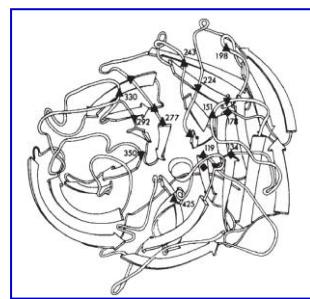
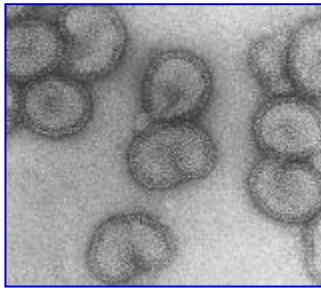


# Introduction aux Antiviraux

## « Qu'est ce qu'un antiviral ?»



Pr Patrice Morand  
*Laboratoire de Virologie*



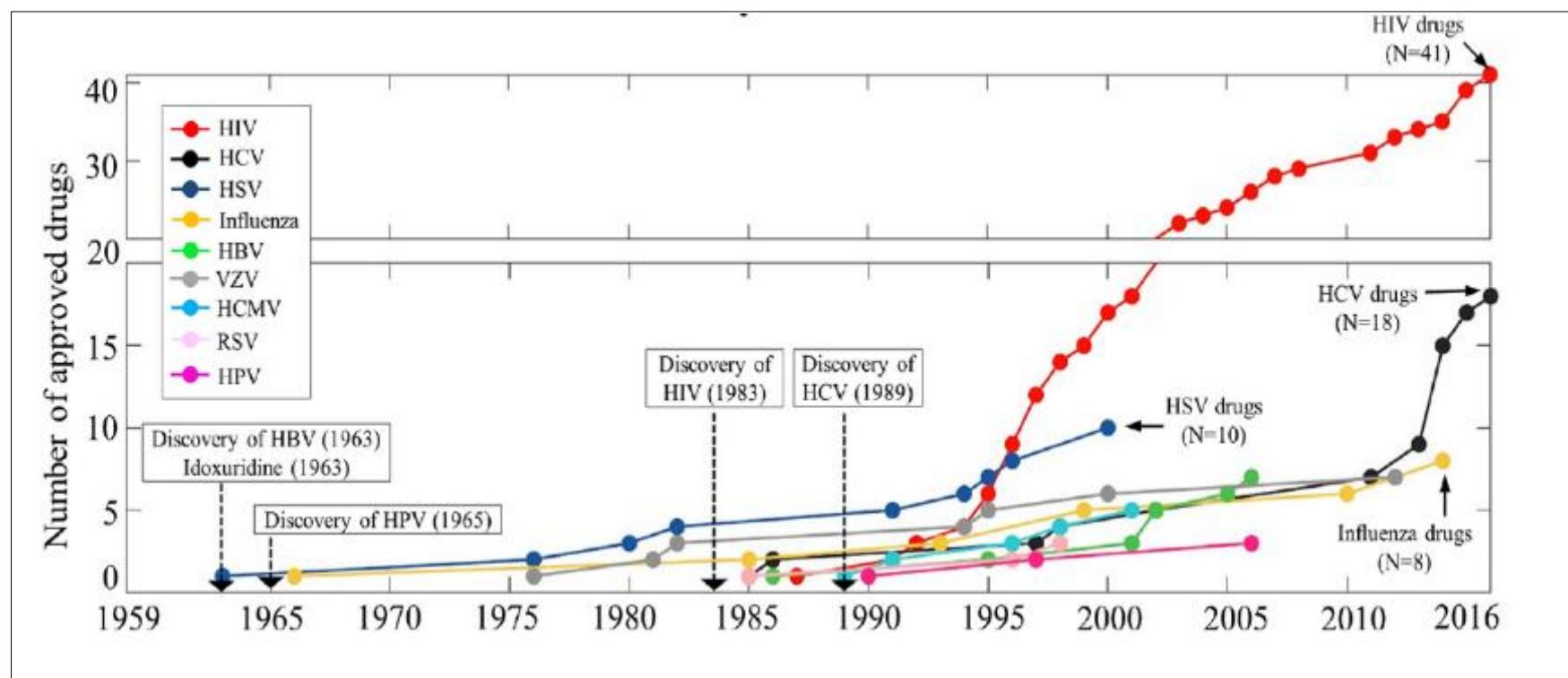
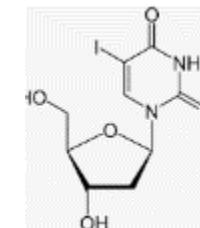
**Diplôme d'Université - Thérapeutiques anti-infectieuses**  
**Grenoble , 14 janvier 2026**

**Pas de lien d'intérêt pour cet exposé**

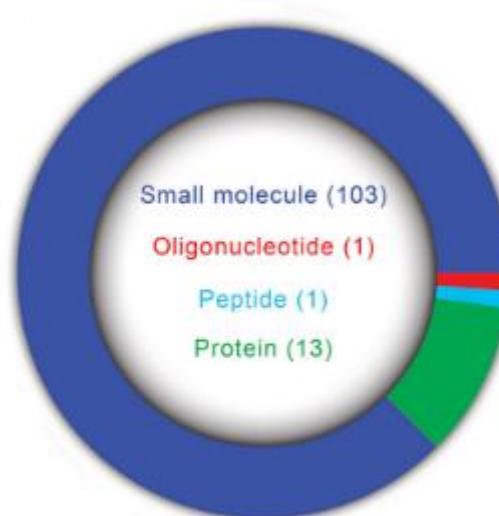
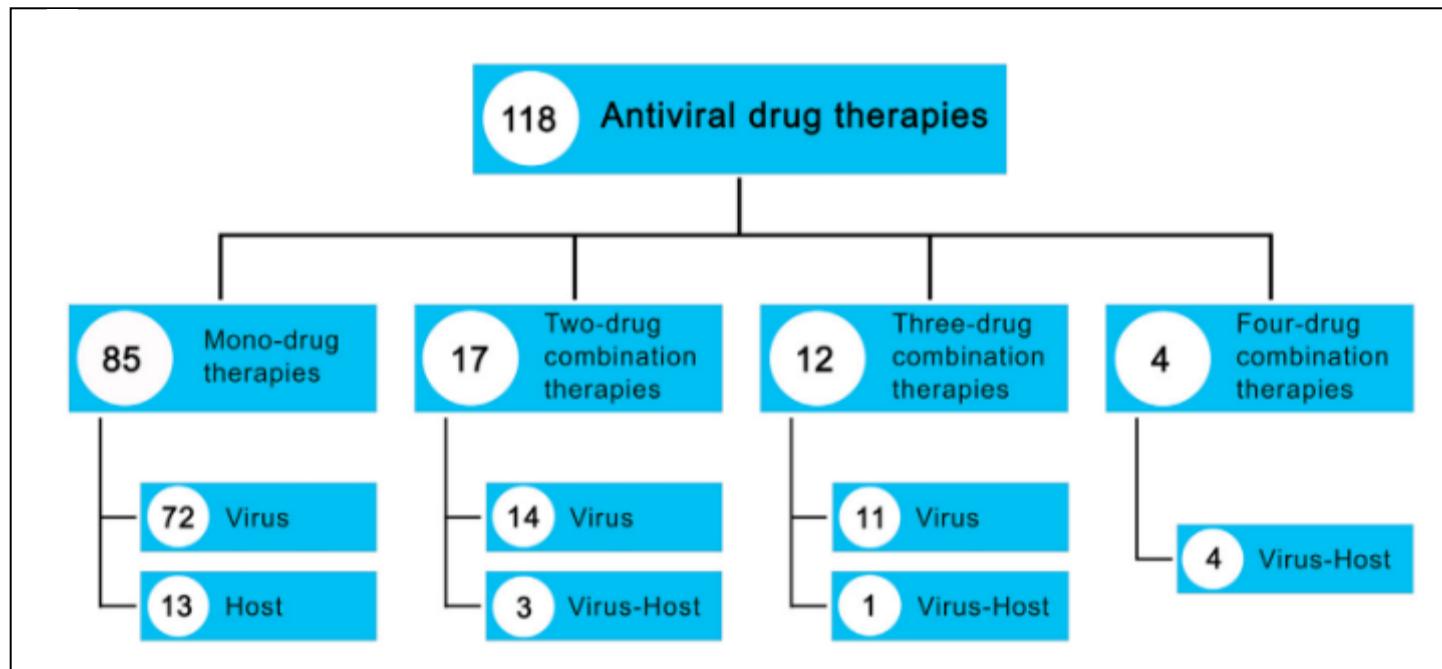
# Antiviraux : une histoire relativement récente

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

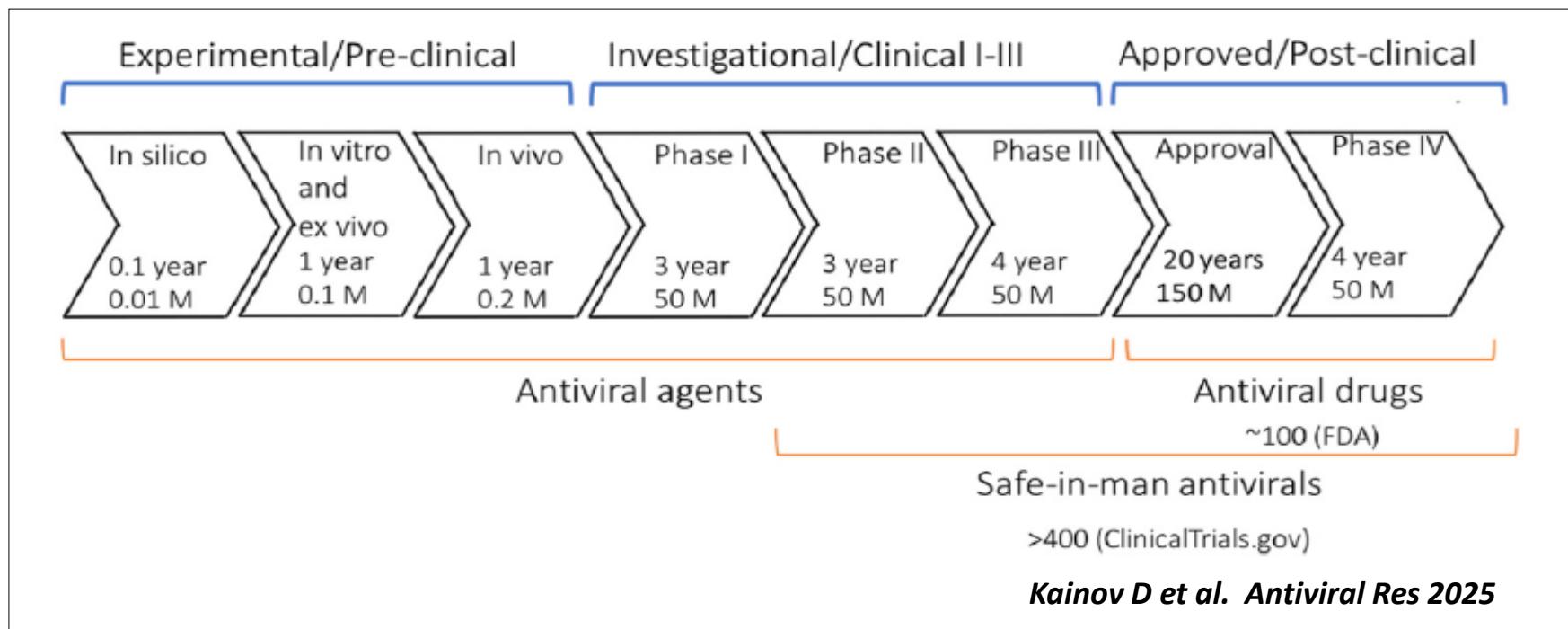
- . tt local de la kératite herpétique
- . analogue deoxyuridine décrit en 1959 (antitumoral)
- . tjs sur le marché (trifluridine)



