



# INFLUENZA CONFERENCE

20-23 OCTOBER 2025 | VALENCIA

INFLUENZA

RSV  
DISEASE

COVID-19

# 10<sup>th</sup> ESWI Conference

## European Scientific Working group on Influenza

*20-23 Octobre 2025*  
*Valence, Espagne*

Marin MOUTEL (CHU de Reims)



[www.eswiconference.org](http://www.eswiconference.org)  
#ESWI2025

# **Les nouveautés vaccinales grippe et COVID**

**10<sup>th</sup> 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

# FLUNITY-HD

Publié dans le Lancet le 17/10/2025

THE LANCET

ARTICLES · Online first, October 17, 2025

Effectiveness of high-dose influenza vaccine against hospitalisations in older adults (FLUNITY-HD): an individual-level pooled analysis

Niklas Dyrby Johansen, MD <sup>a,c</sup> · Daniel Modin, MD <sup>a,c</sup> · Jacobo Pardo-Seco, PhD <sup>e,f,g,h</sup> ·

Carmen Rodríguez-Tenreiro-Sánchez, PhD <sup>e,f,g,i</sup> · Matthew M Loiacono, PhD <sup>j,l</sup> · Rebecca C Harris, PhD <sup>m</sup> · et al. [Show more](#)

## 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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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*

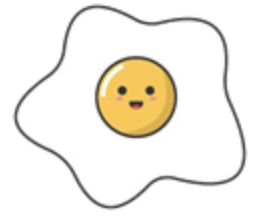
Aux US en 2023-2024, essai randomisé pragmatique aQIV vs HD-QIV chez  $\geq 65$  ans (n = 429 000)

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 partir d'œufs

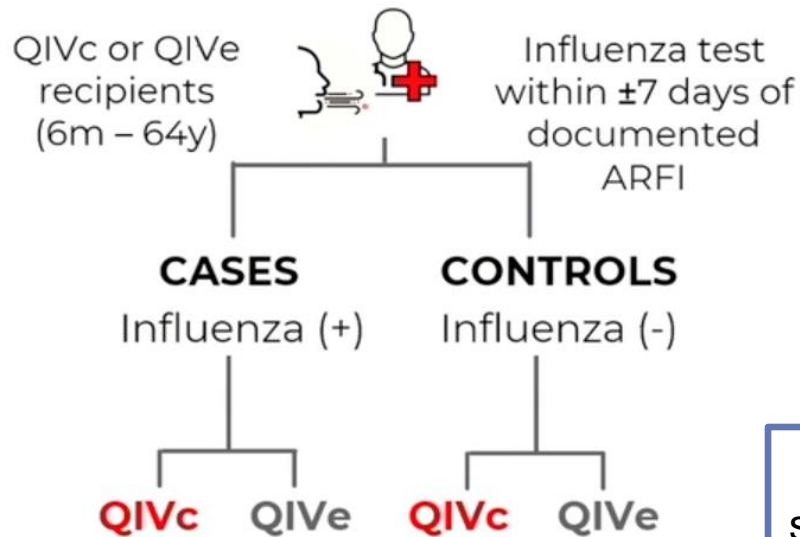
Avantages théorique culture cellulaire : moins de mutation des Ag lors de la production, meilleure immunogénicité, production plus rapide et pas d'éviction pour les allergiques



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



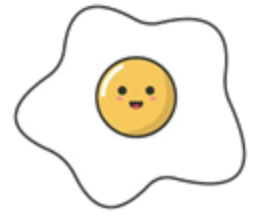
➔ **Après ajustement QIVc > QIVe avec rVE 19,8% (15,7-23,8)**

➔ 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 partir d'œufs (INFLUVAC et VAXIGRIP) pour les < 65 ans à risque


