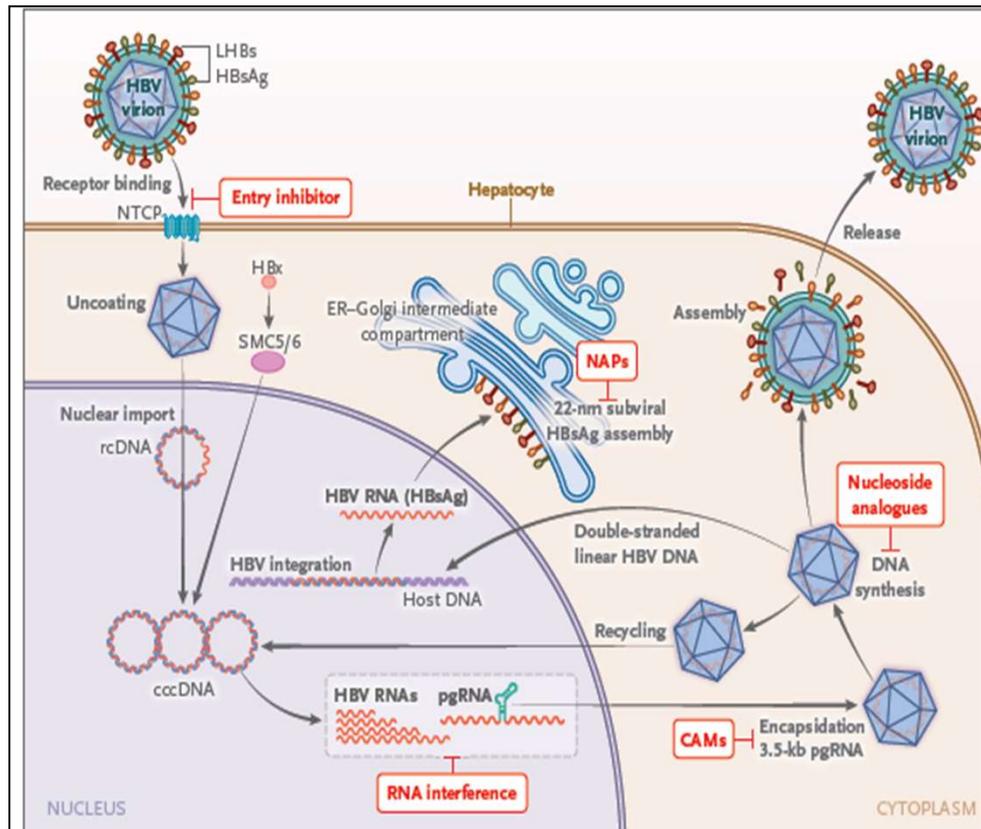
Xalnesiran, a small interfering RNA molecule

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection
Yuen MF et al 2024

Bepirovirsen is an antisense oligonucleotide



Dusheiko G et al NEJM 2022

Virus Respiratoire Syncytial : Problème de santé publique

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

**3 millions hospitalisations et > 50 000 morts /an chez les < 5 ans
2% des décès des enfants de moins de 5 ans (3,6% des < 6 mois)**

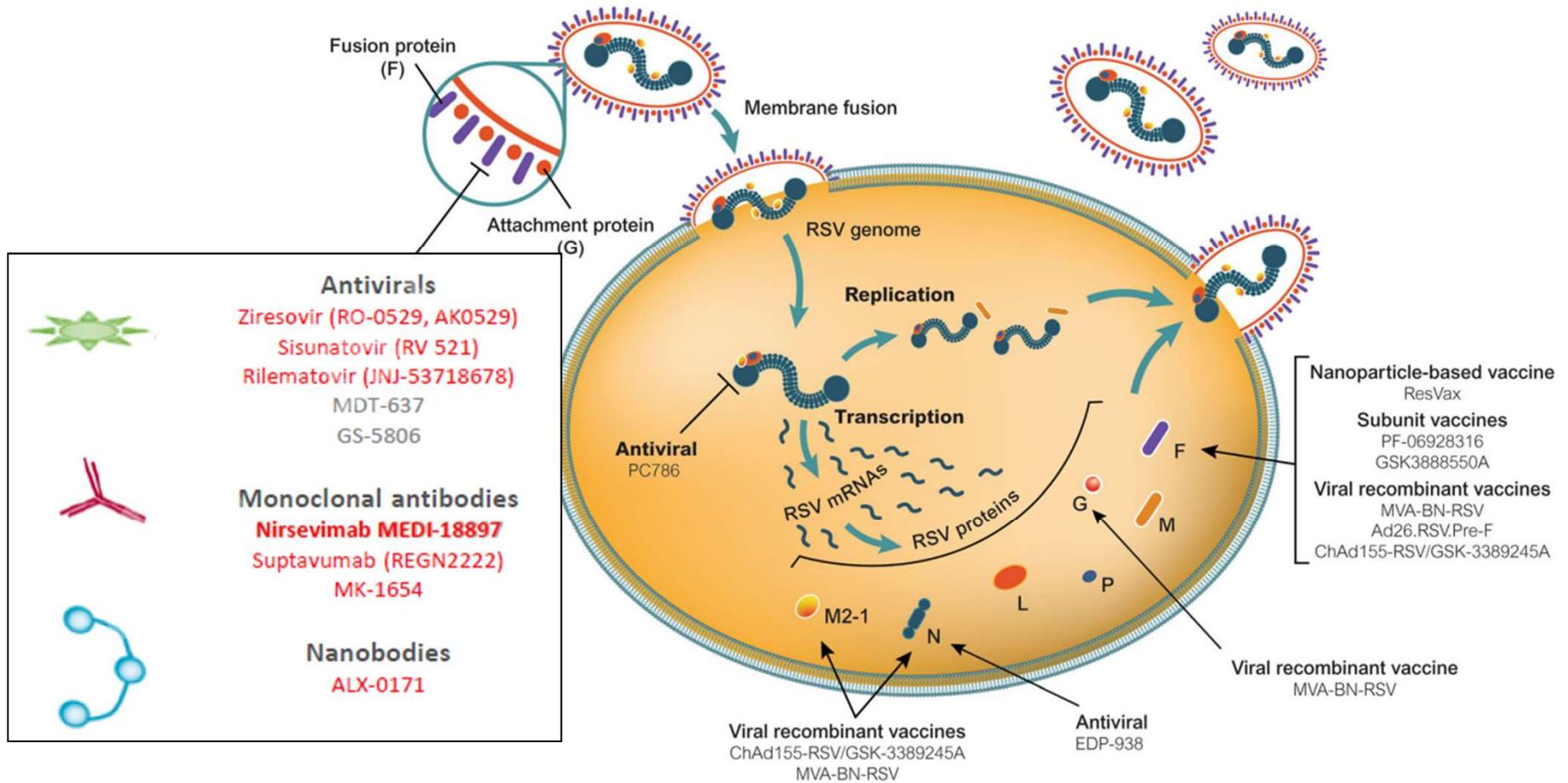
- . **Adulte > 60 ans : Morbi-mortalité associée similaire à Influenza**

Rate of Hospitalizations and Mortality of Respiratory Syncytial Virus Infection Compared to Influenza in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Maggi S et al *Vaccines* . 2022

- . **Sévérité chez Greffes (CSH, poumons)**

Virus Respiratoire Syncytial



Domachowske JB et al Infect Dis The 2021
S Fourati RICAI 2022

Virus Respiratoire Syncytial

Ac monoclonaux anti-VRS chez nouveau-né

Nirvesimab disponible depuis hiver 2023-2024



administrés au nouveau-né avant la sortie de la maternité en phase pré-épidémique ou épidémique (automne –hiver)
Ac ciblant la glycoprotéine F du VRS

Vaccination femme enceinte e 8^e mois de grossesse (32-36 SA)