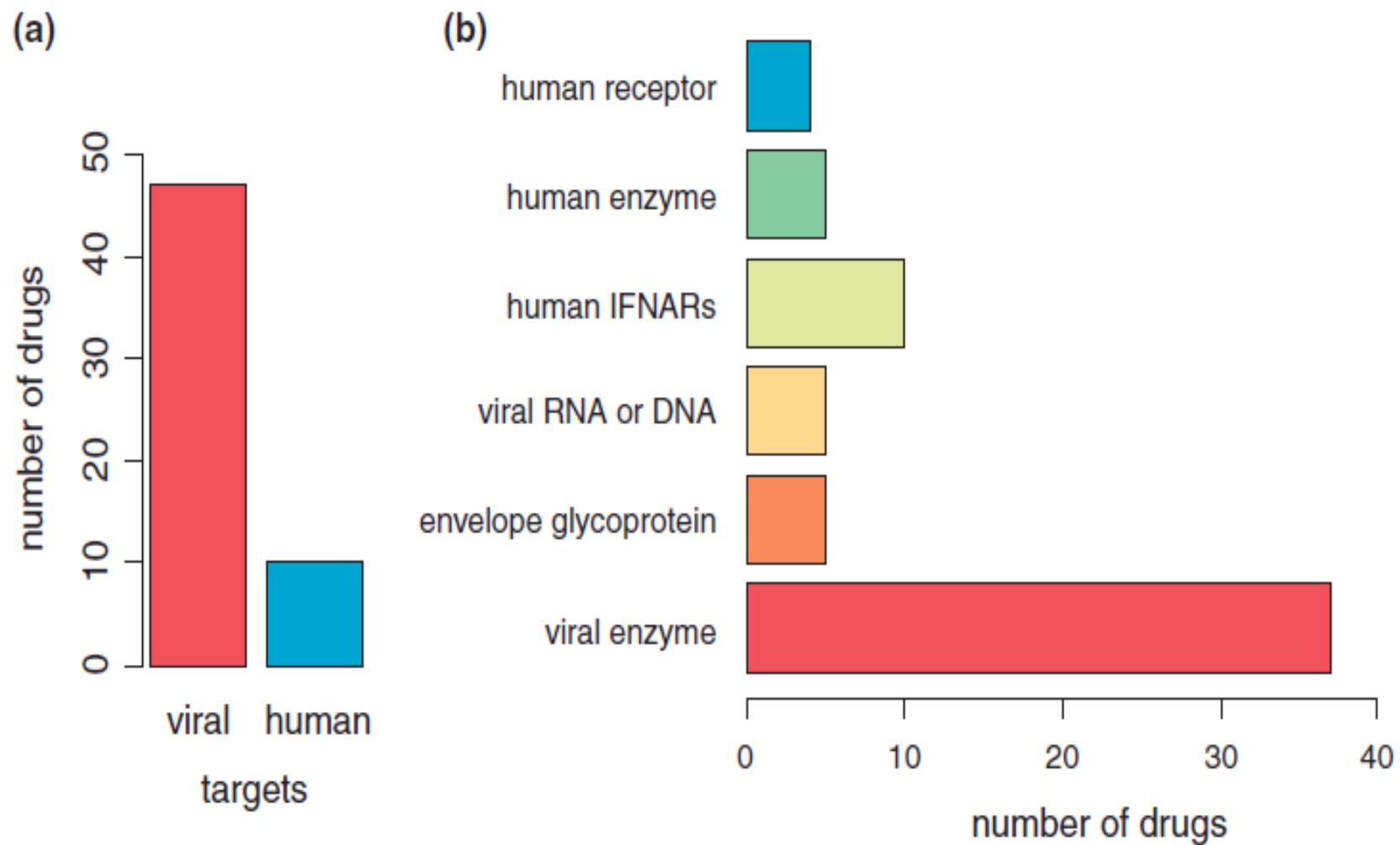
# Antiviraux : un développement relativement difficile



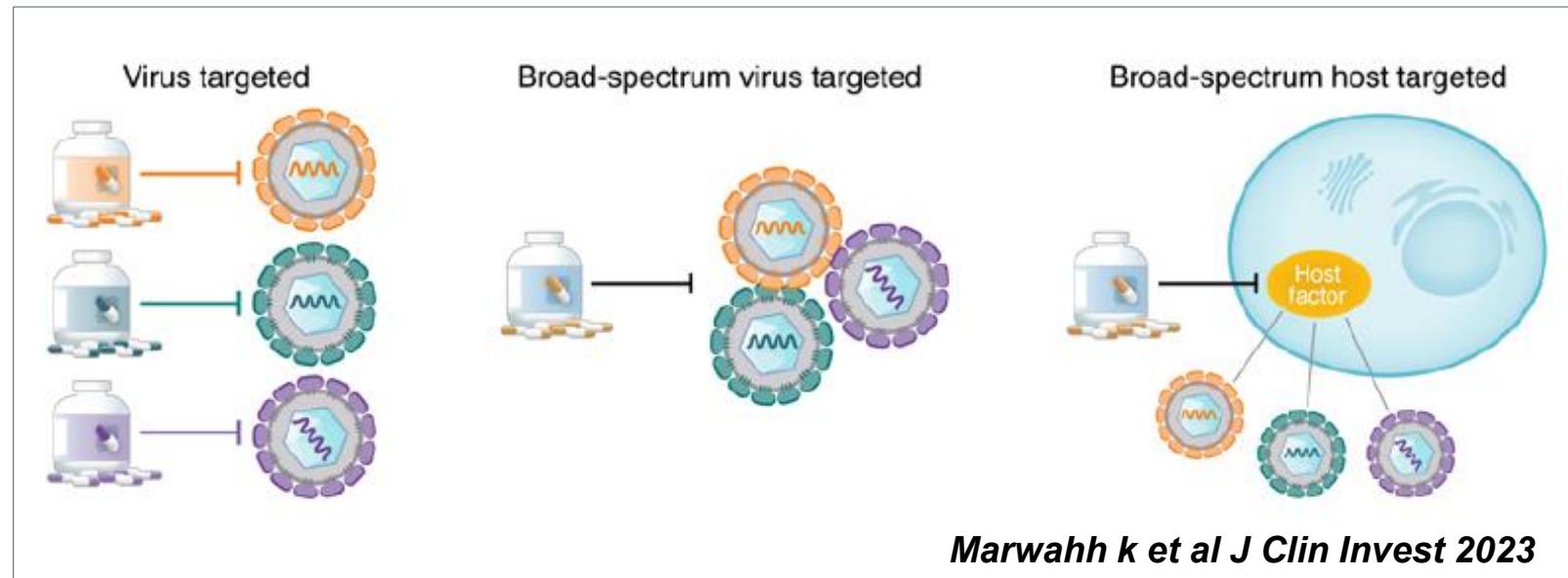
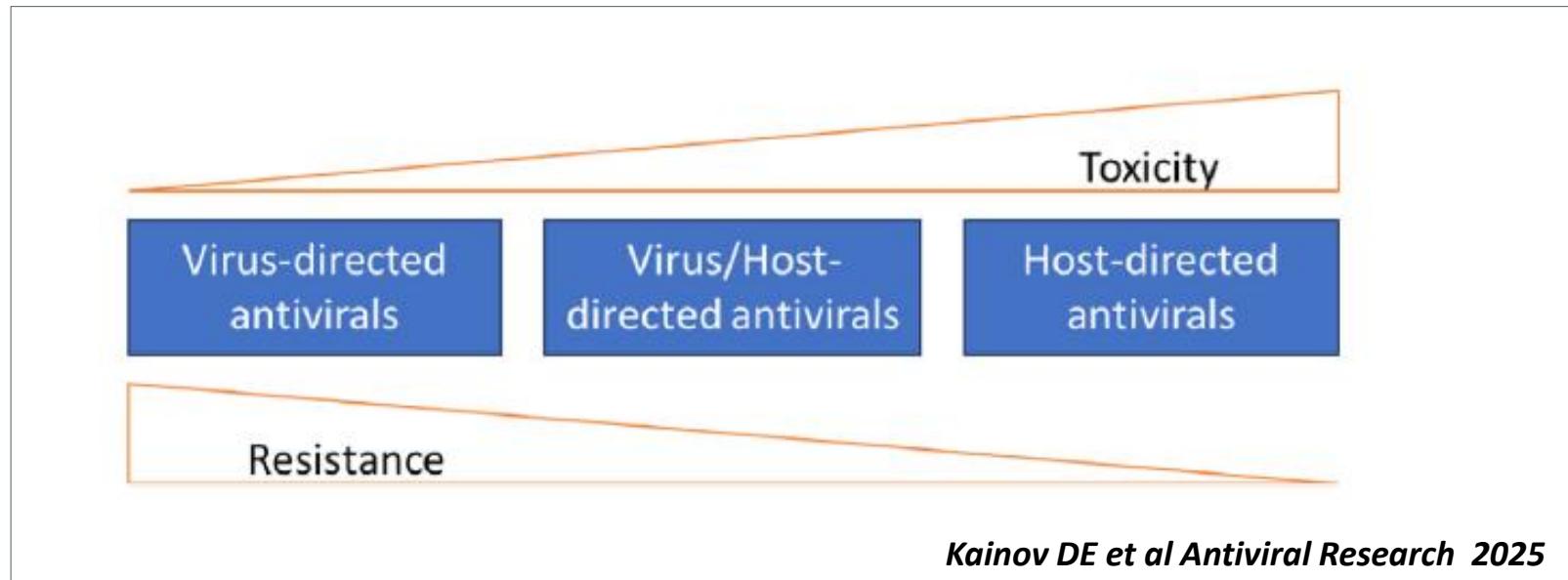
# Antiviraux : un développement relativement difficile



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



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



Broad-spectrum virus targeted

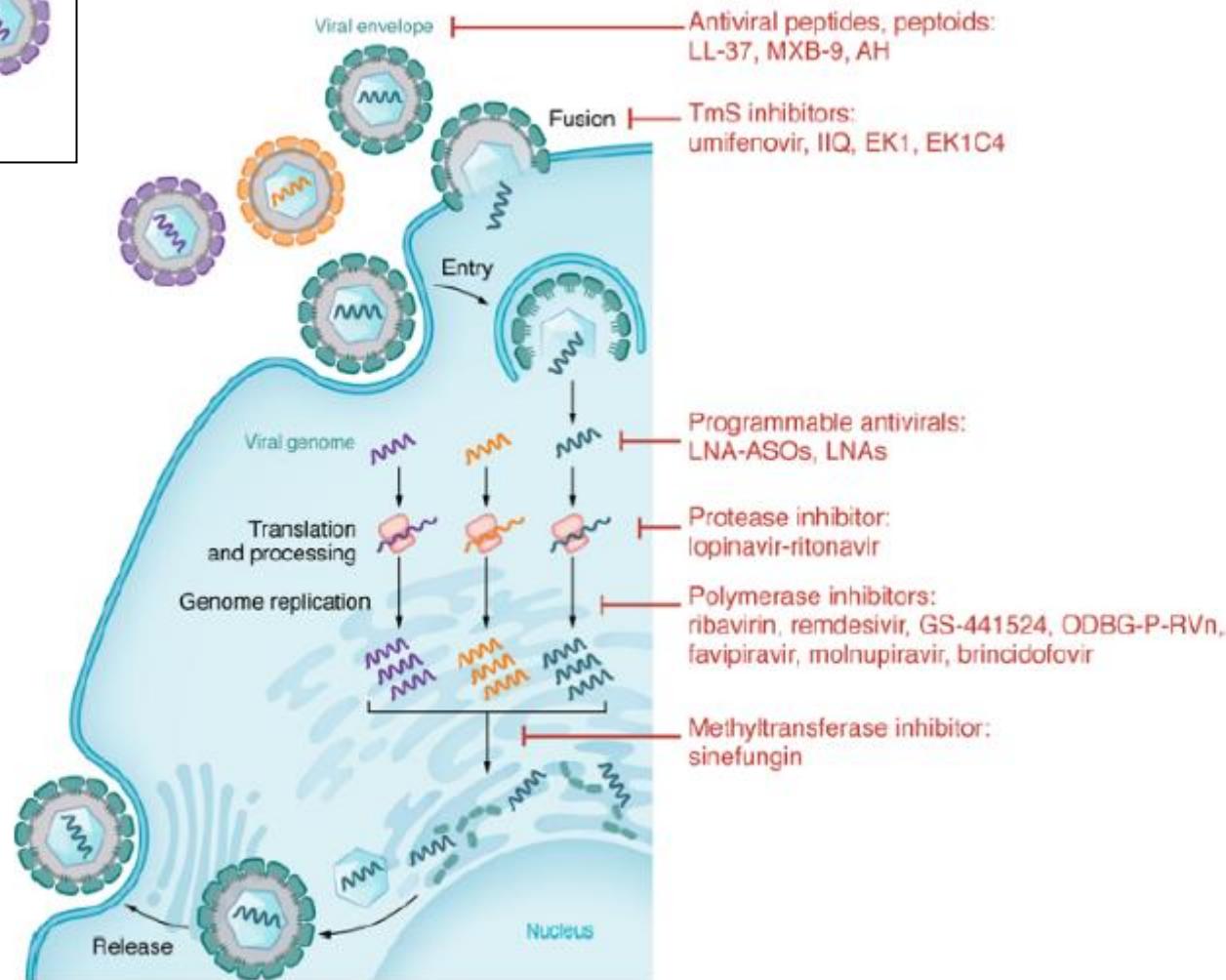
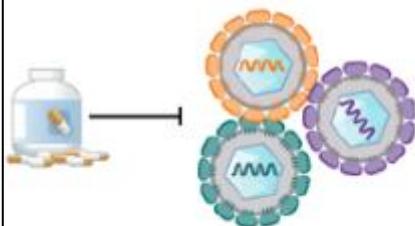


Figure 2. Approved and experimental direct-acting compounds with broad-spectrum antiviral activity.

