



INFLUENZA CONFERENCE

20-23 OCTOBER 2025 | VALENCIA

INFLUENZA

RSV
DISEASE

COVID-19



10th ESWI Conference

European Scientific Working group on Influenza

*20-23 Octobre 2025
Valence, Espagne*

Marin MOUTEL (CHU de Reims)

Les nouveautés vaccinales grippe et COVID

10th ESWI Conference
European Scientific Working group on Influenza

→ *La plus grande étude randomisée jamais réalisée !*

FLUNITY-HD

Vaccin grippe dose standard (SD) versus haute dose (HD) chez les > 65 ans

Comment montrer une différence pour un **critère de jugement principal (hospitalisation pour pneumonie ou grippe)** pour lequel le nombre de sujet nécessaire estimé était > **300 000 participants** ?



466 000 participants combinant :



+



332 000 participants
Danemark
> 65 ans
Saisons 22-23 / 23-24 / 24-25

134 000 participants
Galice
65-79 ans
Saisons 23-24 / 24-25

Réduction des endpoints en faveur du vaccin HD :



1 hospitalisation évitée tous les 515 vaccins HD versus SD

Cette étude confirme les recommandations HAS 2025, positionnant de manière préférentielle le **vaccin inactivé haute dose (Efluelda)** [et adjuvanté (Fluad) hors du champ de cette étude] chez les > 65 ans.

Grippe et immunosénescence : HD ou adjuvanté ? (haute dose)

Au Danemark en 2024-2025, étude cas-contrôle chez les ≥ 65 ans

Cas défini par PCR+

VE de 50% pour le vaccin haute dose (HD-QIV) et de 48% pour le vaccin adjuvanté (aQIV)

Emborg, Euro Surv 2025

Aux US en 2022-2023, design en test négatif chez ≥ 65 ans

Test+ défini par test+ associé à symptômes respi ou fièvre ou consultation aux urgences ou hospit

Pas de différence significative entre aQIV et HD-QIV, y compris sous-groupe [urgences ou hospit]

Imran, Int J Infect Dis 2025

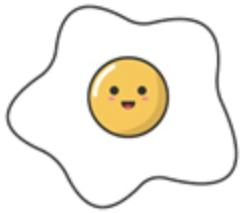
Aux US en 2023-2024, essai randomisé pragmatique aQIV vs HD-QIV chez ≥ 65 ans ($n = 429\,000$)

Pas de différence : de diagnostic de grippe / d'hospitalisation pour grippe / d'hospitalisation pour PAC

Hsiao, OFID 2025



Pas d'argument pour préférer l'un ou l'autre, efficacité équivalente



Grippe : Œufs ou culture cellulaire ?

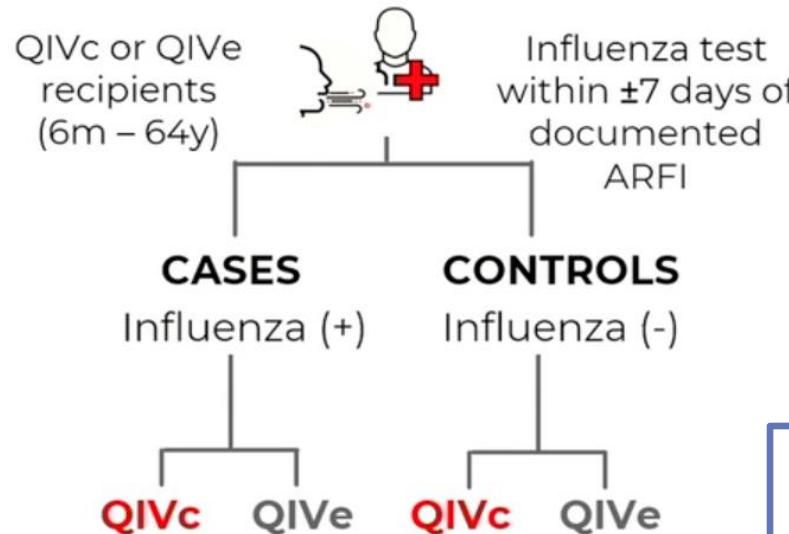


Vaccin grippe classiquement produits à parti d'œufs

Avantages théorique culture cellulaire : moins de mutation des Ag lors de la production, meilleure immunogénicité, production plus rapide et pas d'évitement pour les allergiques

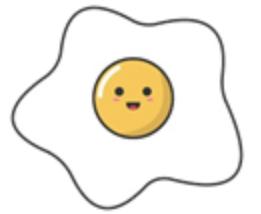
- Etude **rétrospective observationnelle avec design en test négatif aux US en 2023-2024** comparant le vaccin grippe à partir de **cultures cellulaires (QIVc) versus œufs (QIVe)**

- Population = de 6 mois à 64 ans ayant reçu l'un des deux vaccins, cas n=16 000 / contrôle n=90 000



- Après ajustement QIVc > QIVe avec rVE 19,8% (15,7-23,8)
- Données superposables pour la pop adulte et pédiatrique
- rVE en faveur QIVc autour de 17% pour les sous-groupes à haut-risque de grippe

En France, le FLUCELVAX trivalent (Seqirus) est commercialisé pour la saison 25-26, positionné par HAS à niveau équivalent avec les vaccins à parti d'œufs (INFLUVAC et VAXIGRIP) pour les < 65 ans à risque