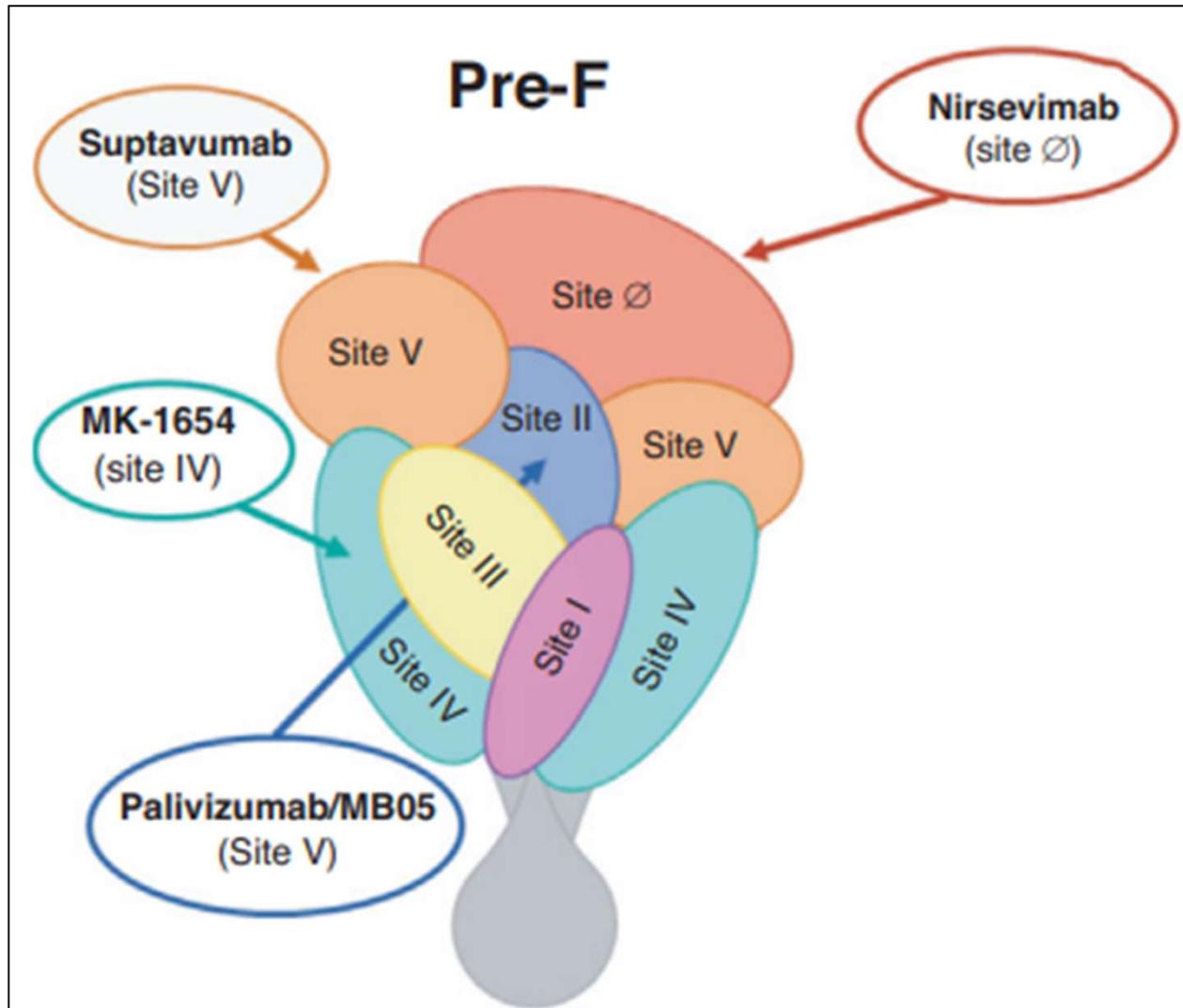
Disponible depuis hiver 2024-2025



Abrysvo

HAS :Vaccination du sujet agé (> 75ans ou > 65 ans à risque)
AREXVY / ABRYSSVO/ mRESVIA

Virus Respiratoire Syncytial : nouveaux Ac monoclonaux



Nanobody : ALX 0171

Anticorps à domaine unique

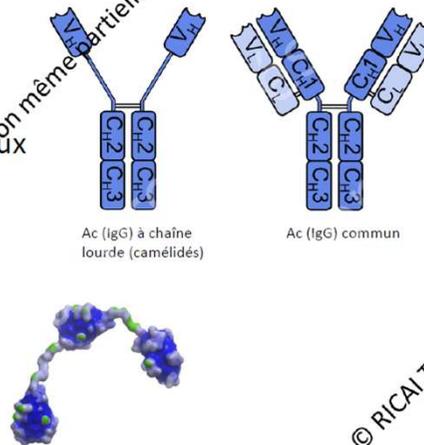
stabilité

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

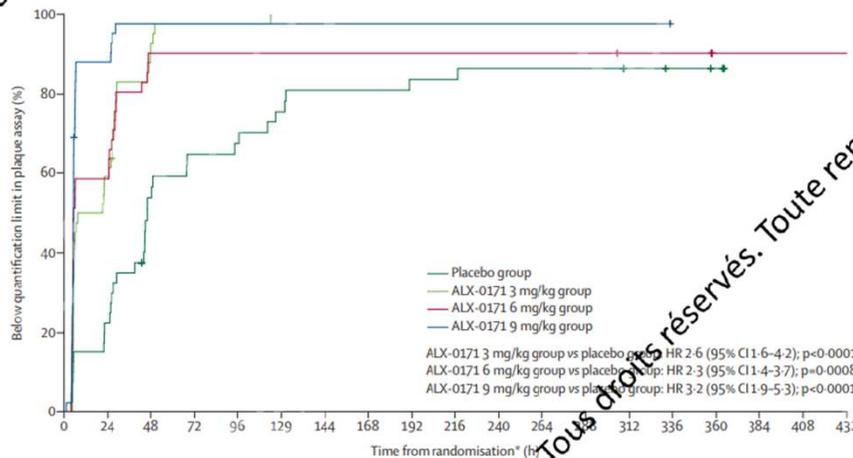
- **ALX-0171 (trivalent)**

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 VRS



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 +++

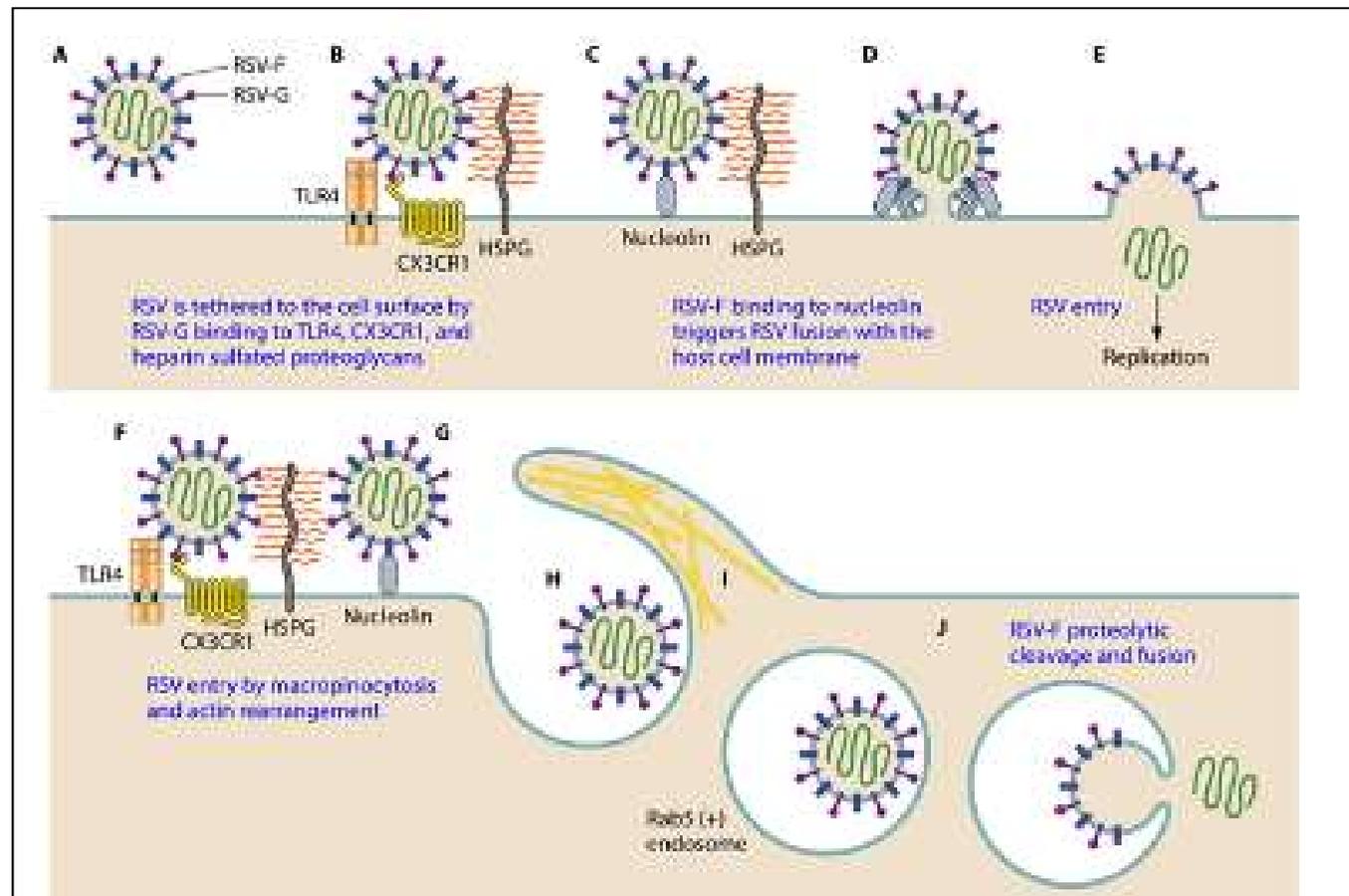
Virus Respiratoire Syncytial : plusieurs cibles antivirales