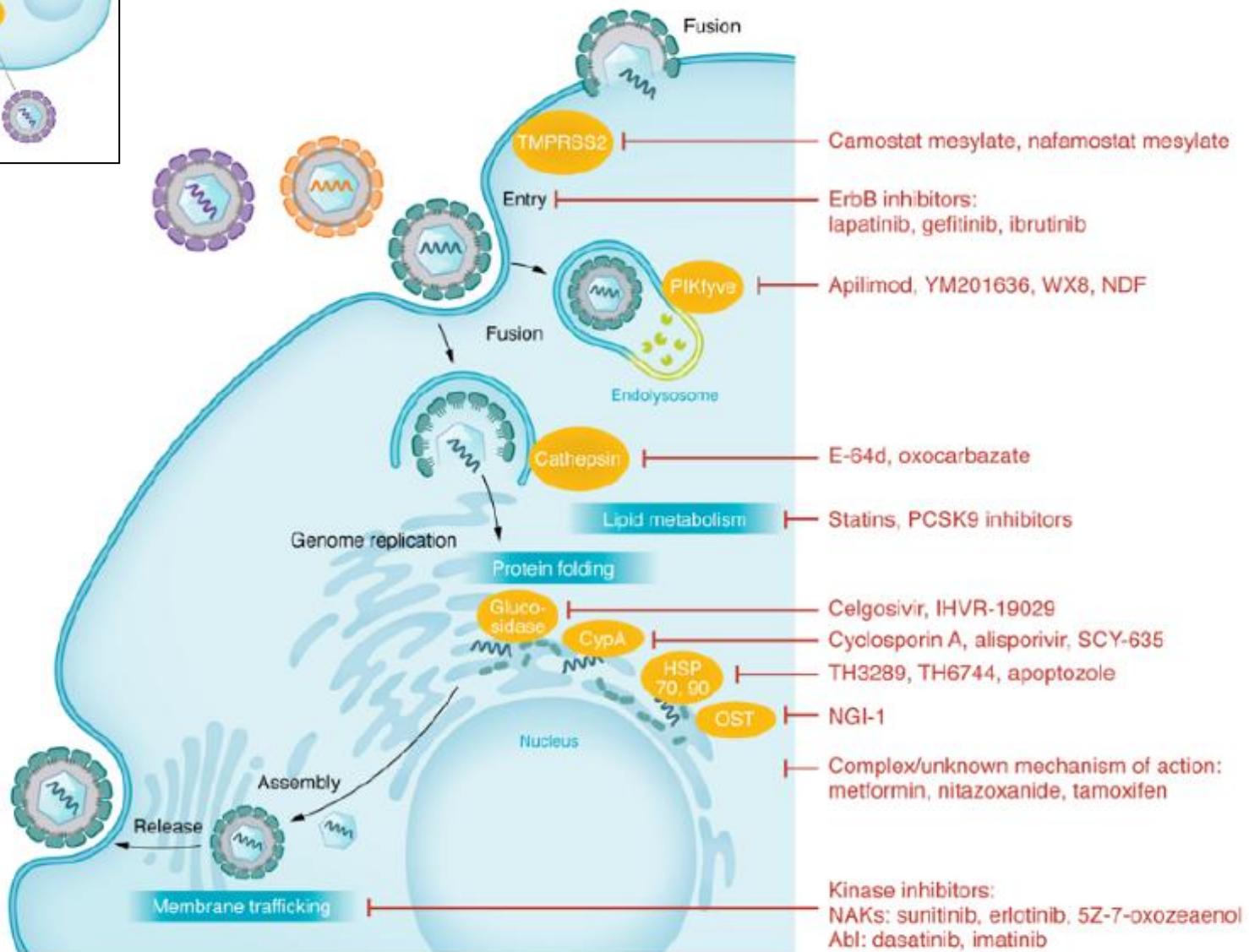
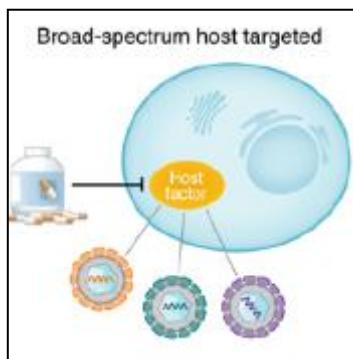
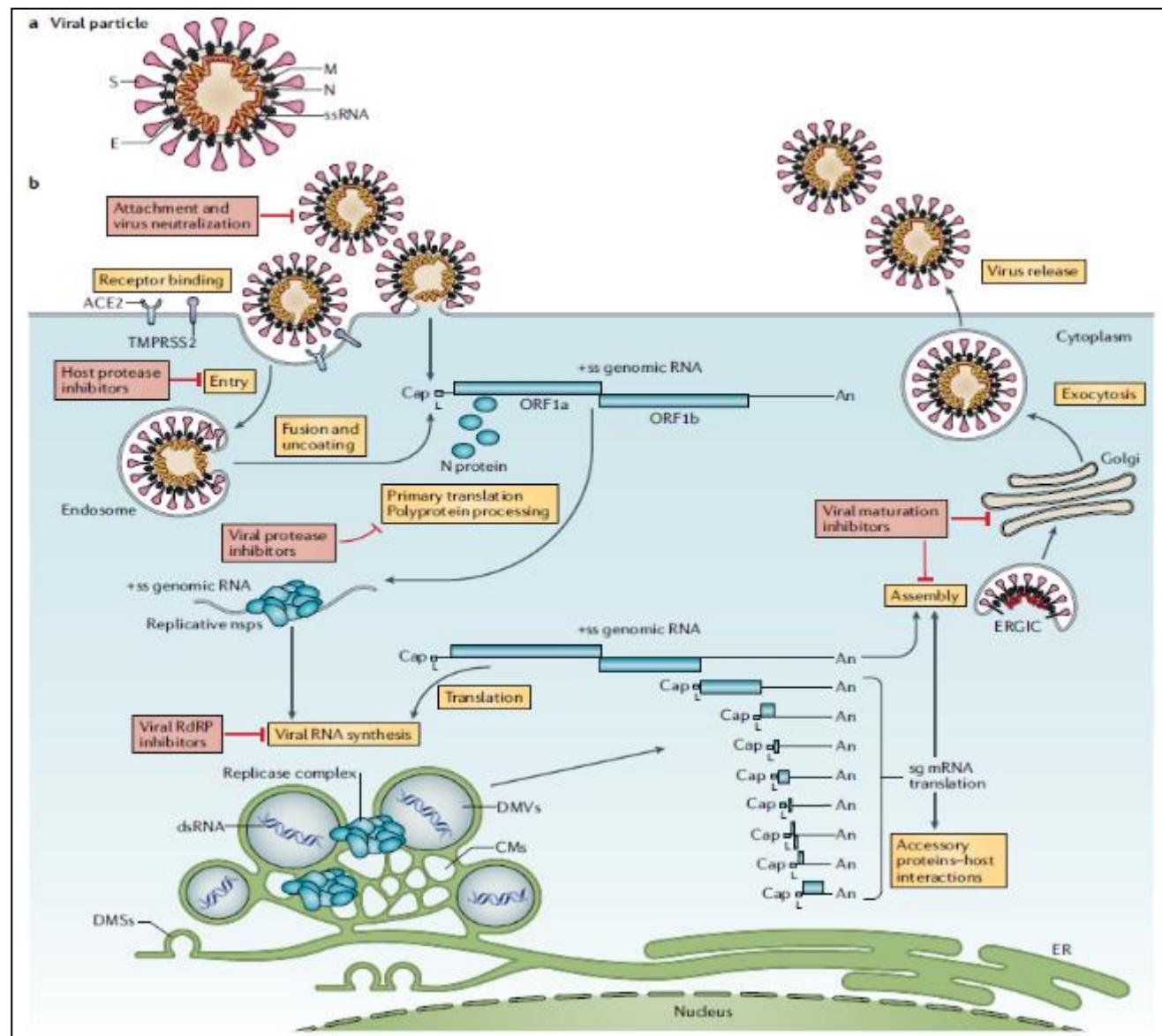
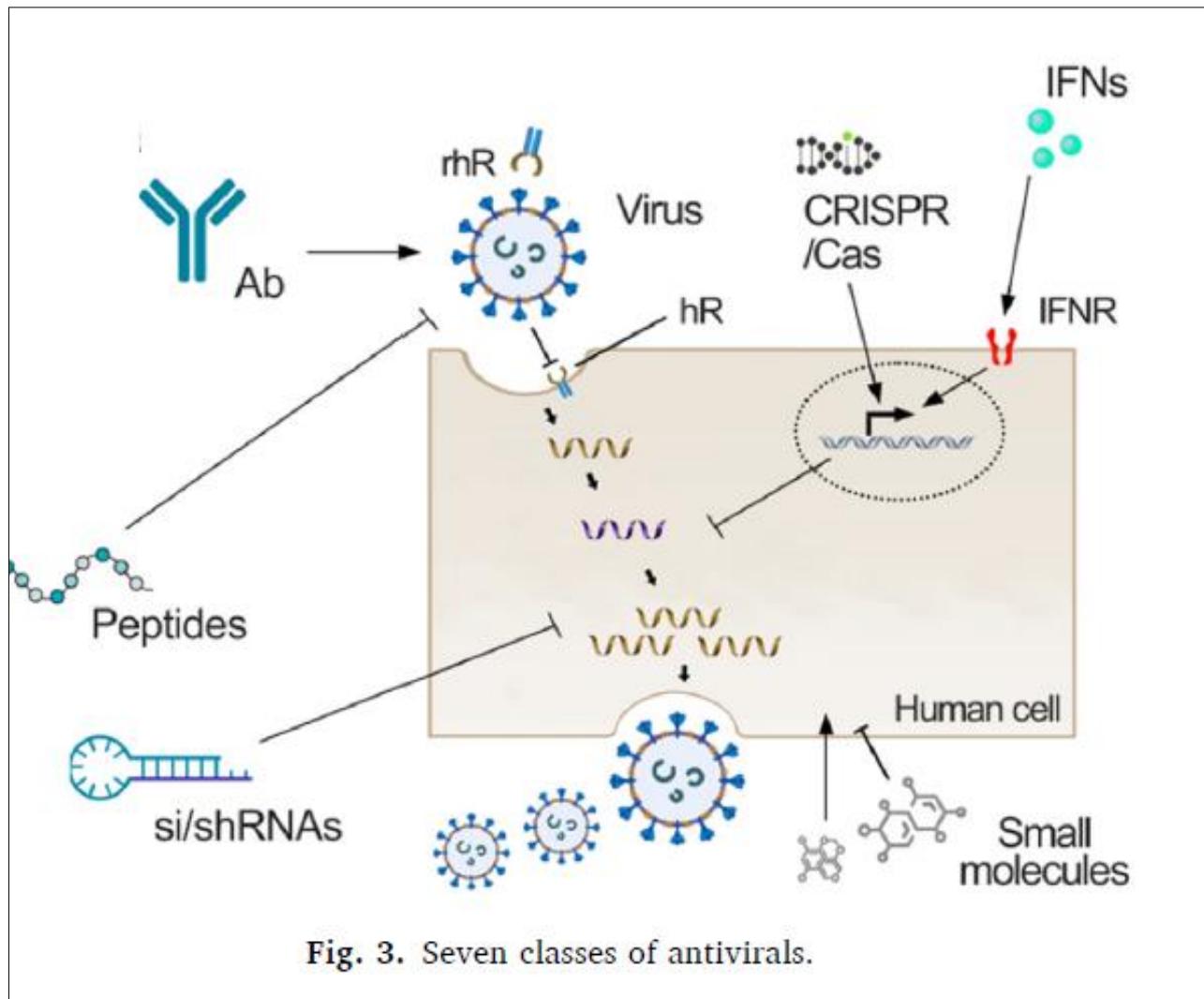


Figure 3. Approved and experimental host-targeted compounds with broad-spectrum antiviral activity.