Grippe : Œufs ou culture cellulaire ? (2)

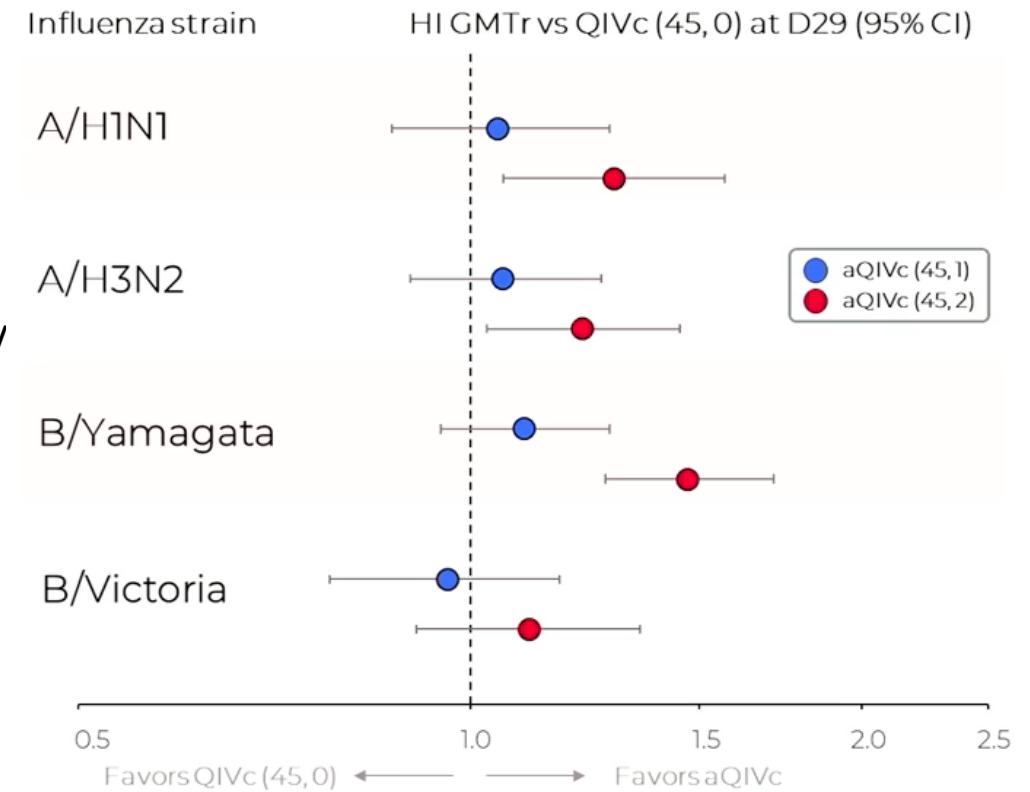
Etude de phase 2b randomisée d'un vaccin grippe à partir de **culture cellulaire adjuanté (aQIVc)**

Adjuvant = mf59 (idem vaccin oeufs adjuanté FLUAD de Seqirus)

1056 participants ≥ 50 ans

Immunogénicité (GMT à partir de test d'inhibition de l'hémagglutinine) à J29 **aQIVc > QIVc (non-adjuvanté)**
statistiquement significative pour 3 souches A H1N1 / A H3N2 / B Yagamata * mais pas B Victoria

Pas de différence de réactogénicité notable



*pour rappel la souche B Yagamata disparaît des vaccins en 2025 car ne circule plus depuis 2020

La vaccination grippe antérieure influence les réponses vaccinales ultérieures : essai randomisé contre placebo

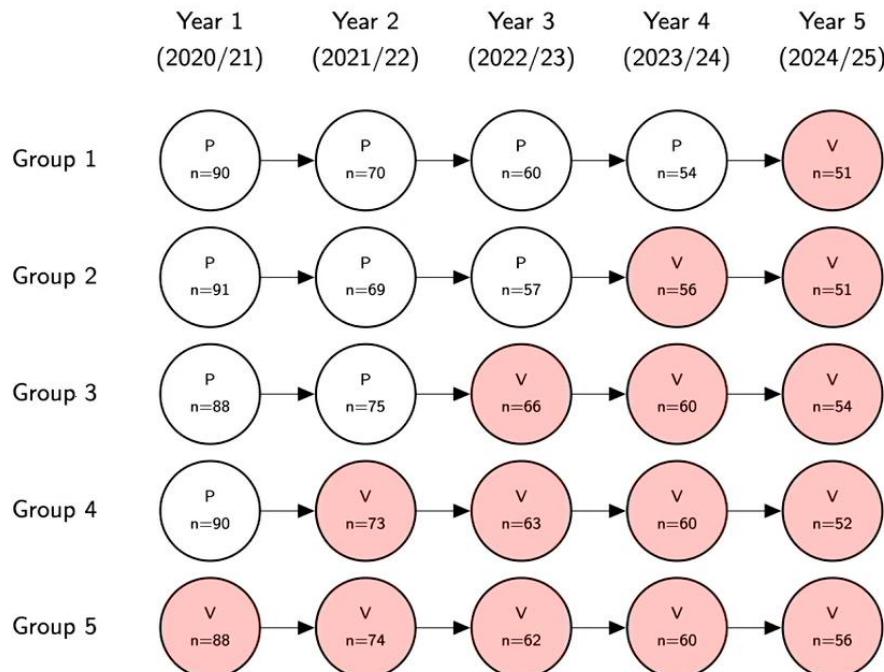
On sait que l'exposition antérieure (vaccin ou infection) joue un rôle important dans l'immunogénicité
→ **effet « plafond » des anticorps** : la réponse sera plus faible voire nulle si on a déjà un titre élevé !