# Grippe : Œufs ou culture cellulaire ? (2)



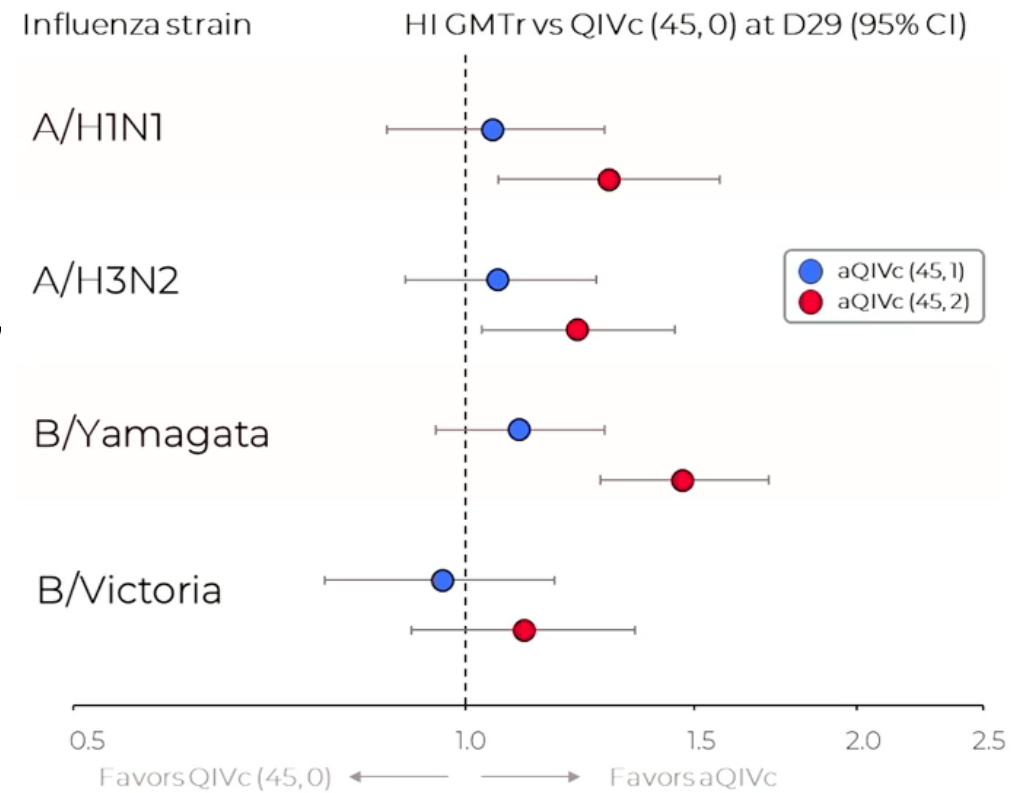
 **Etude de phase 2b** randomisée d'un vaccin grippe à partir de **culture cellulaire adjuvanté (aQIVc)**

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

 1056 participants  $\geq 50$  ans

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

 Pas de différence de réactogénicité notable





# 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

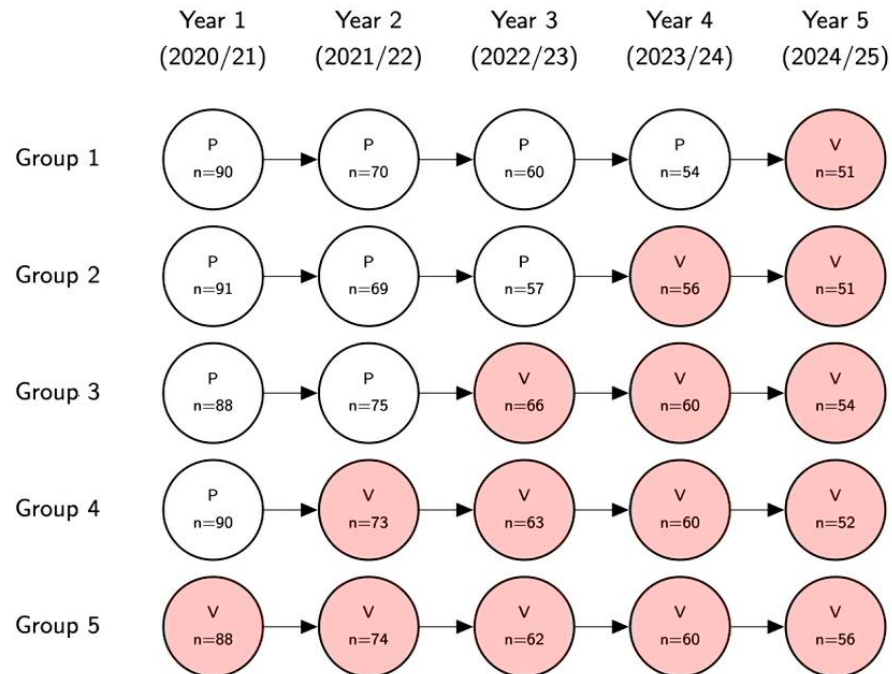
→ **effet « plafond » des anticorps** : la réponse sera plus faible voire nulle si on a déjà un titre élevé !