. Protéine F de fusion :

- . Ziresovir
- . Rilematovir
- . Sisunatovir

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

→ résistance croisée



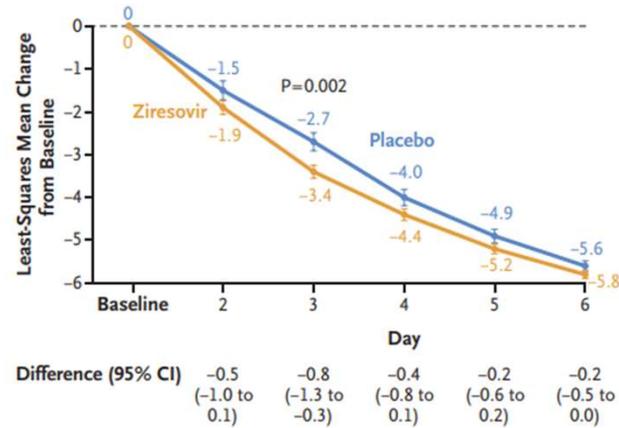
ORIGINAL ARTICLE

Ziresovir in Hospitalized Infants with Respiratory Syncytial Virus Infection

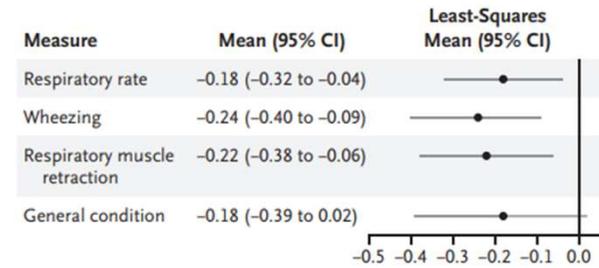
S. Zhao et al 2024

Intention-to-Treat Population: Ziresovir (N=164) Placebo (N=80)

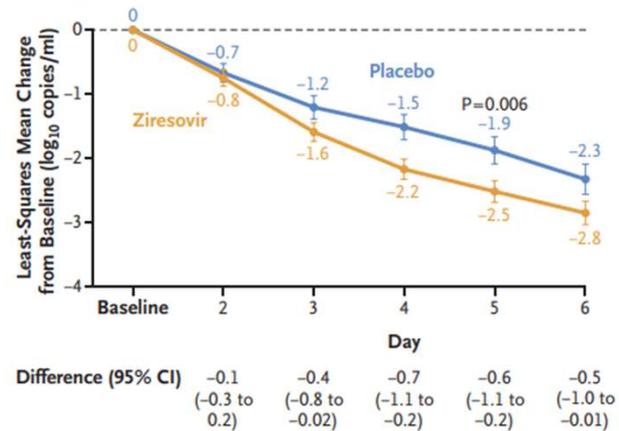
A Change in Bronchiolitis Score



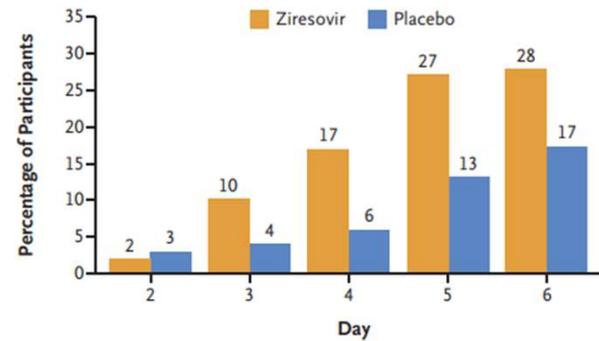
B Between-Group Difference in the Bronchiolitis Score Components at Day 3



C Change in RSV Viral Load



D Viral Load below LLOQ



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 ARN m
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**



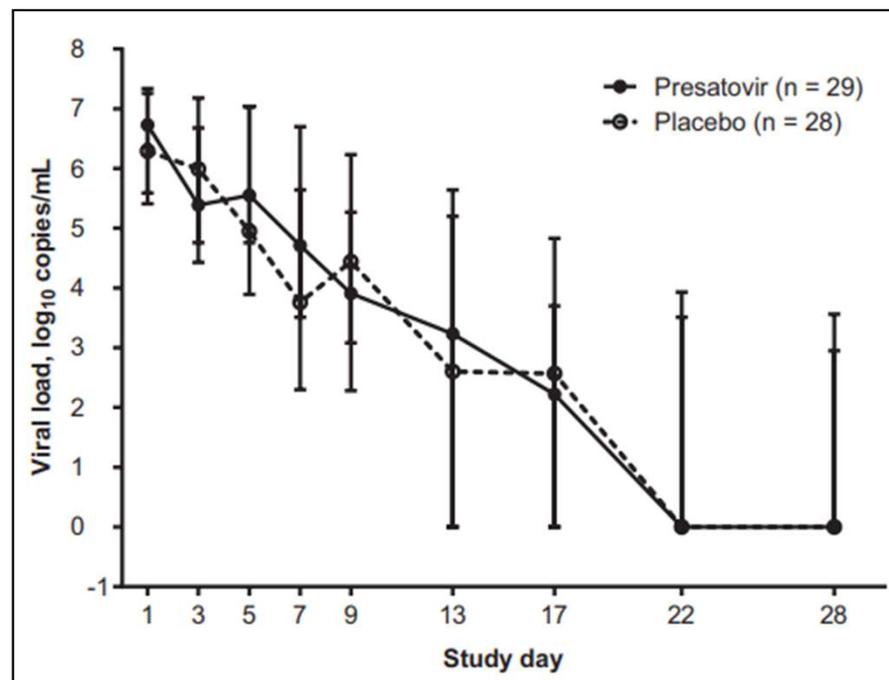
Anti F/ L/ N/ Essais phase II / III:

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

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

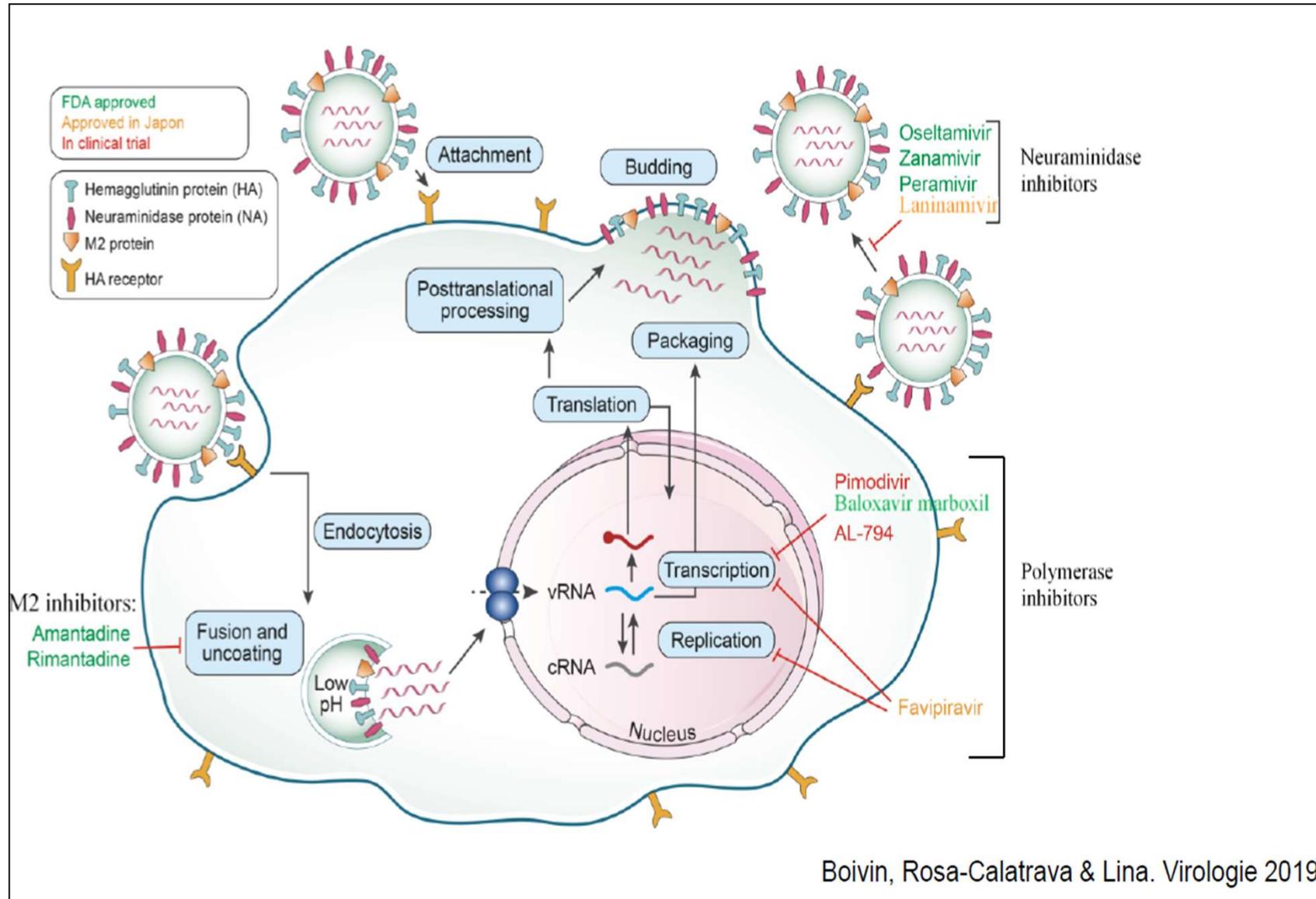
Francisco M. Marty,^{1,2} Roy F. Chemaly,² Kathleen M. Mullane,³ Dong-Gun Lee,⁴ Hans H. Hirsch,⁵ Catherine B. Small,⁶ Anne Bergeron,⁷ Shmuel Shoham,⁸ Per Ljungman,⁹ Alpana Waghmare,^{10,11} Elodie Blanchard,¹² Yae-Jean Kim,¹³ Matt McKeivitt,¹⁴ Danielle P. Porter,¹⁴ Robert Jordan,¹⁴ Ying Guo,¹⁴ Polina 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.

Grippe (Influenza)



Neuraminidase inhibitors: who, when, where?

Nguyen-Van –Tam JS, Clin Microbiol Infect 2015

Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials

Joanna Dobson, Richard J Whitley, Stuart Pocock, Arnold S Monto

Lancet 2015

OSELTAMIVIR CURATIF : SYNTHÈSE

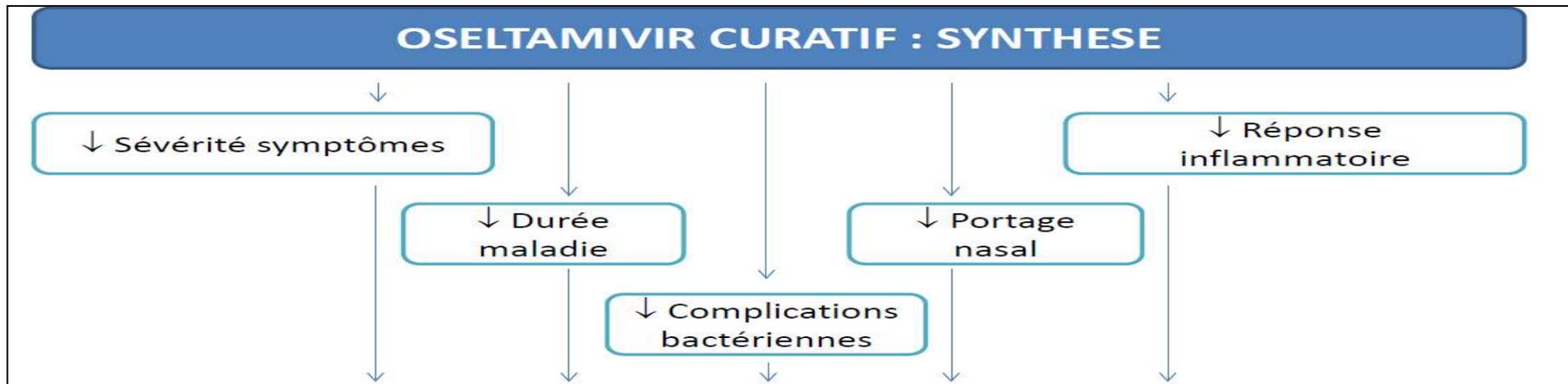
↓ Sévérité symptômes

↓ Durée maladie

↓ Complications bactériennes

↓ Portage nasal

↓ Réponse inflammatoire





- **Traitement antiviral par Oseltamivir (Tamiflu®)**

- Pour les patients avec des **symptômes sévères ou/et à risque accru de complications**,
- En cas d'épidémie sévère, les indications thérapeutiques peuvent être plus larges.

Prescrire le traitement de façon précoce : l'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Pour tout avis, consulter le service des Maladies Infectieuses.

- **Prophylaxie antivirale par Oseltamivir (Tamiflu®)**

Une prophylaxie est à mettre en place en cas d'exposition au virus grippal datant de moins de 48h :

- Pour les patients à risque de complications graves (cf paragraphe 4),
- Pour le voisin de chambre (chambre double) d'un patient porteur de grippe (la posologie et la durée à prescrire dans ce cas particulier sont celles du traitement curatif).

Posologies du traitement et de la prophylaxie antivirale par Oseltamivir (Tamiflu®)			
Gélules de 30, 45 et 75 mg - Suspension buvable 6 mg/mL			
Doses à adapter en cas de clairance de la créatinine < 60 mL/min, d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale			
Age	Poids	TRAITEMENT Doses à administrer x 5 jours	PROPHYLAXIE Doses à administrer x 10 jours
Adultes		75 mg 2x/j	75 mg 1x/j
Enfants > 1 an	10-15 kg	30 mg 2x/j	30 mg 1x/j
	16-23 kg	45 mg 2x/j	45 mg 1x/j
	24-40 kg	60 mg 2x/j	60 mg 1x/j
	> 40 kg	75 mg 2x/j	75 mg 1x/j
Enfants < 1 an Sauf préma.		3 mg/kg 2x/j	Non recommandé hors pandémie grippale

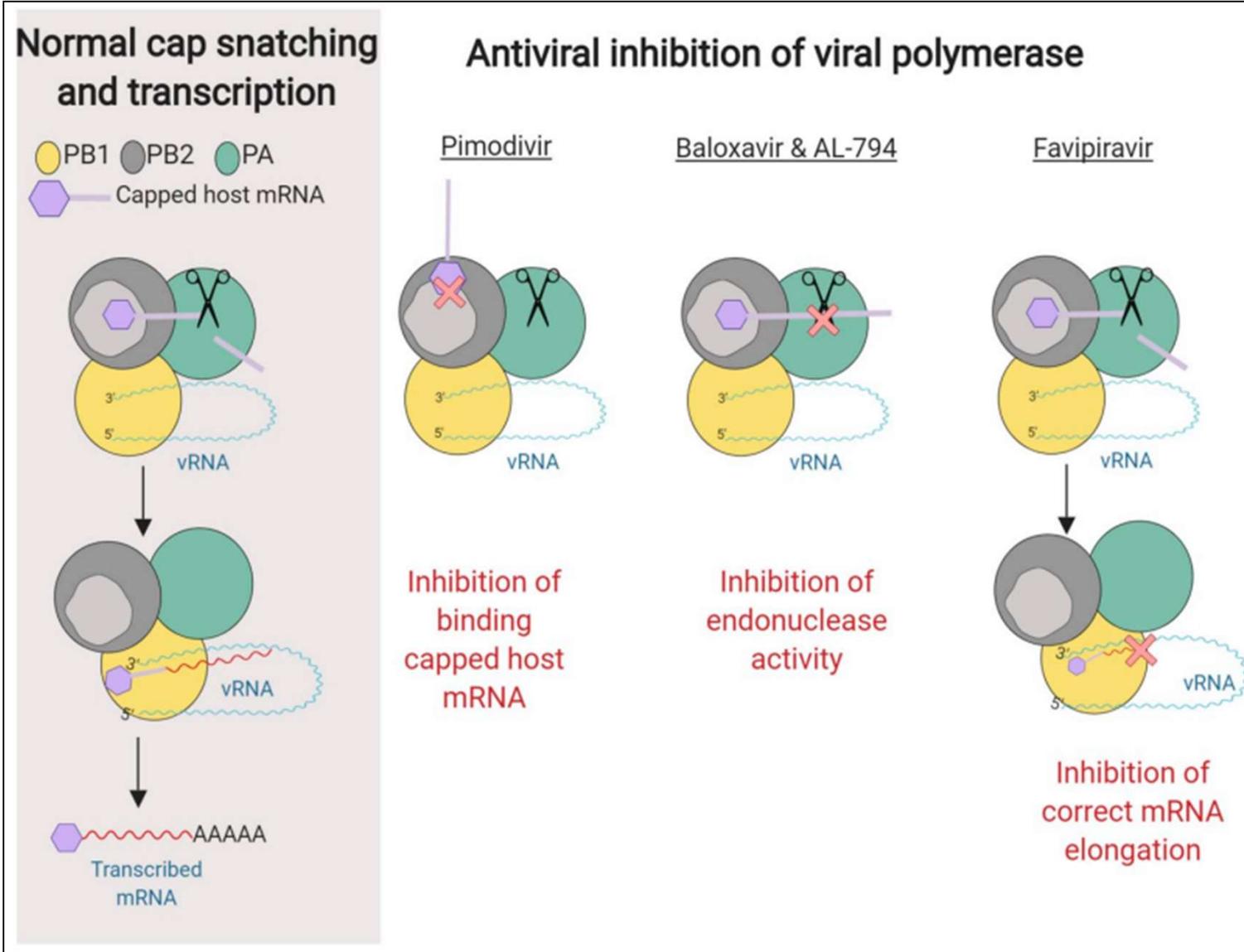
JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients With Influenza A Systematic Review and Meta-Analysis