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



# Antiviraux : 7 catégories d'antiviraux ( structure chimique et mode d'action)



rhR  
Soluble recombinant human receptor

Fig. 3. Seven classes of antivirals.

# Limites des antiviraux actuels

---

## . virostatique

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

## . infections aigues :

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

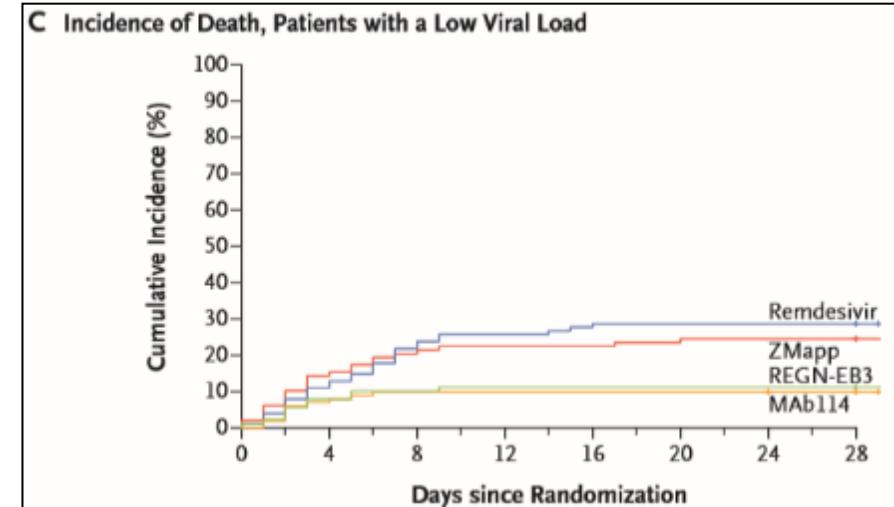
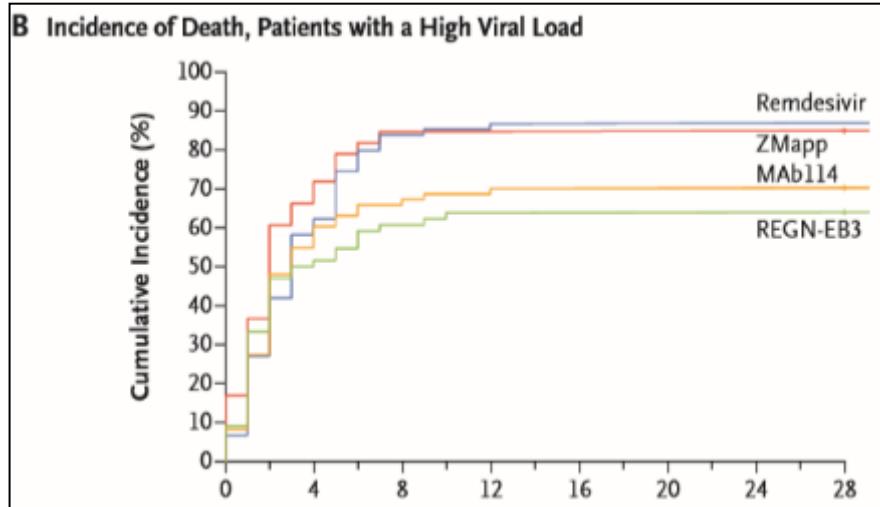
## . Infections persistantes ou chroniques :

- . 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 (VIH, VHB, Herpes)

# Limites des antiviraux actuels

Nécessité d'un traitement précoce :

grippe / herpes simplex / VZV  
ebola  
(HIV)

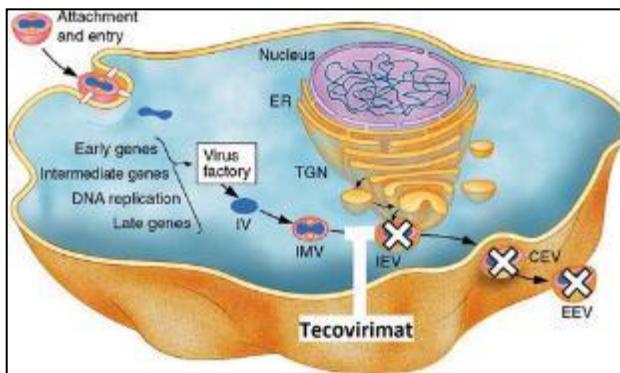


Mulangu S et al New Eng J Med 2019

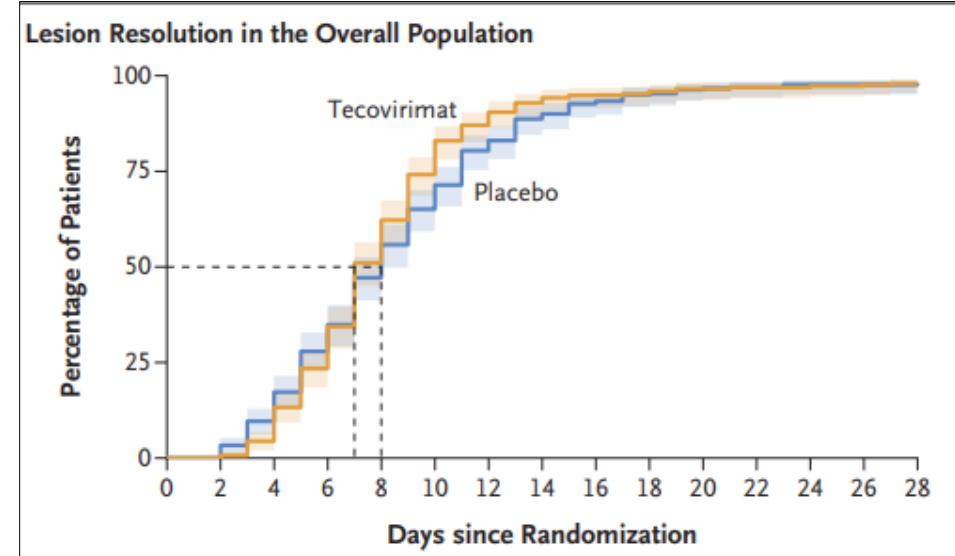
# Tecovirimat for Clade I MPXV Infection in the Democratic Republic of Congo

PALM007 Writing Group *New Engl J med* 2025

Prevention of the release of viral particles from infected cells by inhibiting viral envelopment during the final stages of viral maturation



→ “...Tecovirimat did not reduce the number of days to lesion resolution in patients with mpox caused by clade I MPXV...”



## Limites des antiviraux actuels

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

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*

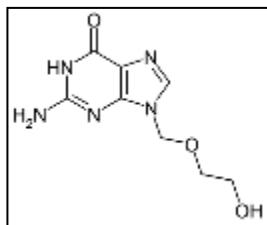
Management of Refractory/Resistant Herpes Simplex Virus Infections in Haematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Literature Review

*Sallee L et al Rev Med Virol 2024*

## **les belles histoires (victoires) de la lutte antivirale (hors vaccins)**



# Antiviraux et herpes virus: les belles histoires qui continuent ...



G. Elion  
Nobel Médecine 1988

acyclovir

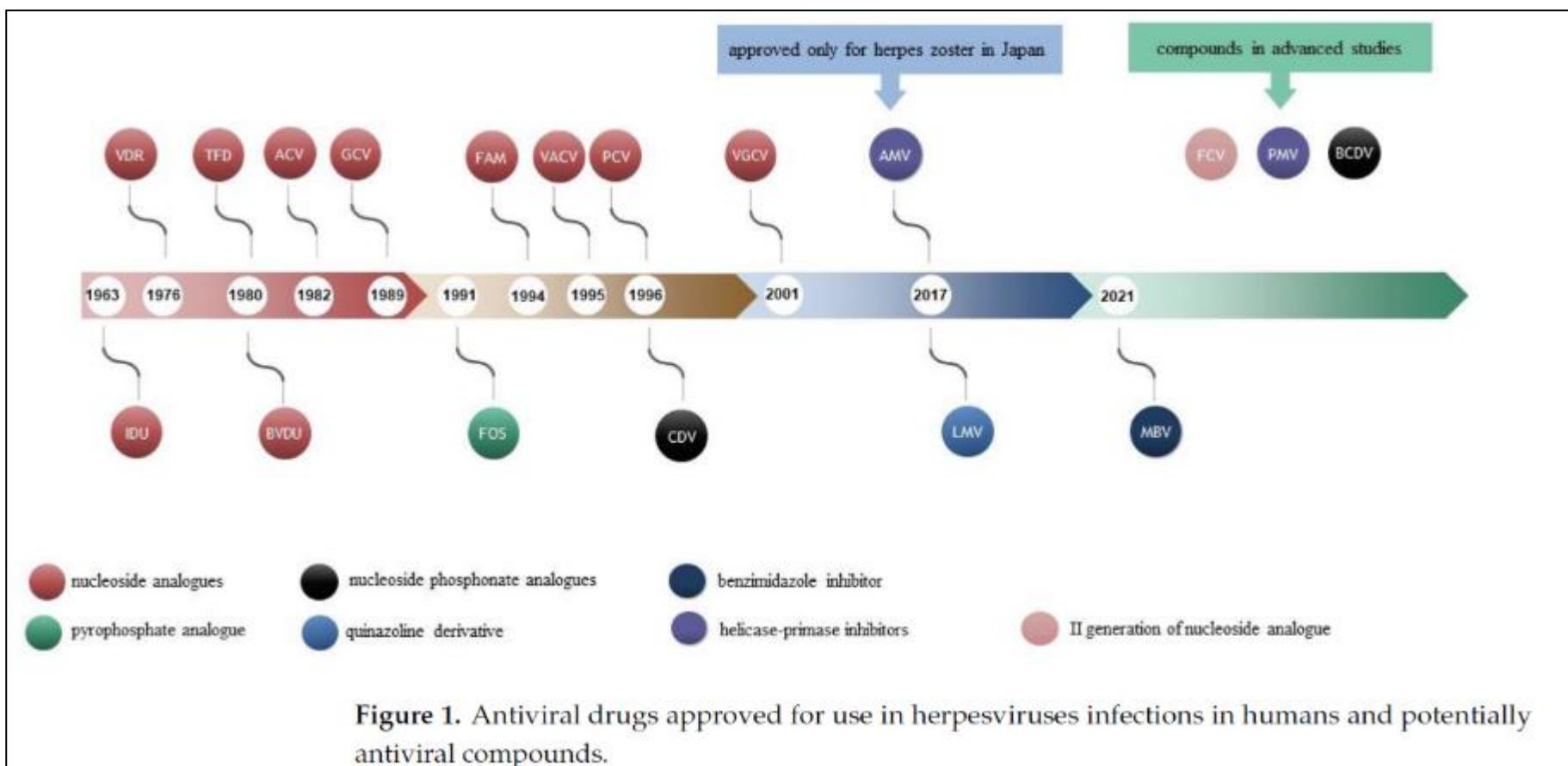


Figure 1. Antiviral drugs approved for use in herpesviruses infections in humans and potentially antiviral compounds.

# Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Keren Shahar-Nissan\*, Joseph Pardo\*, Orit Peled, Irit Krause, Efraim Bilavsky, Arnon Wiznitzer, Eran Hadar, Jacob Amirt

*Lancet* 2020

CMV congénital : 0,7 % des naissances / 15% de séquelles à long terme

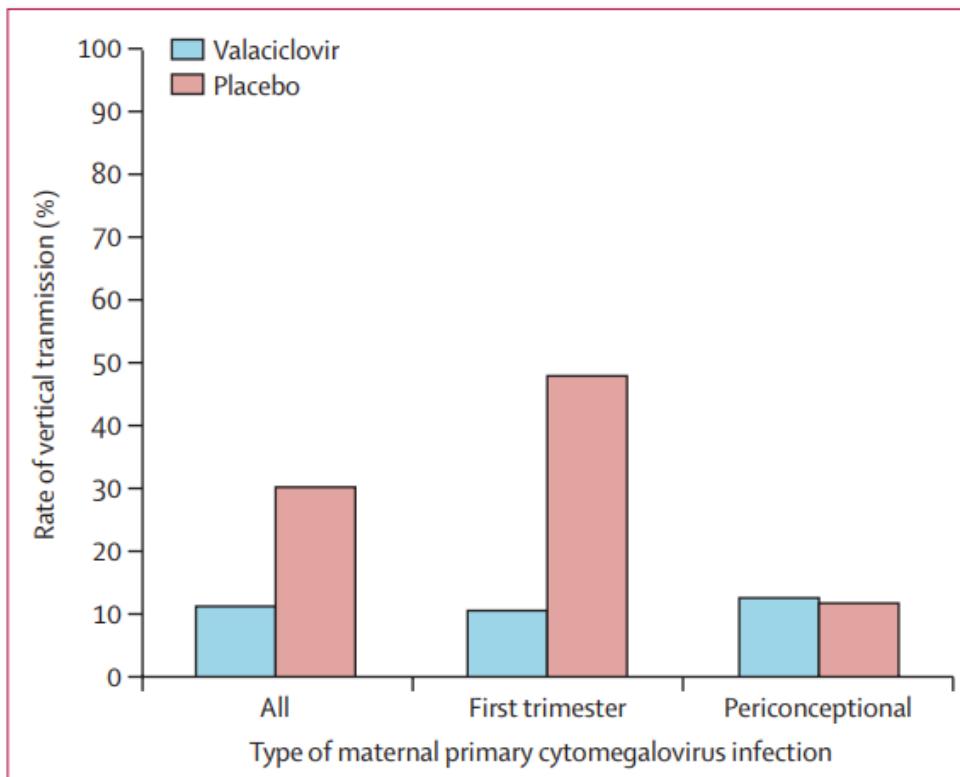
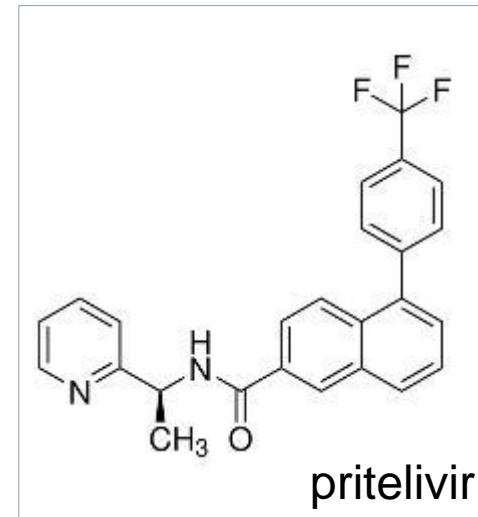
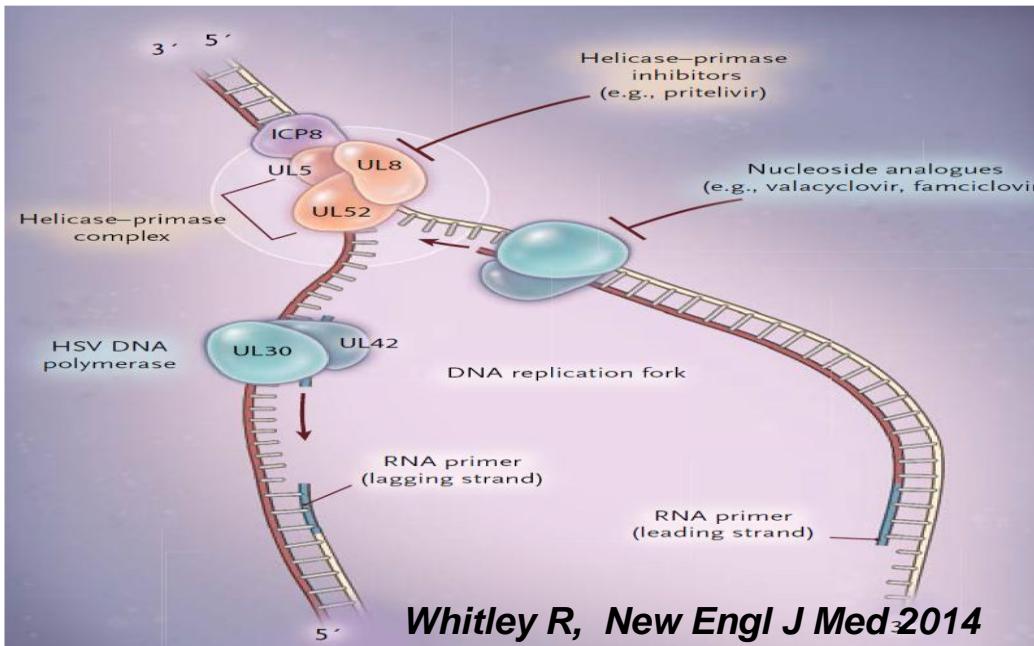


Figure 2: Rate of vertical transmission among study participants

# Inhibiteur de l'hélicase primase (HSV, VZV)



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

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

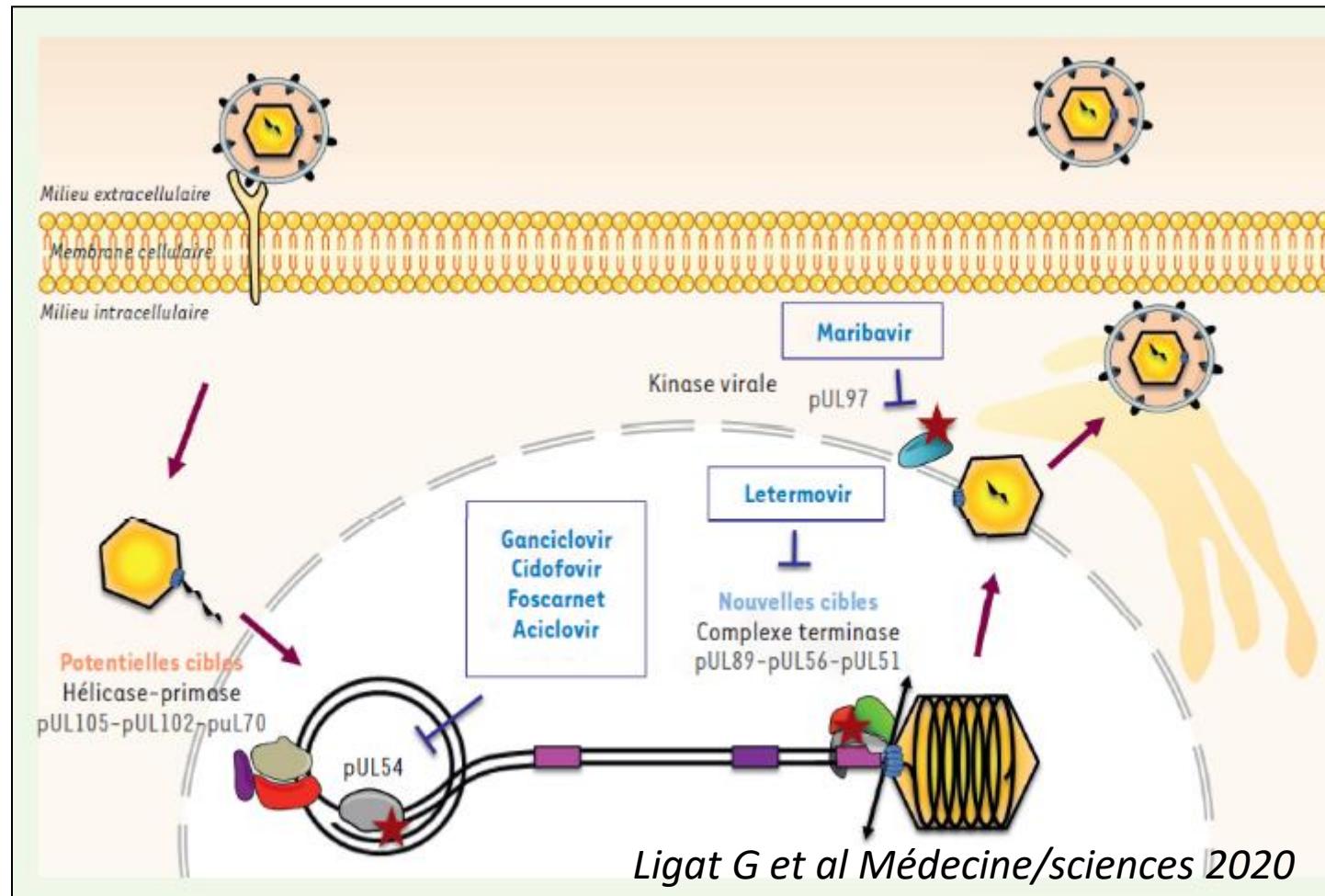
Serris A et al *J Antimicrob Chemother*. 2022