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

*Gouma CID 2019*

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

*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)

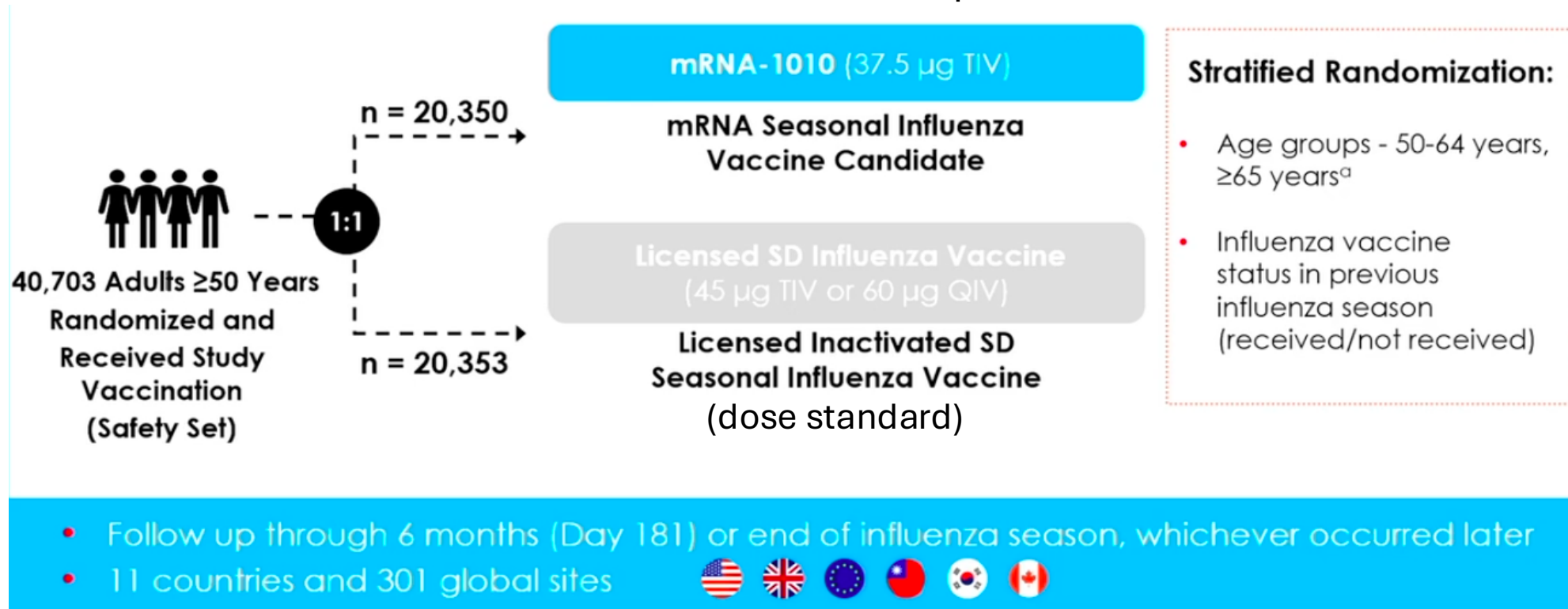


Population = adultes  $\geq 50$  ans

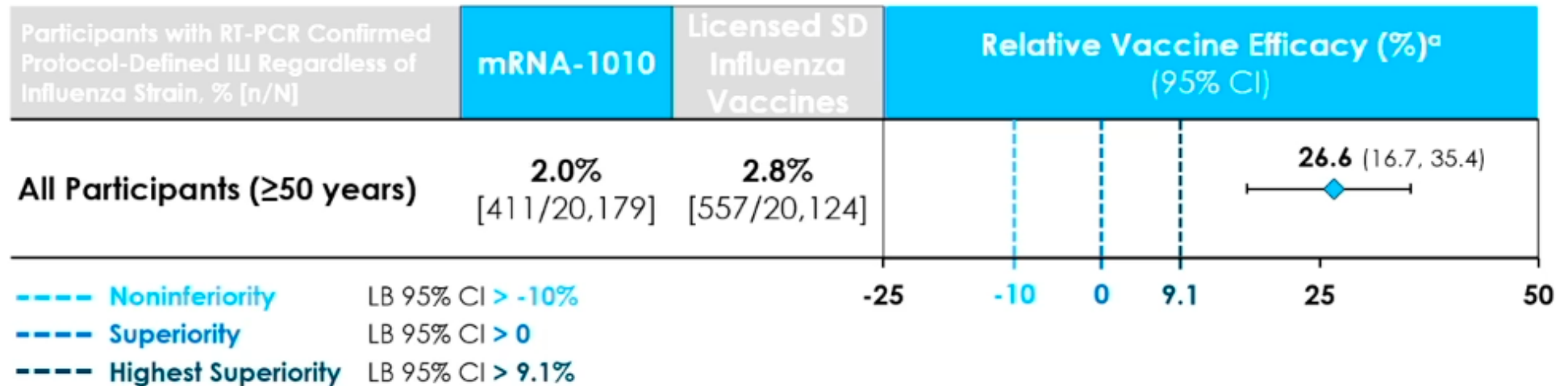