Ryan Hanula R et al , 2024

oseltamivir not associated with a reduced risk of hospitalization but was associated with increased gastrointestinal adverse events.

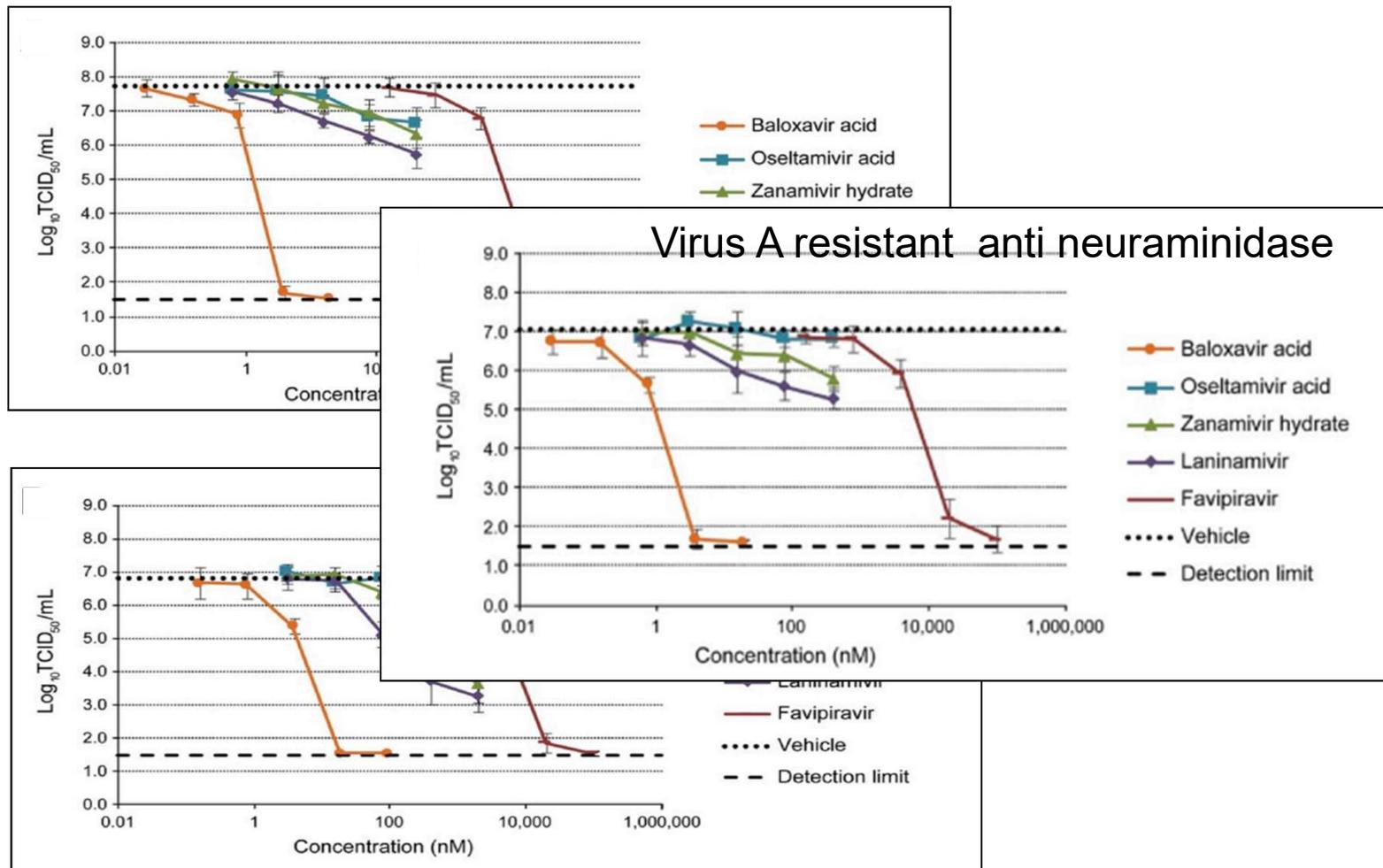
To justify continued use for this purpose, an adequately powered trial in a suitably high-risk population is justified.



In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit

Takeshi Noshi^a, Mitsutaka Kitano^a, Keiichi Taniguchi^{a,b}, Atsuko Yamamoto^a, Shinya Omoto^a, Keiko Baba^a, Takashi Hashimoto^a, Kayo Ishida^a, Yukihiro Kushima^a, Kazunari Hattori^a, Makoto Kawai^a, Ryu Yoshida^a, Masanori Kobayashi^{a,1}, Tomokazu Yoshinaga^a, Akihiko Sato^{a,c}, Masatoshi Okamatsu^b, Yoshihiro Sakoda^b, Hiroshi Kida^c, Takao Shishido^{a,*}, Akira Naito^a

Noshi T et al, *Antivir Res* 2018



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**
- En période epidemique utilisons ces produits en complément de la vaccination**