Mis au-delà de cet effet « plafond », des données plaident pour une réponse ↗ en cas de vaccination répétée

A l'inverse, on remarque des titres ↘ lorsqu'une infection a précédé la vaccination

Gouma CID 2019

Auladell Nat. med. 2022



Adultes 18-45 ans à Hong-Kong
Vaccin antigrippal Flublok (recombinant, quadrivalent)
Avantage du COVID : pas de circulation grippe du Year 1 à 3



Au Year 5, titres significativement plus faibles pour les 4 souches à J30 en cas de vaccins répétés, et ce jusqu'à 6 mois post-vaccination pour H3N2 et H1N1.

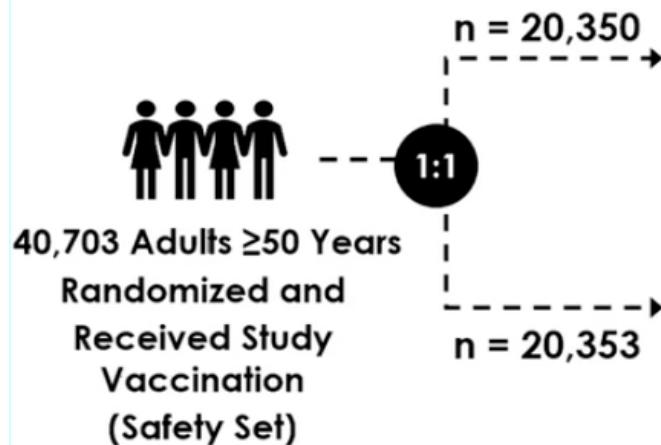
Intérêt d'alterner les vaccins ?

mRNA-1010, vaccin candidat grippe mRNA (Moderna)

👤 Population = adultes \geq 50 ans

👍 Avantages théoriques du mRNA

Protéines Ag + précises et immunogénicité ↗
Pas d'œufs ou de culture cellulaire (complexes)
Temps de production réduit... donc plus
d'adaptabilité aux variants circulants



mRNA-1010 (37.5 µg TIV)

mRNA Seasonal Influenza
Vaccine Candidate

Licensed SD Influenza Vaccine
(45 µg TIV or 60 µg QIV)

Licensed Inactivated SD
Seasonal Influenza Vaccine
(dose standard)

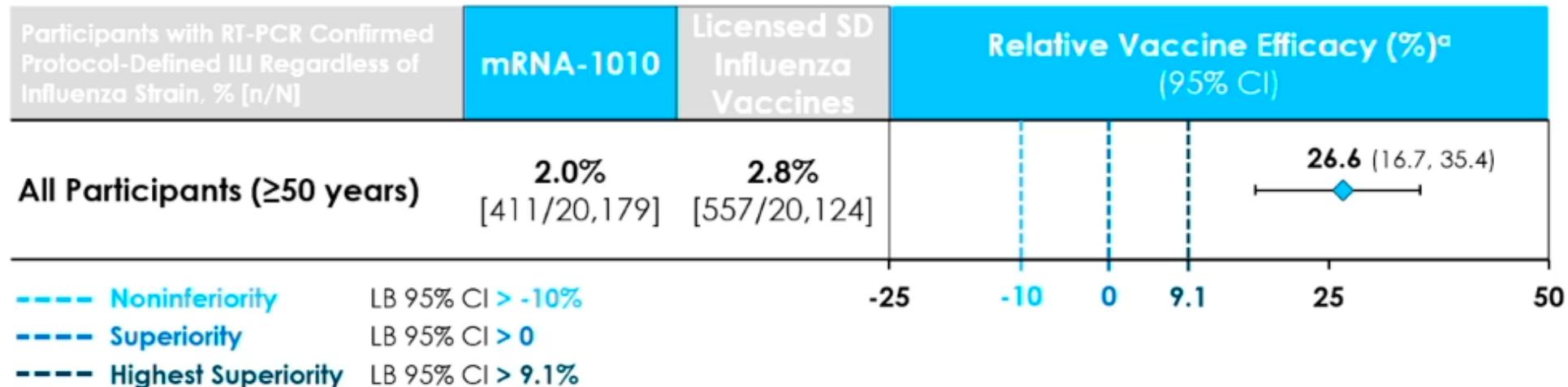
Stratified Randomization:

- Age groups - 50-64 years, \geq 65 years^a
- Influenza vaccine status in previous influenza season (received/not received)

- Follow up through 6 months (Day 181) or end of influenza season, whichever occurred later
- 11 countries and 301 global sites



mRNA-1010, vaccin candidat grippe mRNA (Moderna)