Avantages théoriques du mRNA

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



# 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)

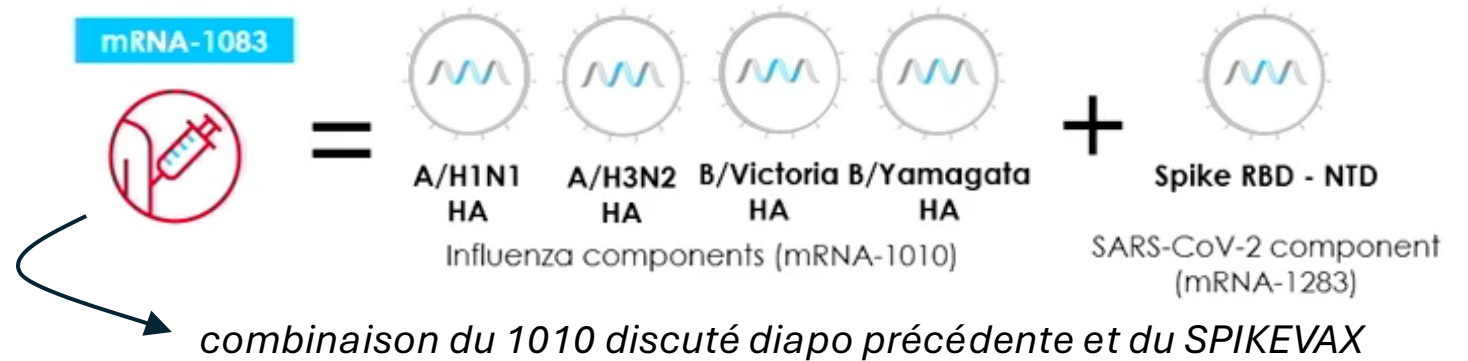
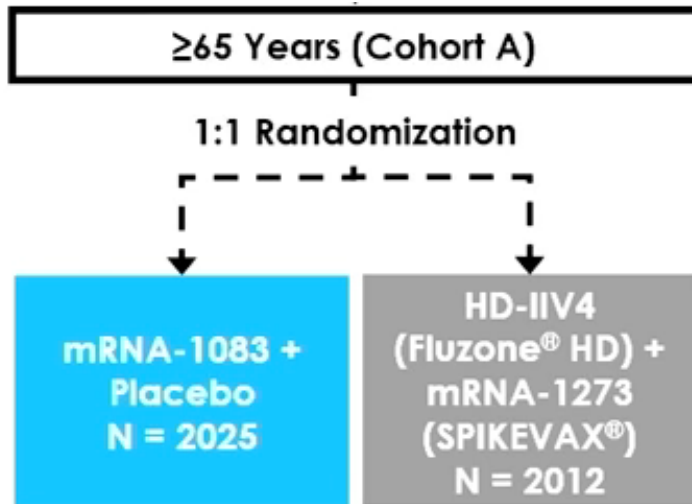
Rituparna DAS (Moderna), *Late Breakers SCS15PLE*