Review

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

Majewska Int. J. Mol. Sci. **2022**

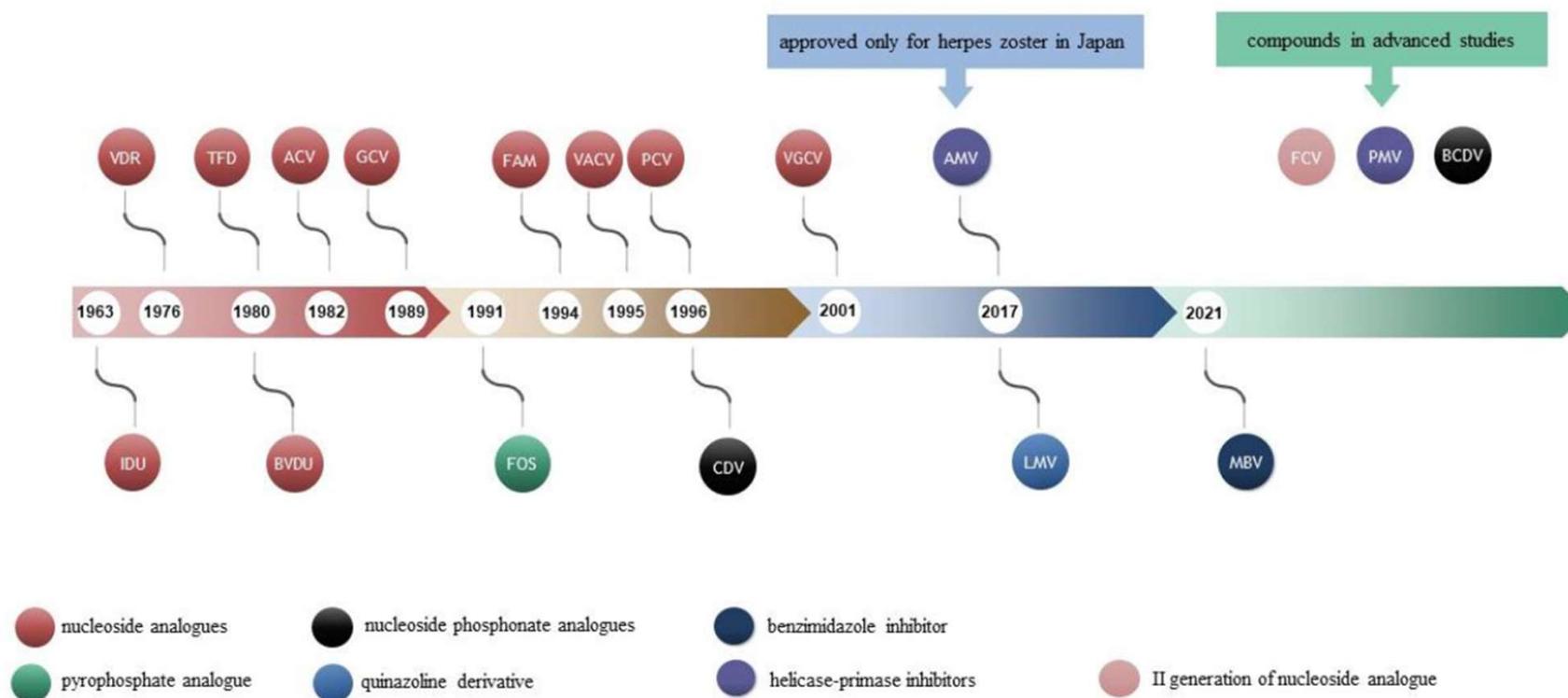


Figure 1. Antiviral drugs approved for use in herpesviruses infections in humans and potentially antiviral compounds.

• 2023

Les tt actuels anti HSV (aciclovir / valaciclovir /famciclovir) ne sont pas toujours suffisamment efficace

Rapid Viral Expansion and Short Drug Half-Life Explain the Incomplete Effectiveness of Current Herpes Simplex Virus 2-Directed Antiviral Agents
Schiffer J T , Antimicrob Agents Chemother 2013

Recalcitrant Pseudotumoral Anogenital Herpes Simplex Virus Type 2 in HIV-Infected Patients:
Sbidian E, Clin infec Dis 2013



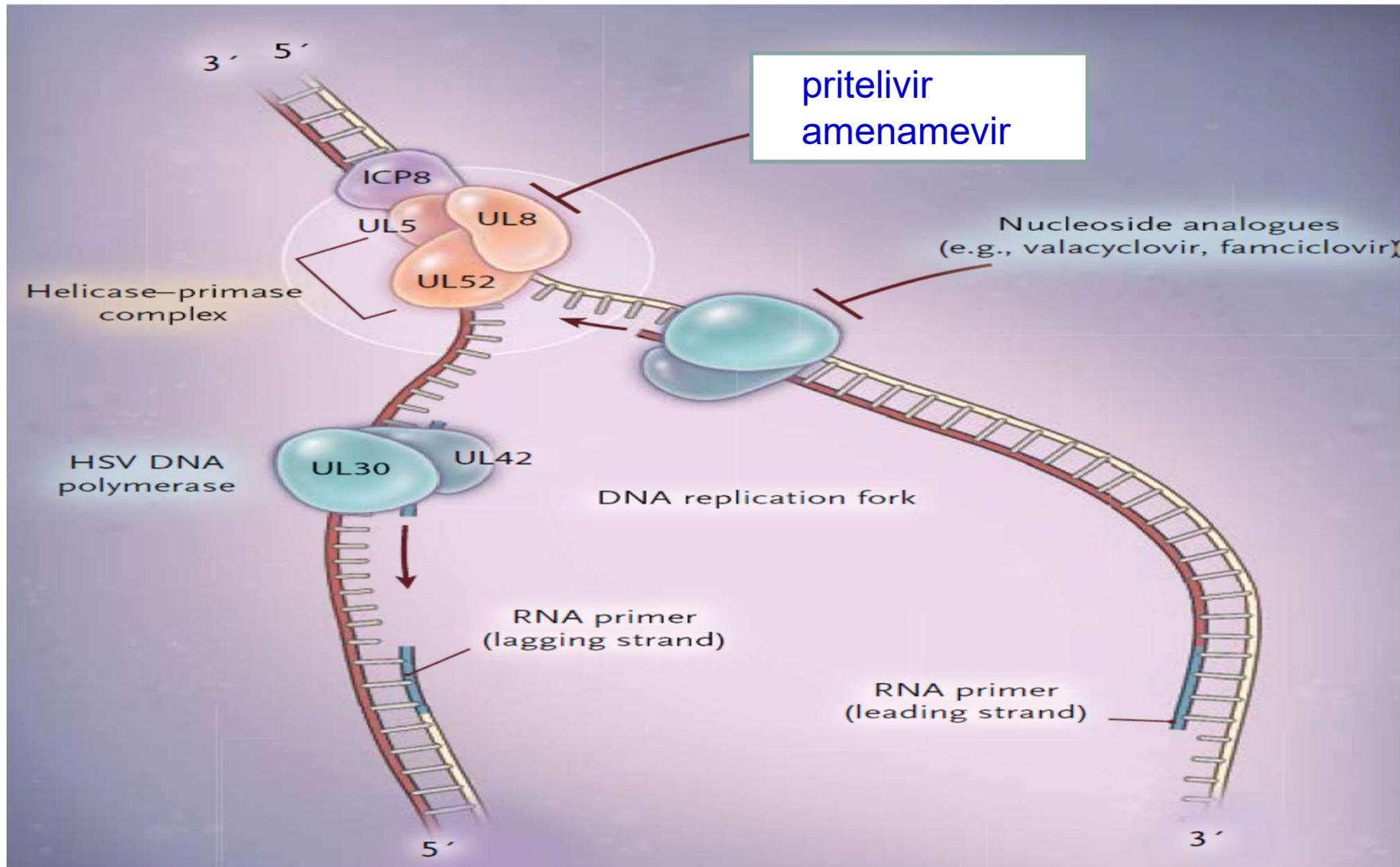
Fatal HSV-2 primary infection most likely acquired by kidney transplantation: A case report

Truffot A et al Int J Antimicrob Agents 2023

Management of Refractory/Resistant Herpes Simplex Virus Infections in Haematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Literature Review

Sallee L et al Rev Med Virol 2024

Helicase primase inhibitors



Wald A, New Engl J Med 2014
Whitley R, New Engl J Med 2014

Effect of Pritelivir Compared With Valacyclovir on Genital HSV-2 Shedding in Patients With Frequent Recurrences

A Randomized Clinical Trial

2016

Anna Wald, MD, MPH; Burkhard Timmler, MD; Amalia Magaret, PhD; Terri Warren, ANP; Stephen Tyring, MD, PhD; Christine Johnston, MD, MPH; Kenneth Fife, MD, PhD; Stacy Selke, MA; Meei-Li Huang, PhD; Hans-Peter Stobernack, PhD; Holger Zimmermann, PhD; Lawrence Corey, MD; Alexander Birkmann, PhD; Helga Ruebsamen-Schaeff, PhD

Characteristic	Pritelivir (n = 75)	Valacyclovir (n = 76)	Relative Risk or Difference in Copy No., Pritelivir vs Valacyclovir (95% CI)	P Value
Virologic End Points				
Genital HSV shedding, No./total (%)				
Overall ^a	173/7276 (2.4)	392/7453 (5.3)	0.42 (0.21 to 0.82)	.01
Clinical End Points, No./Total (%)				
Days with lesions ^d	35/1855 (1.9)	75/1900 (3.9)	0.40 (0.17 to 0.96)	.04

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

Serris A et al J Antimicrob Chemother. 2022

Amenamevir for treating acyclovir-resistant or refractory herpes simplex virus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: Two case reports

Sallée L et al Int J Antimicrob Agents 2024

Efficacy and Safety of Amenamevir, a Helicase-Primase Inhibitor for the Treatment of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus 1 Keratitis

Boucher, R et al cornea 2025

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

« Brivudine and amenamevir > famciclovir and Valacyclovir > acyclovir

les syndromes lymphoprolifératifs post transplantation associés à l'EBV (SLPT)

Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)

- . Incidence:
 - . SLPT 1-11 %
- . Risque SLPT maximum 1ere année
- . 100 % des SLPT précoces EBV+(EBER+)

Transp. d'Organes Solides (OS)