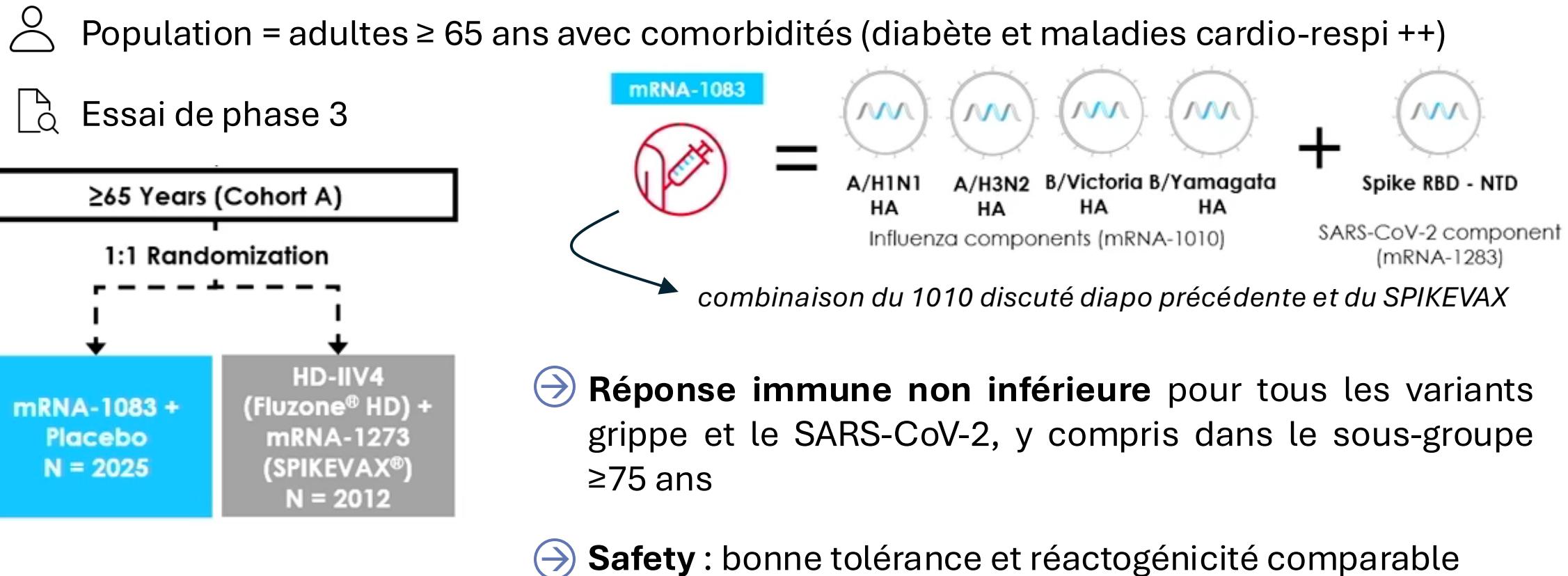


- rVE en faveur mRNA-1010 de 26,6% pour le CJP = grippe confirmée par PCR
- rVE superposable pour les 3 souches AH1N1, AH3N2 et B Victoria
- rVE se maintient autour de 25% y compris chez les > 75 ans
- rVE de 47,9% (12,8-68,9) pour critère composite hospitalisation ou urgences
- Safety : plus de réactions locales mais sans gravité (grade 1 ou 2)

Rituparna DAS (Moderna), Late Breakers SCS15PLE

Quid du positionnement des vaccins mRNA grippe versus haute dose et adjuvanté ?

mRNA-1083, vaccin SARS-CoV-2 + grippe (Moderna)



Lusine KOSTANYAN (Moderna), SCS09

L'arrivée d'un vaccin combiné pourrait améliorer l'acceptabilité, mais pose à nouveau la question du positionnement du vaccin grippe mRNA, car ici pas critère de jugement clinique bien que comparé au HD

Vers plus de vaccins combinés ?



Meilleure adhésion des patients
Réduction des coûts
Logistique simplifiée



Interférences antigéniques
Production plus complexe
Monitorage des effets indésirables compliqué

TACTIC study : bonne safety mais immunogénérité légèrement moindre pour SARS-CoV-2 lorsque co-administration du vaccin antigrippal

[10.1016/j.lanepe.2023.100628](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100628)

En cours de développement



Phase 3

mRNA-1083 (Moderna) grippe + COVID
mRNA-1020/1030 (Pfizer)

Phase 1

mRNA-1045 (Moderna) grippe + VRS
mRNA-1230 (Moderna) grippe + VRS + COVID

A noter que d'autres vaccins combinés non-ARN sont en cours de développement (Sanofi notamment)

Vaccin COVID-19 *Self-amplifying RNA* ARCT-154 (Seqirus)



Self-amplifying RNA associé à

+ d'expression ARN qu'un vaccin ARNm classique car **associé à une réplique** utilisant la machinerie cellulaire pour produire l'ARNm
réponse immune prolongée (= potentiellement moins de rappel)
dose ↗ de mRNA dans le vaccin facilitant les combinaisons

Phase 3b ARCT-154 vs placebo avec switch-over à J92 (n=16 000)
Phase 3c ARTC-154 vs ChAdOx1(adénovirus, AstraZeneca) (n=2400)

réalisé au **Vietnam en 2021**
schéma 2 doses J0 J28
(pop majoritairement naïve du SARS-CoV-2 à cette période)

- **Contre placebo** : VE de 56,6% pour tout COVID, et VE de 95,3% pour COVID grave
- **Contre ChAdOx1** : pas de donnée d'efficacité / d'immunogénicité
- **Safety** : plus de réaction locale avec l'ARTC-154 vs ChAdOx1, profil comparable pour les réactions systémiques

VAN BOXMEER (Seqirus), SCS09

- A noter réactionnée gicité ↗ lors de la 1^{ère} dose comparé à la 2^e, à l'inverse des mRNA classiques
- On attend une étude comparant saRNA et mRNA pour la suite !