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

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

👤 Population = adultes  $\geq 65$  ans avec comorbidités (diabète et maladies cardio-respi ++)

📄 Essai de phase 3



➔ **Réponse immune non inférieure** pour tous les variants grippe et le SARS-CoV-2, y compris dans le sous-groupe  $\geq 75$  ans

➔ **Safety** : bonne tolérance et réactogénicité comparable

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  
Monitoring des effets indésirables compliqué

TACTIC study : bonne safety mais immunogénicité 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)  
mRNA-1020/1030 (Pfizer)

grippe + COVID

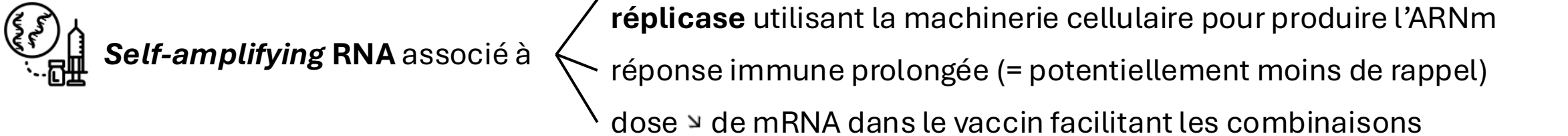
Phase 1


mRNA-1045 (Moderna)  
mRNA-1230 (Moderna)

grippe + VRS  
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)



 Phase 3b ARCT-154 vs placebo avec switch-over à J92 (n=16 000)  
Phase 3c ARCT-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'ARCT-154 vs ChAdOx1, profil comparable pour les réactions systémiques

VAN BOXMEER (Seqirus), SCS09

- A noter réactonégativité ↗ lors de la 1<sup>ère</sup> dose comparé à la 2<sup>e</sup>, 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 ?**

**10<sup>th</sup> 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)

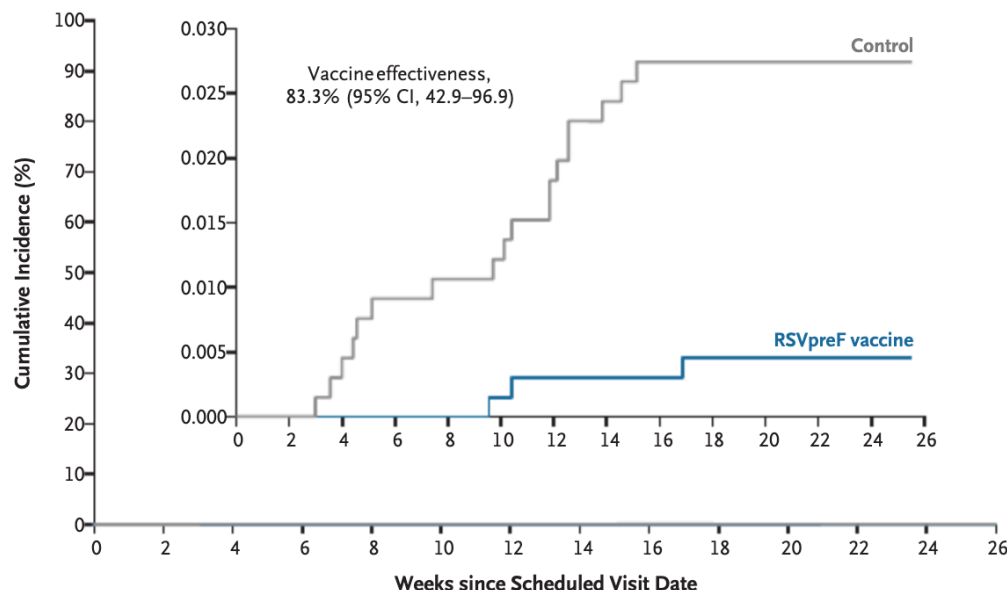


Etude pragmatique randomisée en ouvert, contre placebo (1:1)