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

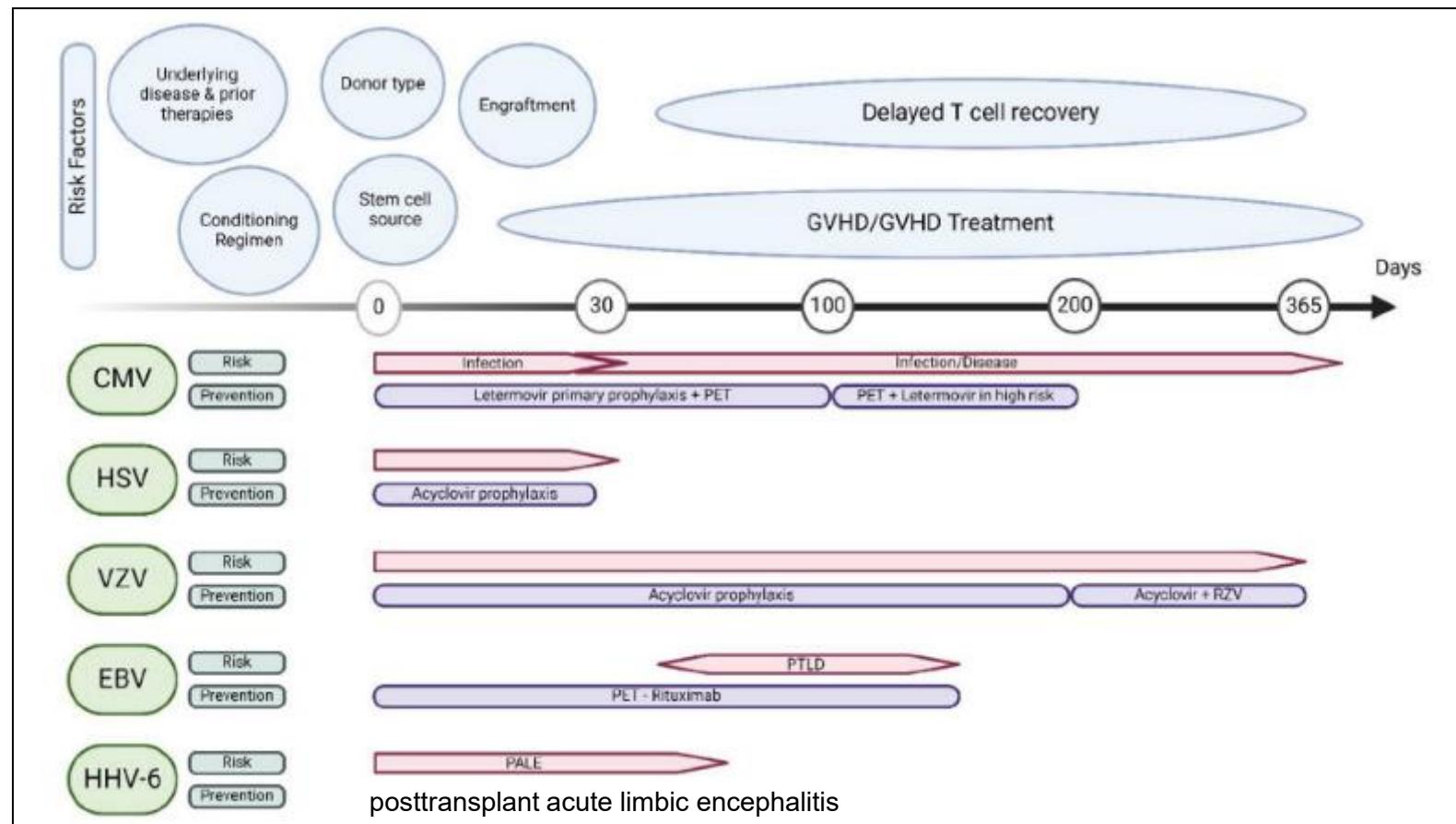
# Letermovir and Maribavir for the Treatment and Prevention of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Stem Cell Transplant Recipients *Imlay HN et al Clin Infect Dis 2020*

Letermovir → complexe terminase qui clive l'ADN pour empaqueter le génome dans la capside  
Maribavir → kinase UL 97 nécessaire à la sortie du noyau



# Advances and prospect in herpesviruses infections after haematopoietic cell transplantation: closer to the finish line?

Sassine J et al CMI 2025



“...Although considerable advances have been achieved for the treatment and prevention of herpes virus infections, most notably with CMV, the coming years should hold additional opportunities to tame the beast in these herpesviruses post allogeneic HCT, with the advent of new antivirals, cell mediated immunity testing, and cytotoxic T lymphocytes infusion ..”

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

## **Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)**

- . Incidence:
  - . SLPT 1-11 %
- . Risque SLPT maximum 1<sup>ere</sup> 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 :**

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

*Lindsay J et al Curr Opin Infect Dis. 2021*

*Marjanska A et al Expert Opin Biol Therapy 2023*

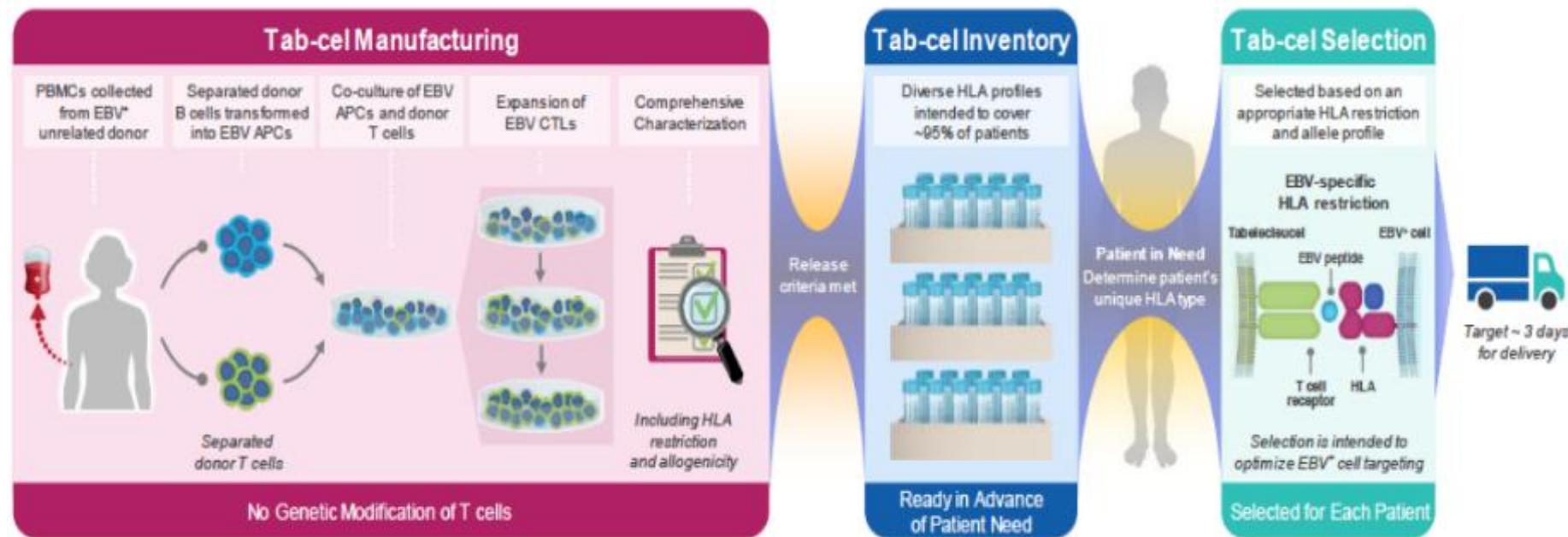
*Amengual J et al Blood 2023*

# Immunothérapie Cellulaire anti EBV

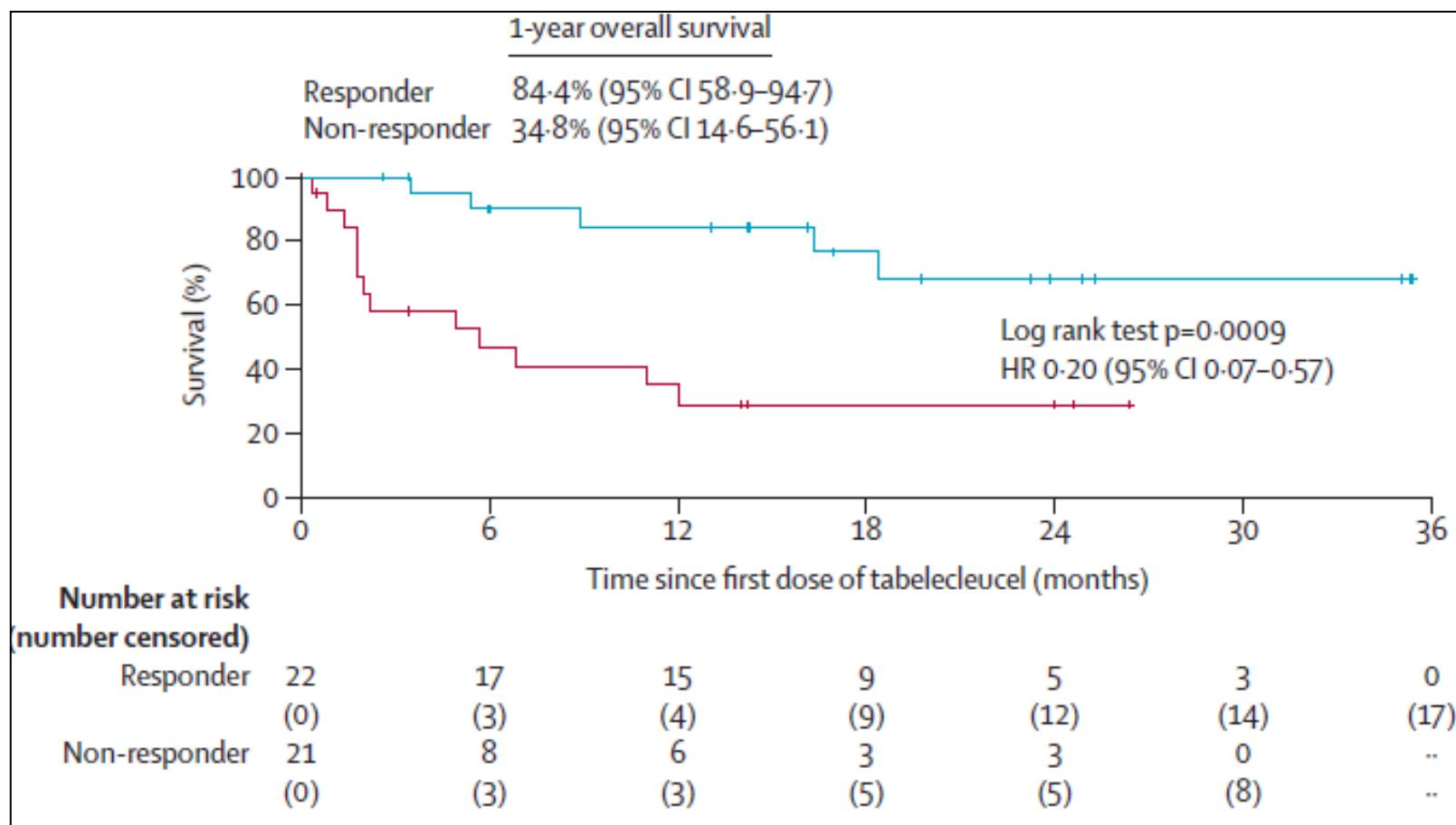
Tabelecleucel for allogeneic haematopoietic stem-cell or solid organ transplant recipients with Epstein–Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disease after failure of rituximab or rituximab and chemotherapy (ALLELE): a phase 3, multicentre, open-label trial