Et en dehors du COVID et de la grippe ?

10th ESWI Conference

European Scientific Working group on Influenza

Les dernières données en faveur du vaccin VRS : DAN-RSV

Fardeau du VRS dans les pays industrialisés : 5,2 millions de cas/an, 470 000 hospitalisations/an et 33 000 décès/an

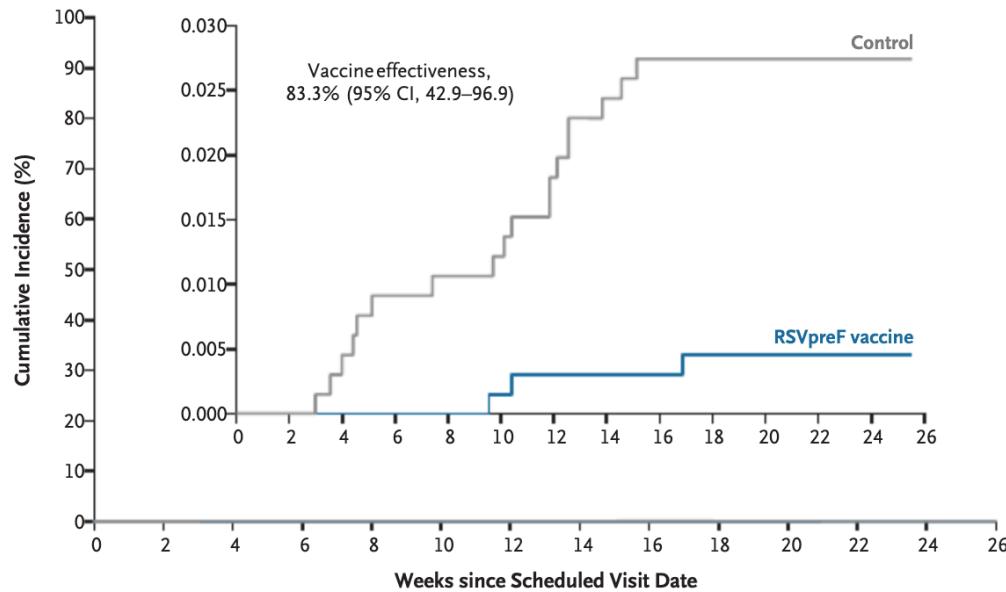


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Publié en Septembre 2025
10.1056/NEJMoa2509810

💉 Vaccin bivalent basé sur protéine F (ABRYSVO, Pfizer)

- 🔍 Etude pragmatique randomisée en ouvert, contre placebo (1:1)
CJP = hospitalisation pour symptômes respiratoires avec PCR VRS+
- 👤 131 379 participants ≥ 60 ans, en 2024-25 au Danemark



- ➡ VE de 83,3% (42,9-96,9) pour le CJP
- ➡ Réactogénicité et safety comparable au groupe placebo
- ➡ Semble indiquer une ↘ du risque de complication cardio-respiratoire toute cause

Malgré des recommandations de la HAS pour les ≥ 75 ans, le remboursement du vaccin pour cette pop se fait attendre

No. at Risk

Control	65,634	65,624	65,611	65,598	65,579	65,568	65,558	65,541	65,518	60,626	51,431	37,329	4800	0
RSVpreF vaccine	65,642	65,633	65,625	65,613	65,607	65,590	65,573	65,548	65,528	60,548	51,392	37,169	4678	0