**CJP = hospitalisation pour symptômes respiratoires avec PCR VRS+**



131 379 participants  $\geq 60$  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  $\geq 75$  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. HOJBJERG-LASSEN (Gevtofte hospital, Danemark), SAT03

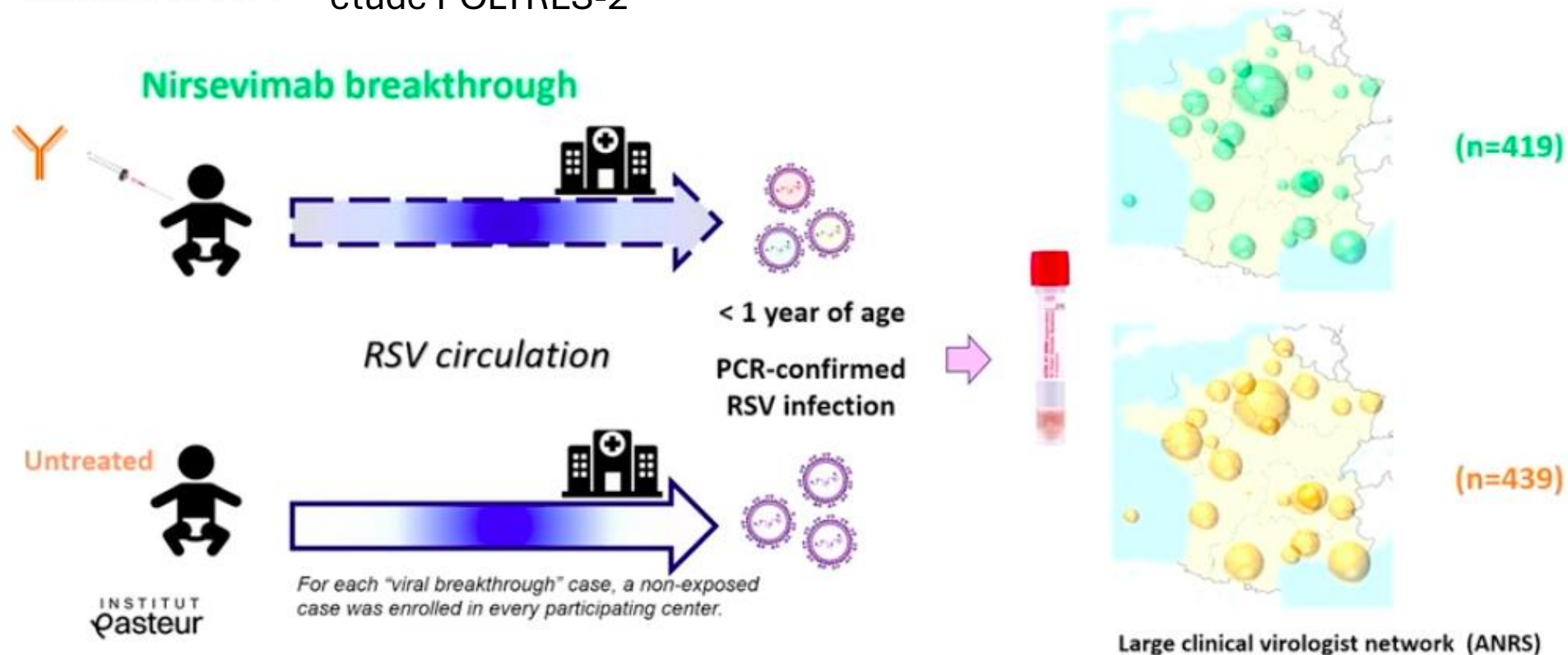


# Echappement du VRS au Nirsevimab (BEYFORTUS)



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)