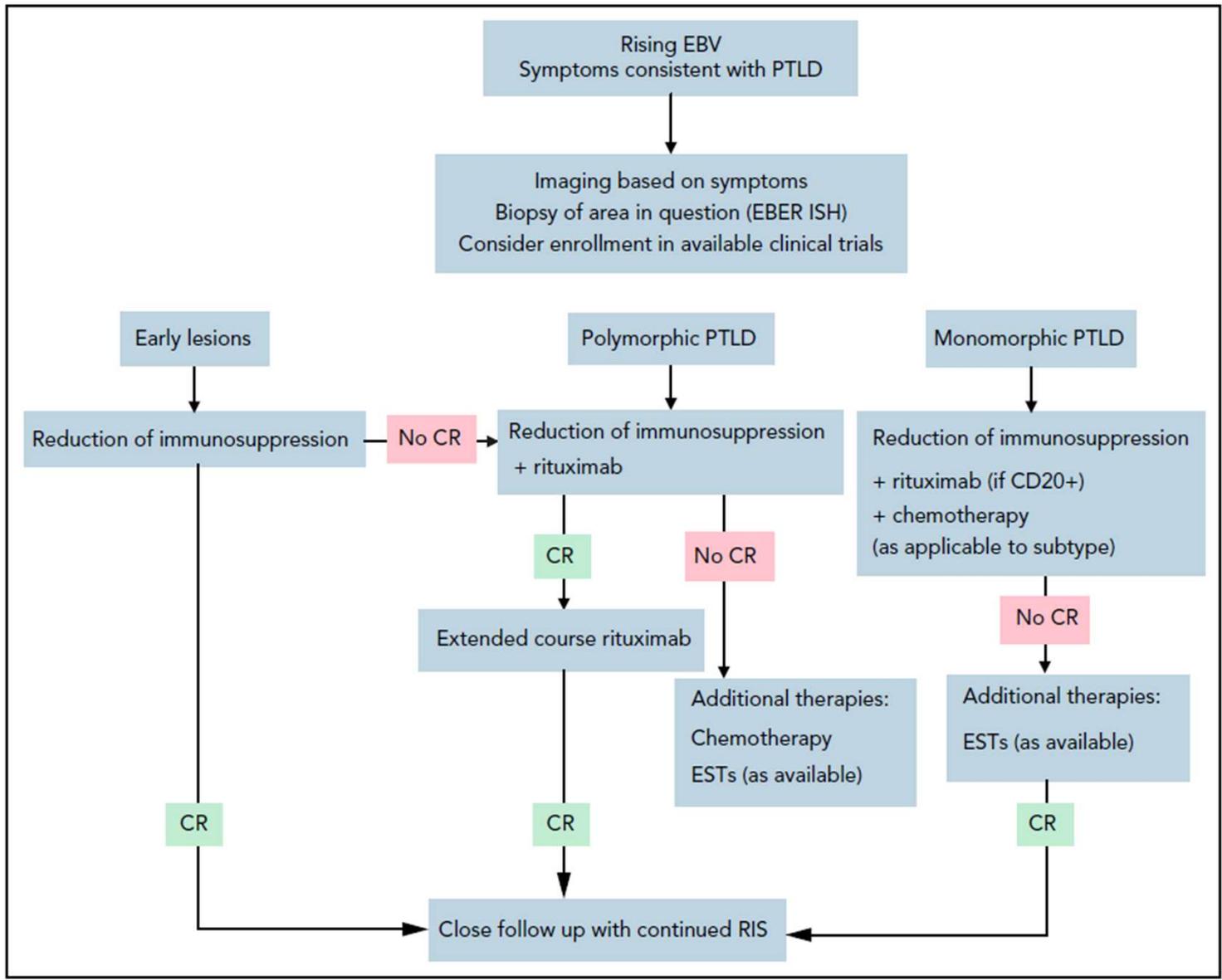
- . Incidence :
 - . SLPT 1-20 %
- . 50 % des SLPT sont EBV + (EBER+)
- SLPT ds la première année > 90%EBV +
- SLPT tardif souvent EBV neg

Mortalité reste élevée (50 %)

- Tt préemptifs (diminution IS / anti CD20 :

reposit sur la surveillance de la charge virale EBV dans le sang chez les patients à risque .
EBV DNA-emia : médiane 30% (→70%)

Lindsay J et al Curr Opin Infect Dis. 2021
Marjanska A et al Expert Opin Biol Therapy 2023
Amengual J et al Blood 2023



EST = EBV Specific T cell

K Toner et al Blood 2022

Rituximab for post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) : therapeutic, preemptive, or prophylactic?

Storek J and Lindsay J, Bone Marrow Transplant 2024

- Therapy without EBV Monitoring :

administration of rituximab after PTLD diagnosis,

- Prompt Therapy :

monitoring EBV DNAemia, searching for PTLD by imaging when the DNAemia has exceeded a pre-specified threshold, and administration of rituximab if the imaging is consistent with PTLD,

- Preemptive Therapy :

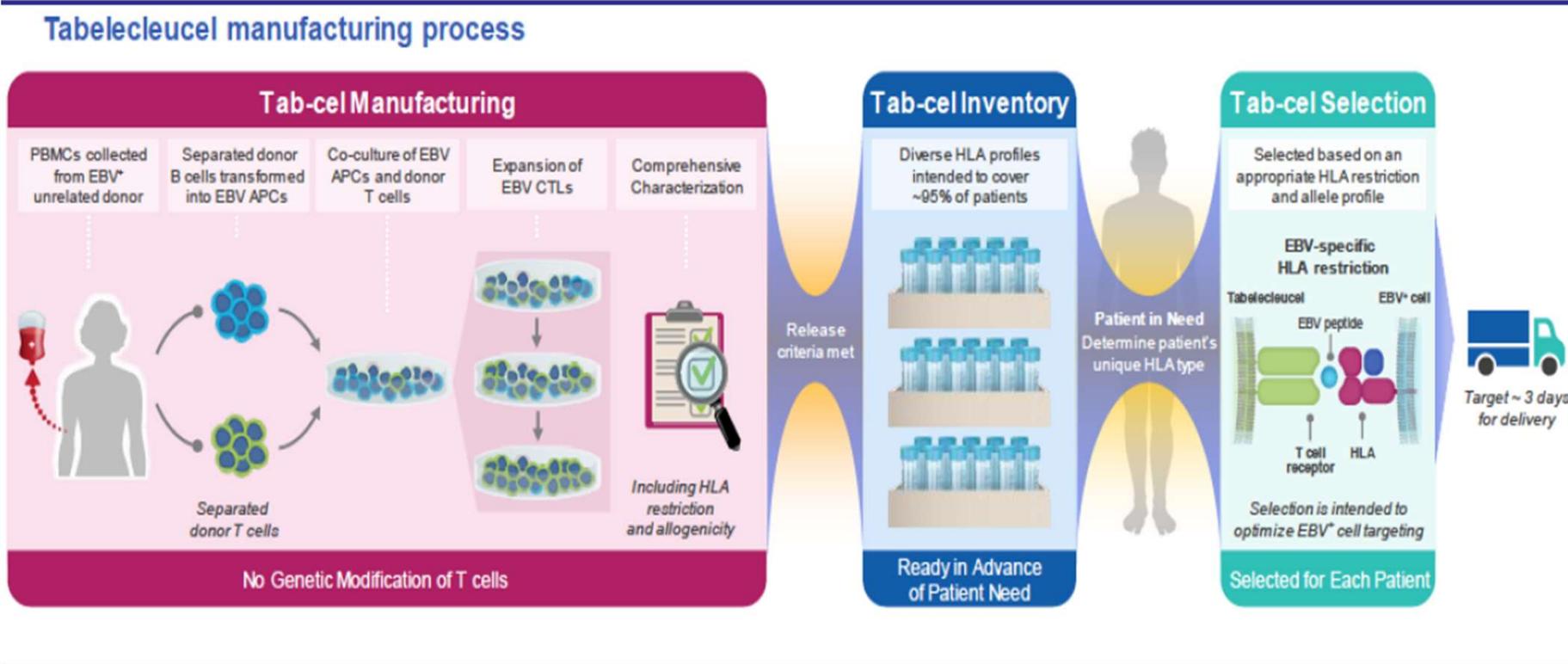
monitoring EBV DNAemia and administration of rituximab when the DNAemia has exceeded a prespecified threshold,