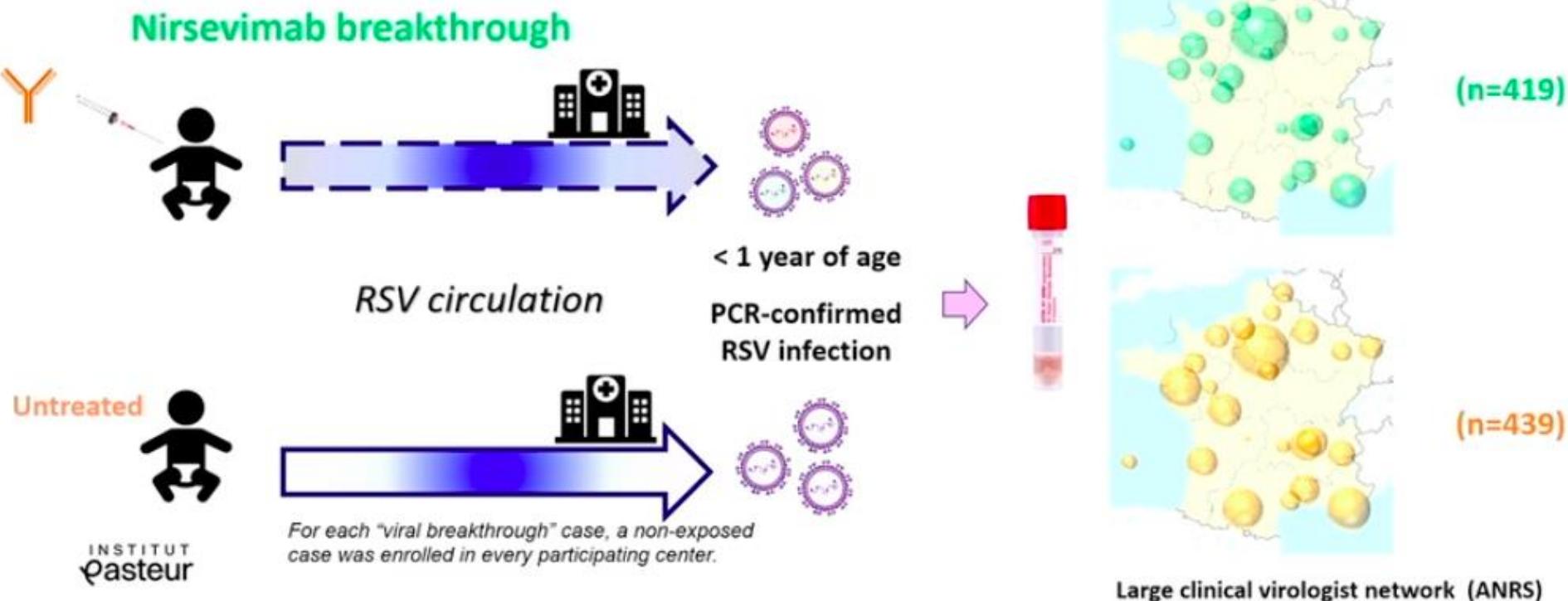
M.C. HOBJERG-LASSEN (Gevtofte hospital, Danemark), SAT03

Echappement du VRS au Nirsevimab (BEYFORTUS)



VRS = faible barrière génétique (1 mutation suffit à le rendre R au Nirsevimab)

Multicentric observational study in the clinical virologist network of ANRS (national health research agency)
season 2024-2025 étude POLYRES-2



Echappement du VRS au Nirsevimab (BEYFORTUS)

Entre 2015 et 2021 (ère pré-nirsevimab) < 1% de résistance décrite

POLYRES-2 (2024-2025) :

- **Résistance du VRS-A rare** après traitement Nirsevimab : **1,1% (n =2/195)**
- **Résistance du VRS-B plus fréquente** après traitement Nirsevimab : **12,5% (n=23/184)**
Avec une forte diversité génétique des résistances, dont de nouvelles mutations décrites
- En revanche **aucun variant résistant chez les enfants naïfs de Nirsevimab**
(n=0/181 pour le VRS-A et n=0/234 pour le VRS-B)
→ la stratégie de prévention chez le nouveau-né est donc confortée
- Importance de poursuivre cette surveillance (VRS-B +++ afin de mieux connaître les mutations associées et ne pas méconnaître l'émergence de résistance)