Mahadeo KM et al *Lancet Oncol* 2024

## Tabelecleucel manufacturing process



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



## Adenovirus et Greffe cellules souches hématopoïétiques

**Virus et Greffe 9 janvier 2026 ( Jérôme Le Goff hopital St Louis):**

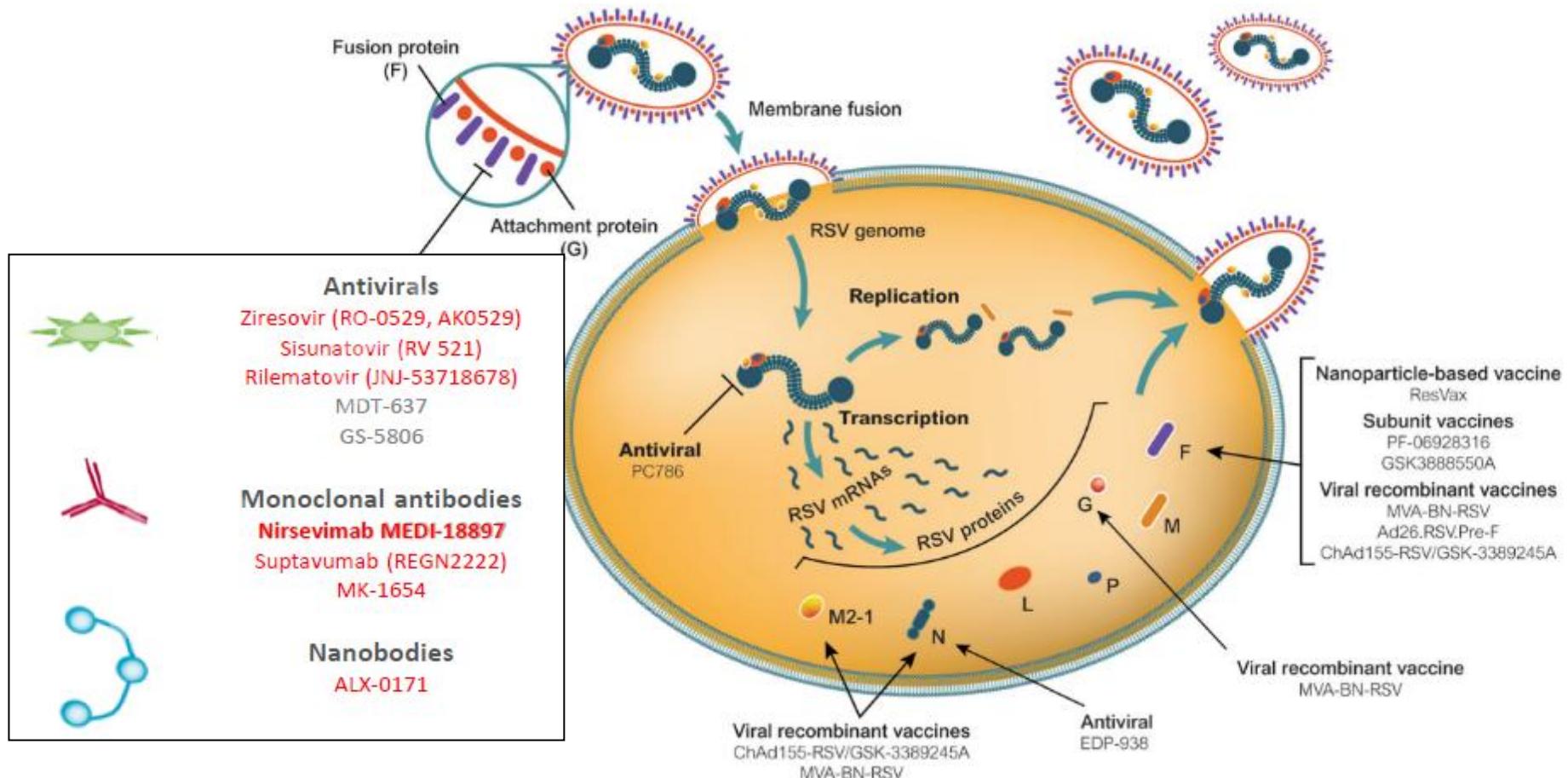
- Virémie chez l'enfant : 6-42 % avec possibilité d'infections sévères : mortalité non négligeable
- Virémie chez l'adulte plus faible 3-15 %
- Traitement

**brincidofovir /cidofovir / (Ribavirine) / CTL**

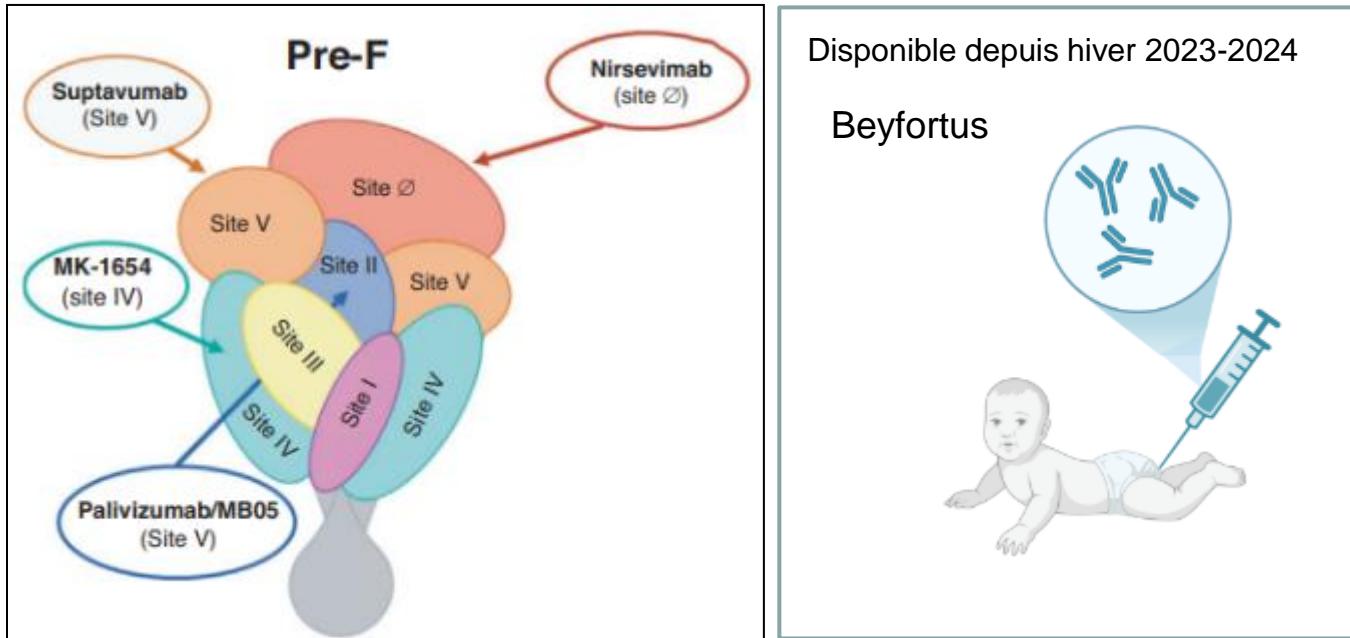
**Essai phase 3 programmé : brincidovovir IV / Cidofovir IV**  
**nouveaux antiviraux efficace in vitro ?**

**LAVR 289  
anti protéase**

# Virus Respiratoire Syncytial



# VRS et Ac monoclonaux



Disponible depuis hiver 2023-2024

Beyfortus



**Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised In Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023–January 2024**

*Paireau J et al Influenza and Other Respiratory Viruses 2024*

“...We estimated nirsevimab effectiveness at 75.9% (48.5-88.7)...”

**Estimates of effectiveness and impact of nirsevimab on hospitalisations for RSV bronchiolitis in metropolitan France, 2023-2024 : a modelling study**

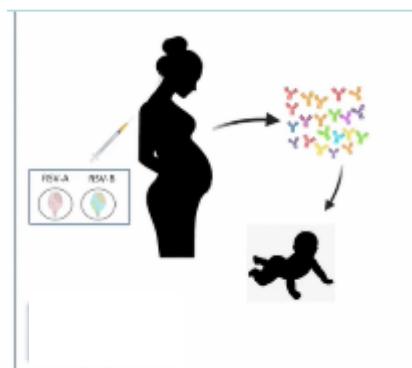
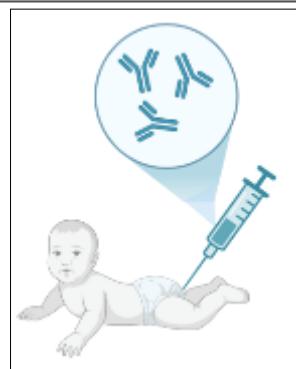
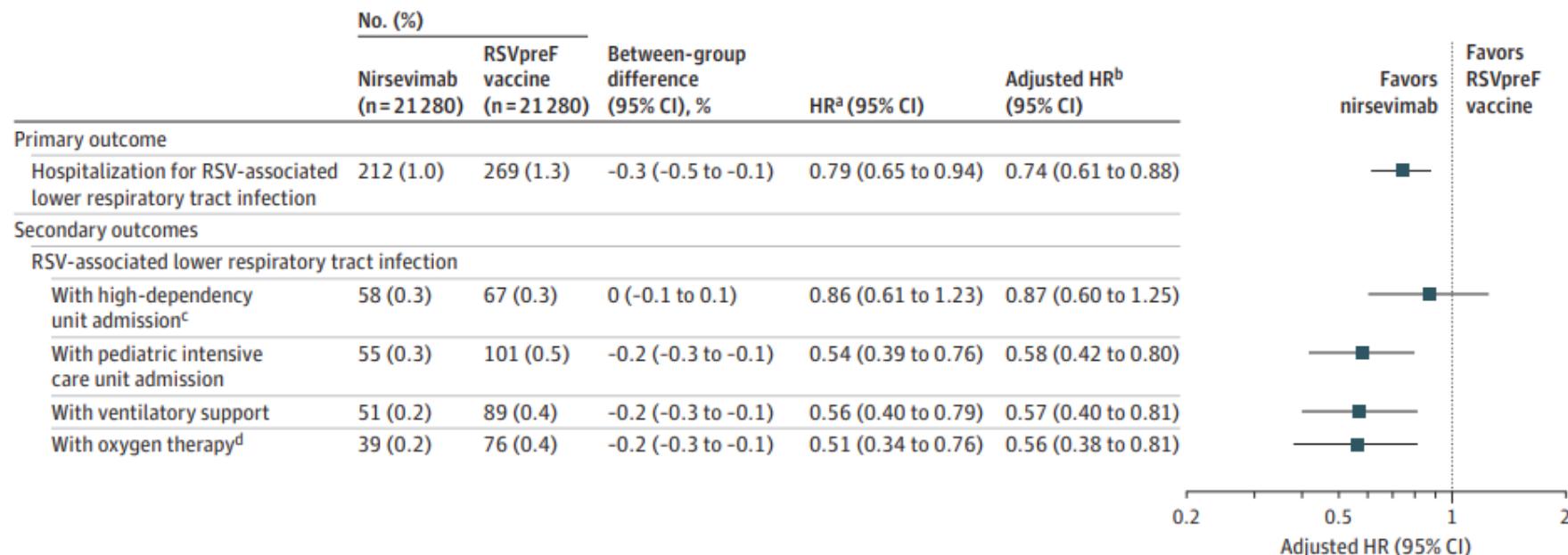
*Brault A et al Lancet Child Adolesc Health. 2024*

....Prevention of 5800 (95% CI 3700-7800) RSV-associated hospitalisations for bronchiolitis after emergency department visits among children younger than 24 months

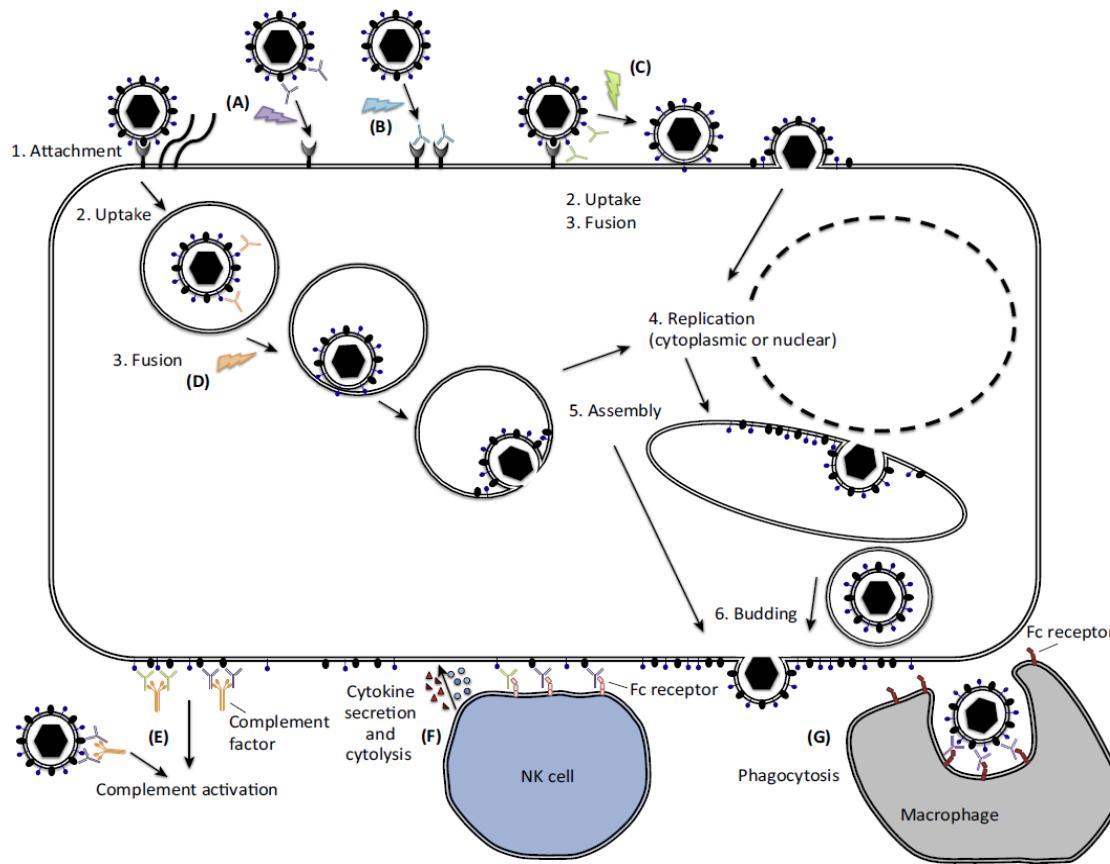
# Nirsevimab vs RSVpreF Vaccine for Respiratory Syncytial Virus–Related Hospitalization in Newborns