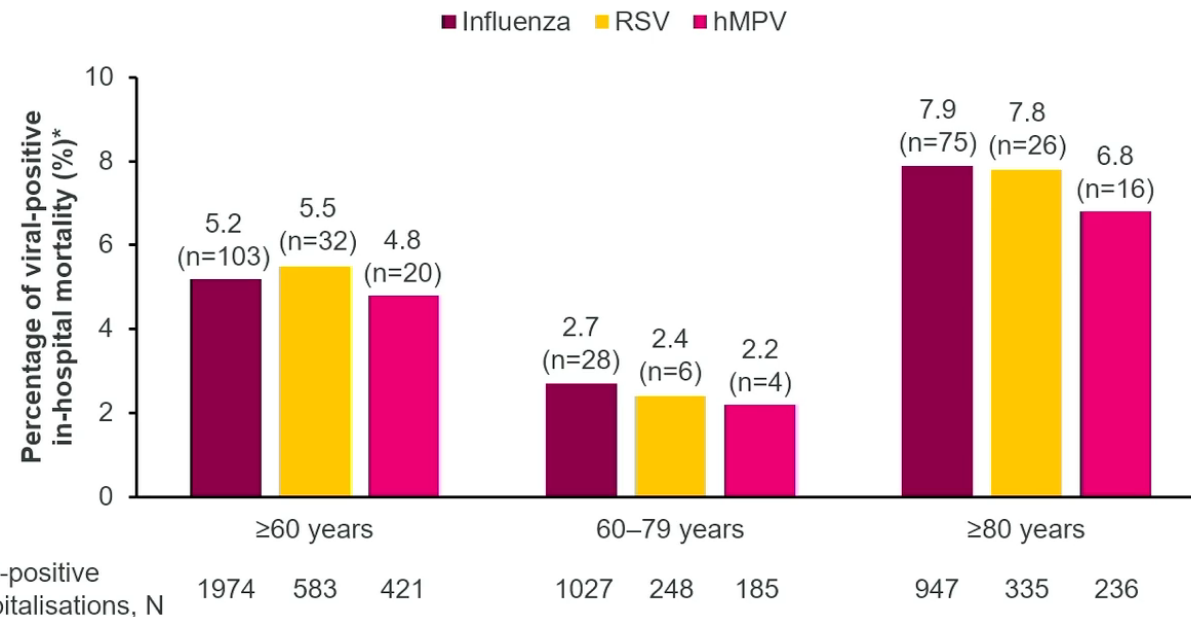
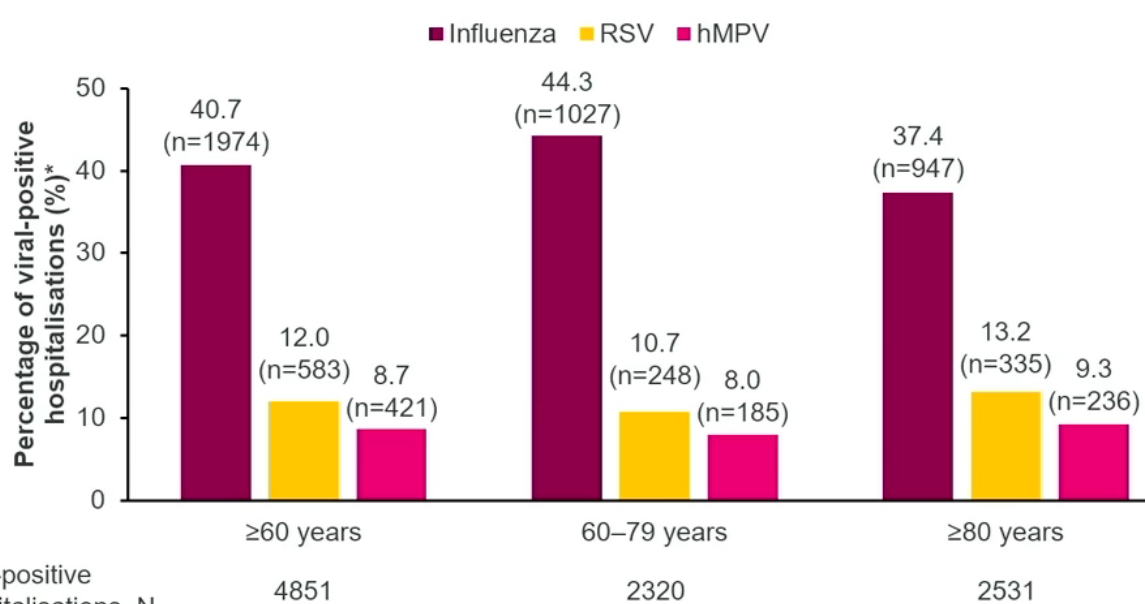
# Le fardeau des infections à hMPV (human metapneumonia virus)