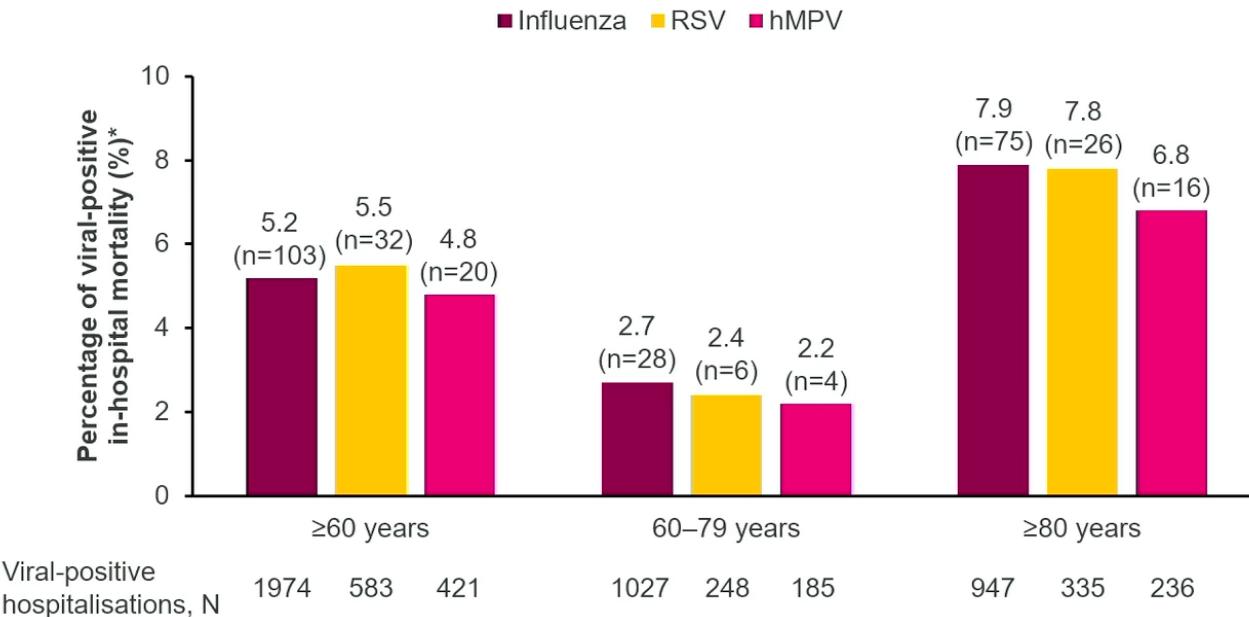
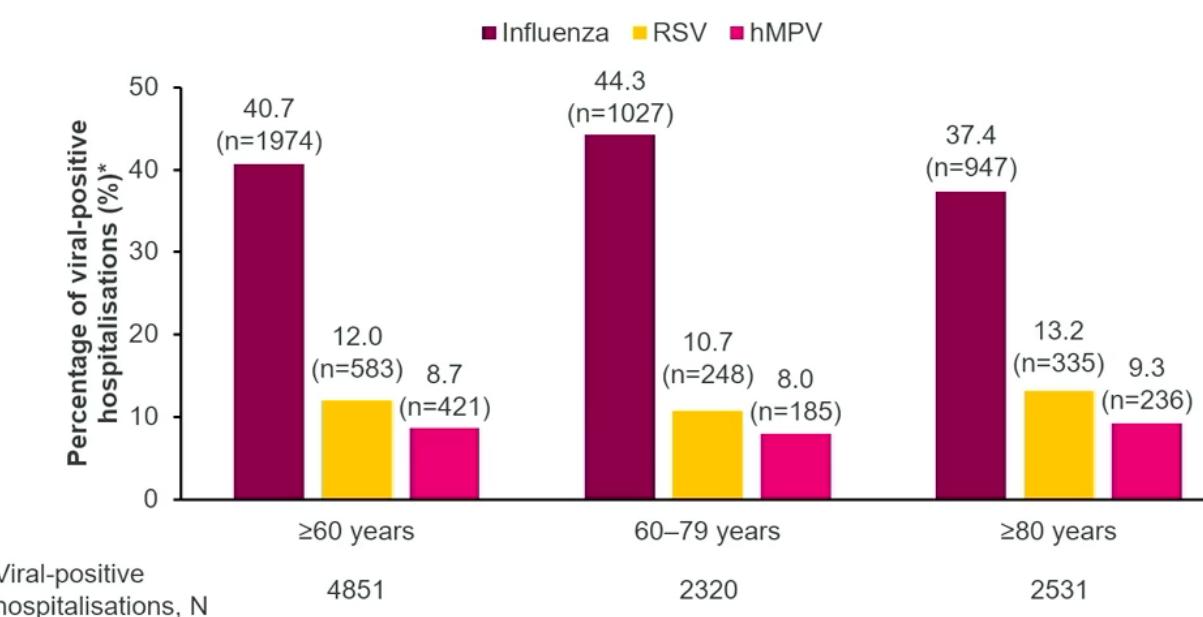
Le fardeau des infections à hMPV (human metapneumonia virus)



Etude VALSARI dans la région de Valence, 10 hôpitaux de 2014 à 2020 et de 2022 à 2023



14 593 patients ≥ 60 ans hospitalisés pour syndrome grippal ou infection respiratoire aiguë
Avec diagnostic de grippe ou VRS ou hMPV confirmé par PCR



→ Un fardeau proche de celui du VRS, mais néanmoins plus faible que la grippe, et pour lequel aucun vaccin ou traitement n'existe à ce jour

Des stratégies innovantes et originales

10th ESWI Conference

European Scientific Working group on Influenza

IgA anti-grippe A à partir de lait maternel

Immunisation passive par IV : problématique de la voie IV, et biodisponibilité muqueuse respiratoire faible
→ avantage théorique pour des IgA inhalés / en spray

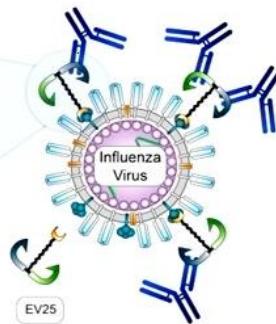
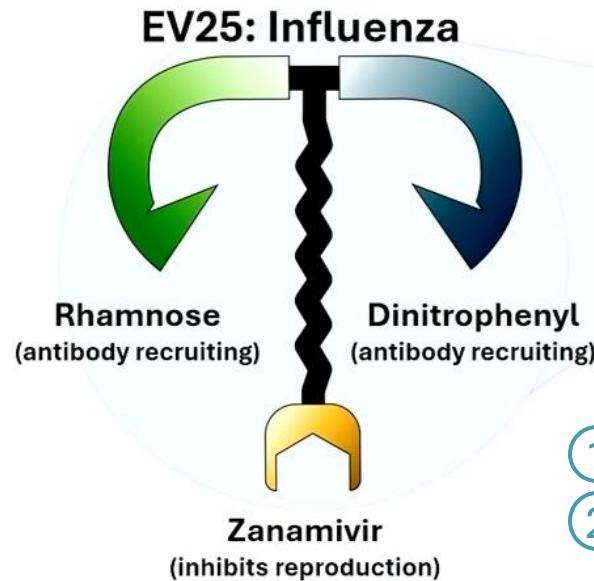
Problème : comment récupérer des IgA ? LBA trop invasif et salive présentant des concentrations trop faibles

120 participants (femmes allaitantes), en 2022, avec collecte du lait maternel poolé