- Prophylaxis

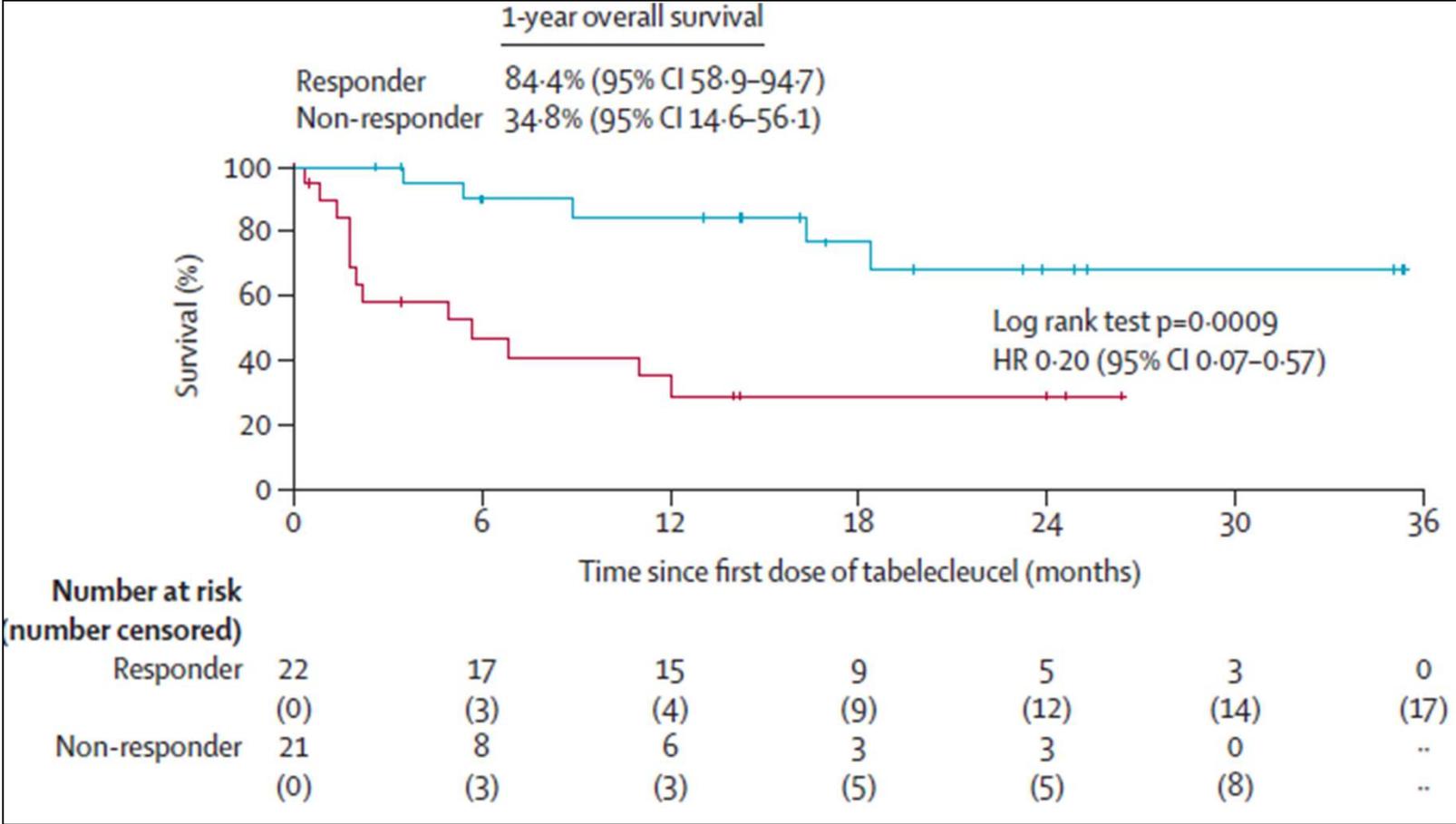
administration of rituximab to all transplant recipients

Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein–Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial

Mahadeo KM et al *Lancet Oncol* 2024



Tabelecleucel provides clinical benefit in patients with relapsed or refractory EBV-positive post-transplant lymphoproliferative disease, for whom there are no other approved therapies

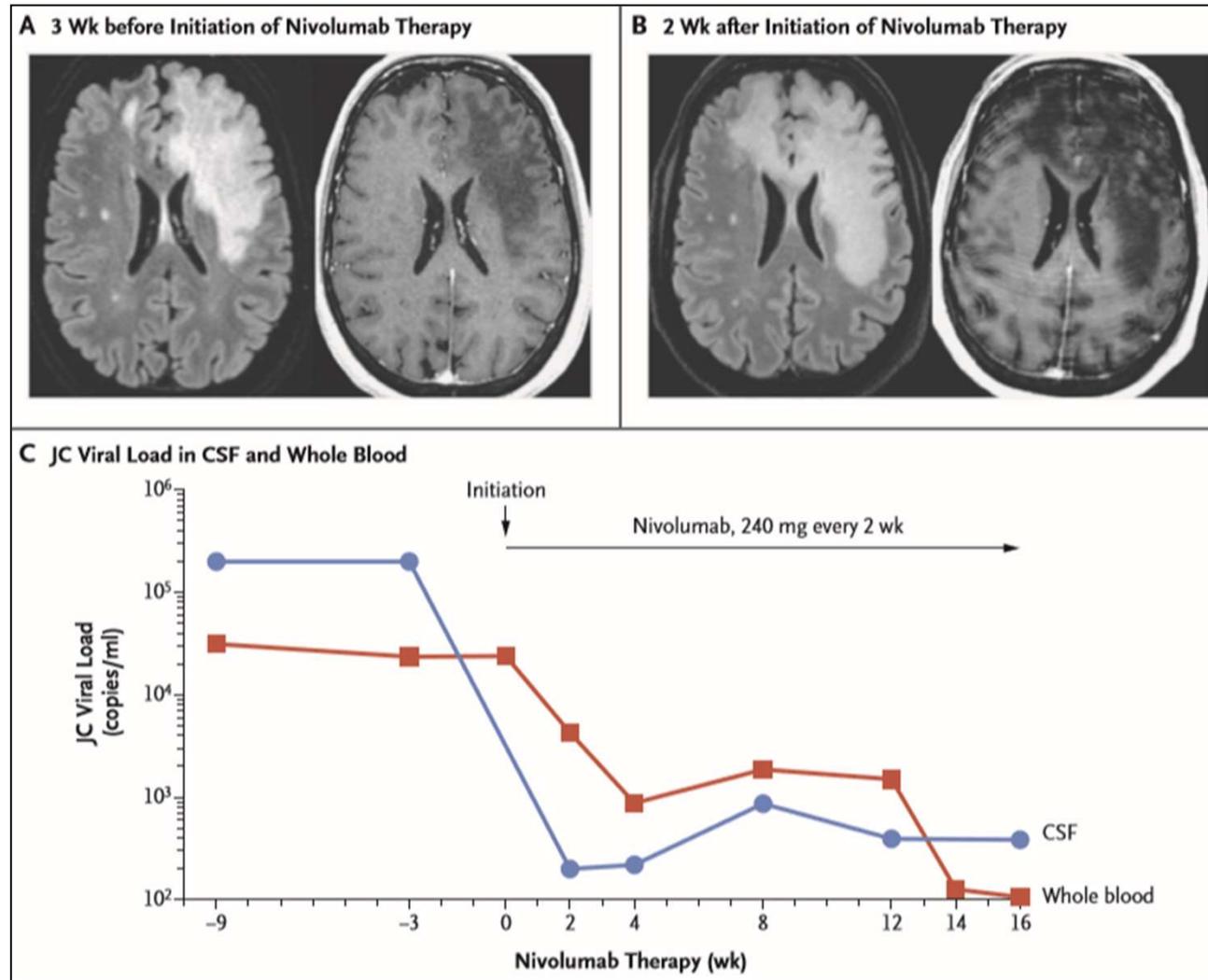


Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

(immune check point inhibitors anti PD1)

Cortese I et al New Eng J Med 2019

5 malades améliorés/8
diminution CV JC
augmentation CD4 et
CD8 anti JC



The Perpetual Challenge of Infectious Diseases

Fauci A. N Eng J Med 2012

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

Anthony S. Fauci, M.D. *N Eng J Med 2022*

Nécessité d'augmenter l'arsenal antiviral :

**Trouver de nouvelles cibles : biologie structurale / Interactome
Repositionnement d'ancienne drogue
immunothérapie (Ac neutralisant / CTL / ...)
(nanotechnology)**

Utilité du tt précoce, des associations d'antiviraux , associations AV+ immunomodula.

Possibilité d'éradication des infections virales persistantes ?