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



14 593 patients  $\geq 60$  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**


**10<sup>th</sup> 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**

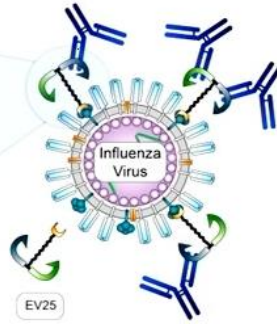
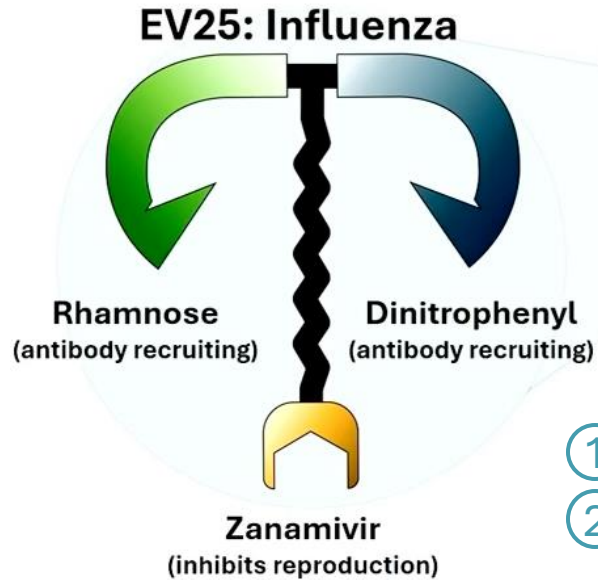
Problème : **comment récupérer des IgA ?** LBA trop invasif et salive présentant des concentrations trop faibles

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

- ➔ **Présence d'IgA neutralisants VRS, adénovirus humain et grippe 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

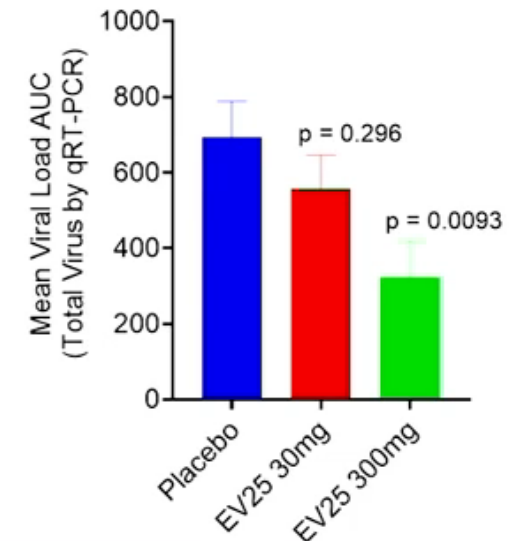


Un antiviral antigrippal le Zanamivir (Relenza) associé à **deux molécules recrutrices d'anticorps**.

→ 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 événement 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

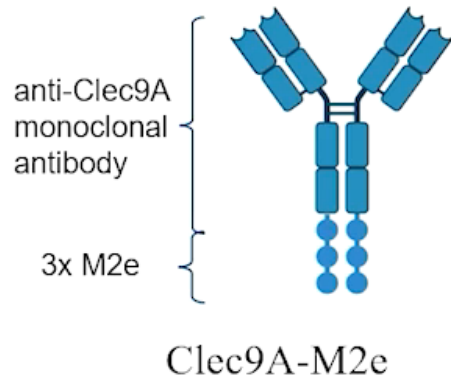
→ **ectodomaine de la protéine M2 (M2e) très conservé** pour la grippe A (à la ≠ hémagglutinine et neuraminidase)

Mais faible expression par le virus le rendant peu immunogène

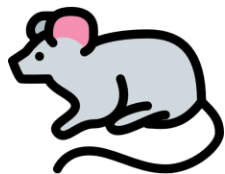
Conventional DC  
Type 1 (cDC1)



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 ↗ jusqu'à M6  
Activité ADCC significativement ↗ jusqu'à M3
- **Survie de 100%** après injection dose létale jusqu'à M6 post administration, partielle à M9



# Comment promouvoir la vaccination ?

**10<sup>th</sup> 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 événements 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 ?***