- ➔ Présence d'IgA neutralisants VRS, adénovirus humain et grippa A (H1N1 et H3N2)
- ➔ Modèle murin (souris immunocompétentes) avec IgA délivré à la muqueuse respiratoire puis infection grippe A : moins de morbidité chez les souris ayant reçu IgA (évalué par les courbes de poids)
- ➔ Résultats encore plus marqués avec un modèle murin mimant DICV

En conclusion, une approche super intéressante sous réserve de la faisabilité à grande échelle et qui pourrait notamment avoir un intérêt chez les patients immunodéprimés

Antigène conjugué EV25

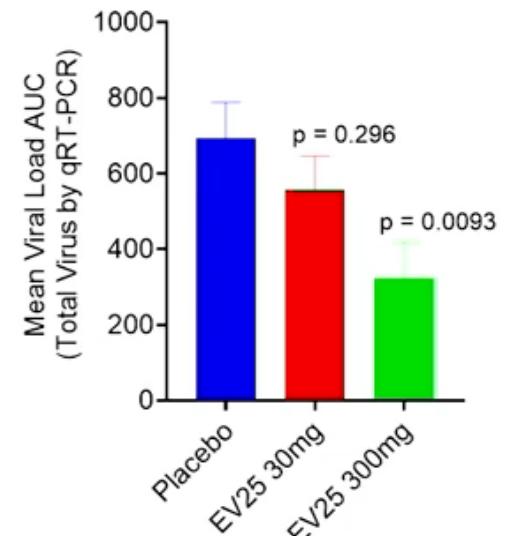


Un antiviral antigrippal le Zanamivir (Relenza) associé à deux molécules recrutrices d'anticorps.

→ Phase 2a challenge study

- ① Participants sains avec injection d'une dose intra-nasale de grippe A H3N2
- ② Injection d'un **placebo** ($n=14$) OU **30 mg EV25 intranasal** ($n=16$) OU **300 mg EV25 intranasal** ($n=14$)

- ➔ Diminution significative de l'AUC de la charge virale intra-nasale par qRT-PCR
- ➔ Diminution significative des symptômes généraux et respiratoires (à 300 mg)
- ➔ Safety : événements indésirables superposables au placebo, 0 évènement grave, pas de mutation de résistance détectée
- ➔ Meilleur que le Zanamivir seul ? Résistance au Zanamivir si utilisation large ?



Candidat-vaccin antigrippal universel par voie respiratoire : une approche ciblant les cellules dendritiques

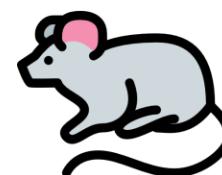
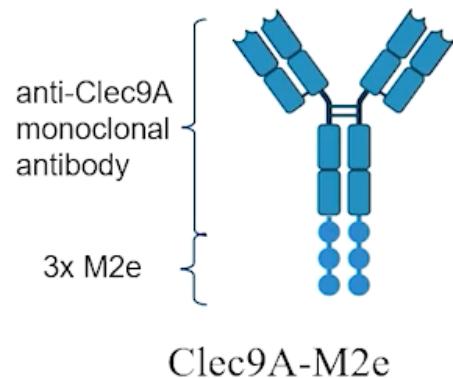
Limites des vaccins actuels : matching avec la saison

→ **ectodomaine de la protéine M2 (M2e) très conservé** pour la grippe A (à la ≠ hémagglutinine et neuraminidase)
Mais faible expression par le virus le rendant peu immunogène

Conventional DC
Type 1 (cDC1)



Les cellules dendritiques cDC1 expriment Clec9A : récepteur lectine de type C qui permet la capture d'antigène et la présentation croisée (« chef d'orchestre » de la réponse immunitaire avec TCD4, TCD8 et LB)



→ anticorps anti-Clec9A associé à 3 protéines M2e **afin de booster cette réponse immunitaire : administration par voie respiratoire à un modèle murin**

- ➔ Ac anti-M2e sérique et LBA significativement ↗ jusque M6
Activité ADCC significativement ↗ jusque M3
- ➔ **Survie de 100%** après injection dose létale jusqu'à M6 post administration, partielle à M9

Comment promouvoir la vaccination ?

10th ESWI Conference
European Scientific Working group on Influenza

Bénéfices de la vaccination des virus respiratoires

Un état des lieux essentiel sur les bénéfices des vaccins grippe/VRS/COVID **vis-à-vis des maladies non infectieuses associées** à ces infections respiratoires par le Pr Maggi

Il est important **d'informer les patients sur ces bénéfices** peu connus

- ↳ des évènements cardio-vasculaires (IDM, AVC)
- ↳ perte fœtale chez les femmes enceintes
- ↳ du risque d'hospitalisation et de la mortalité toute cause

Pour les décideurs : €€€€ économisés lorsque la couverture vaccinale ↗

Stefania MAGGI (Neuroscience Institute Padova, Italie), SAT10

Comment améliorer la couverture vaccinale ?

A tous les niveaux → nous avons besoin de fixer des **objectifs cibles** de couverture vaccinale

Règle des 5A : Access / Affordable / Awareness / Acceptance / Activation

Les soignants sont les proxys essentiels pour promouvoir et mettre en place ces 5A

Michael MOORE (ancien ministre de la Santé en Australie, pas le réalisateur), SAT10

Et pour finir, cette question adressée à l'assemblée au cours d'une session sur l'adhésion vaccinale :

Et vous, qu'allez vous faire demain pour améliorer la couverture vaccinale à votre niveau ?