Jabagi MJ et al JAMA 2025

Figure 2. Comparative Analysis for Primary Outcome of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus (RSV)–Associated Lower Respiratory Tract Infection and Secondary Outcomes Among Matched Infants



# La révolution des Ac monoclonaux neutralisant



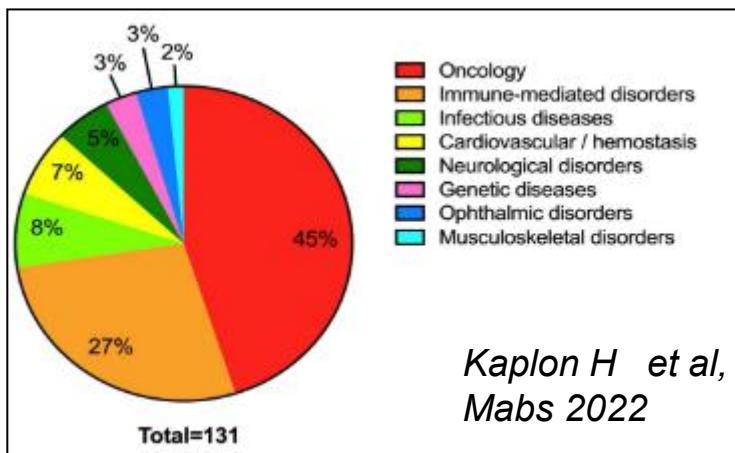
A/B/C : entrée du virus

D : décapsidation

E : opsonisation et activation complément

F : Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity (ADCC)

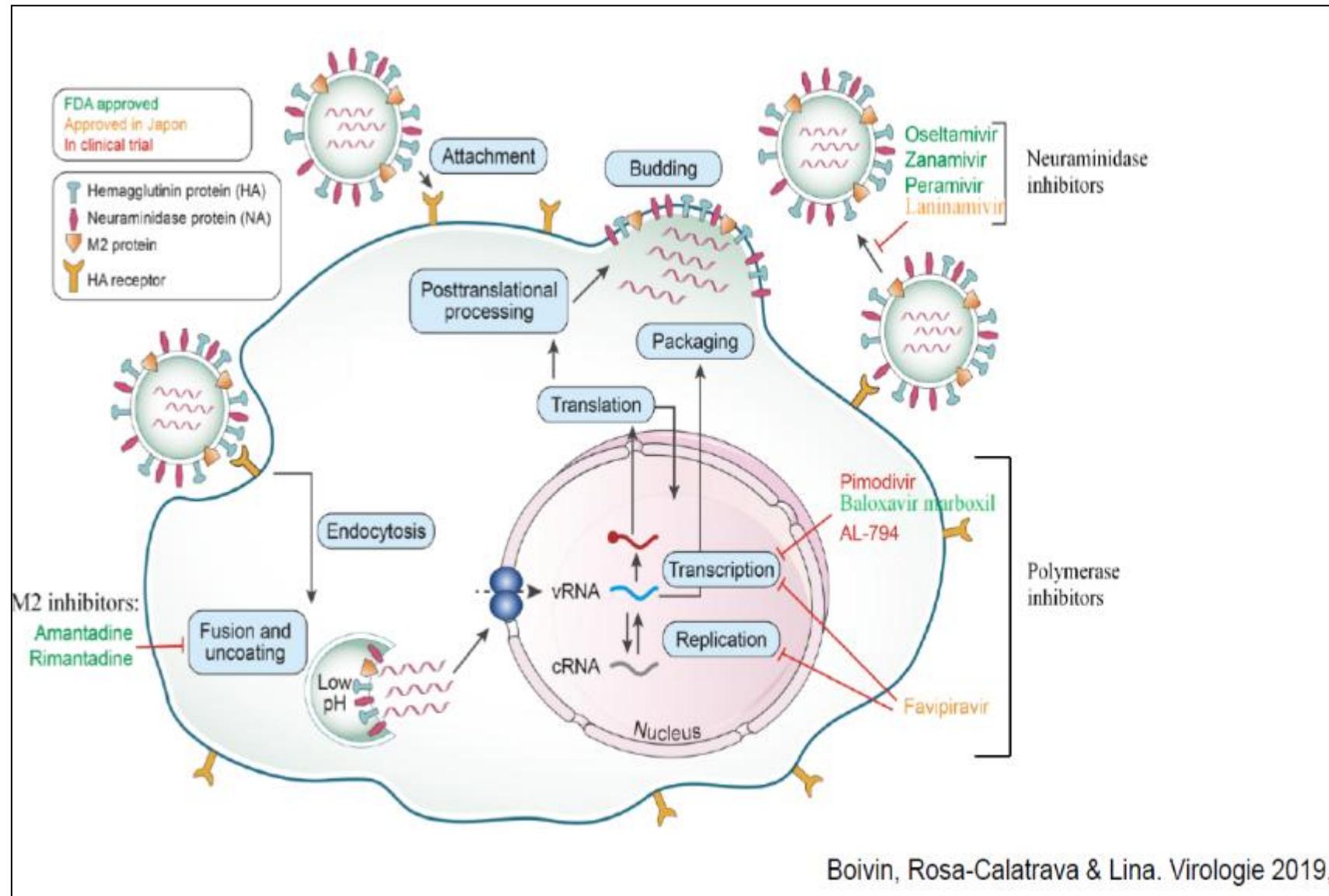
G : phagocytose



Kaplon H et al,  
Mabs 2022

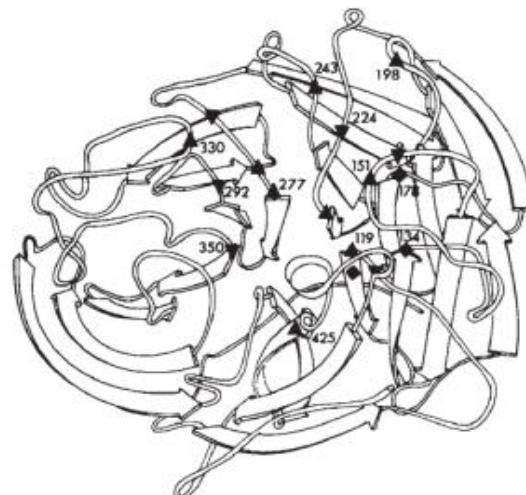
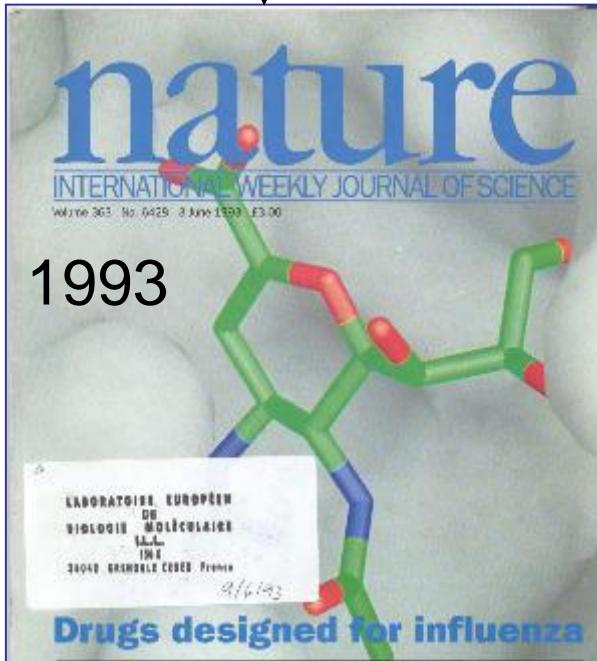
Wisskirchen K. Trends Pharmacol Sci 2014

# Grippe (Influenza)

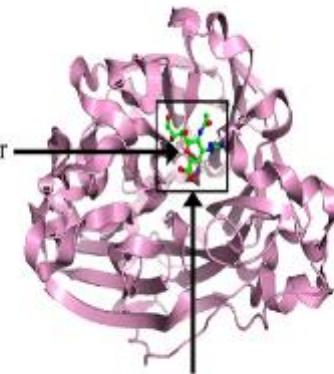


# Grippe : de la structure atomique à l'antiviral (synchrotron/ cryo microscopie)

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



(B) Influenza A neuraminidase



Drug binding pocket for drugs ( H - K )

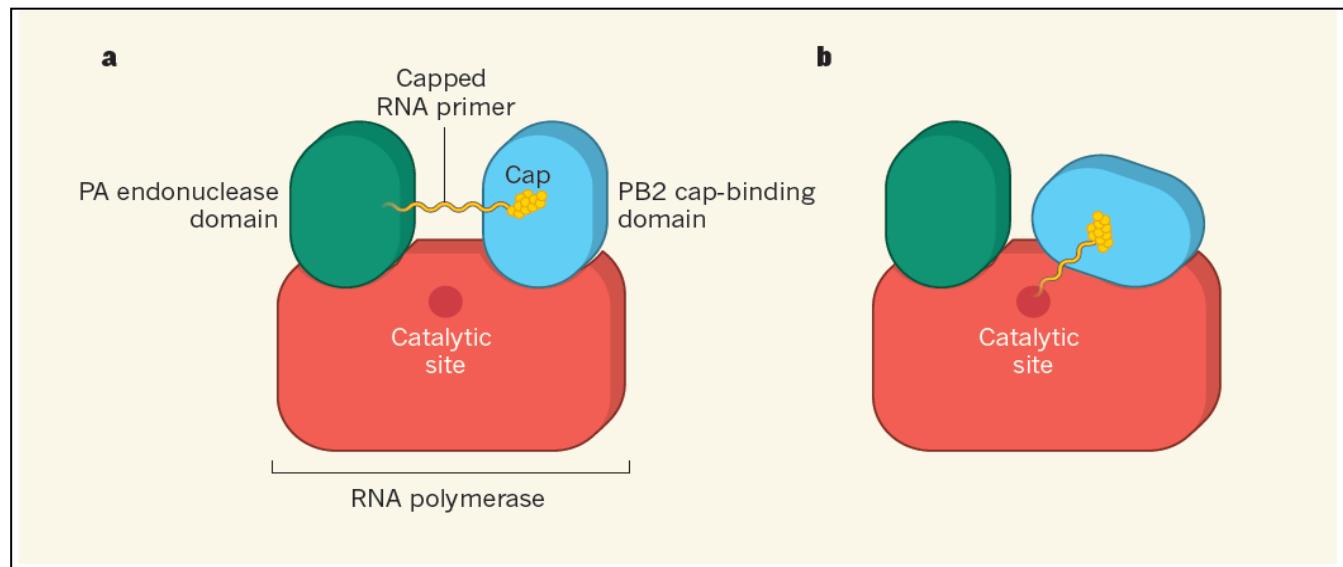
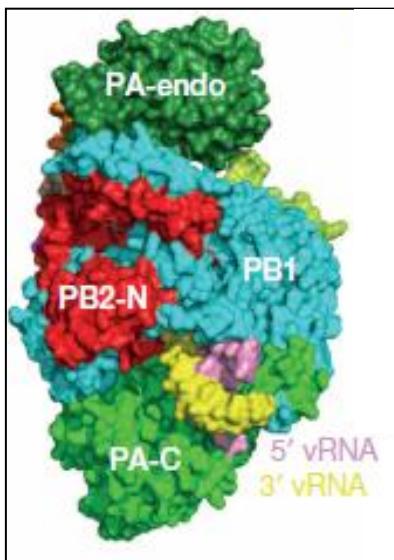


Essais Phase I / II /III

AMM TAMIFLU 2002

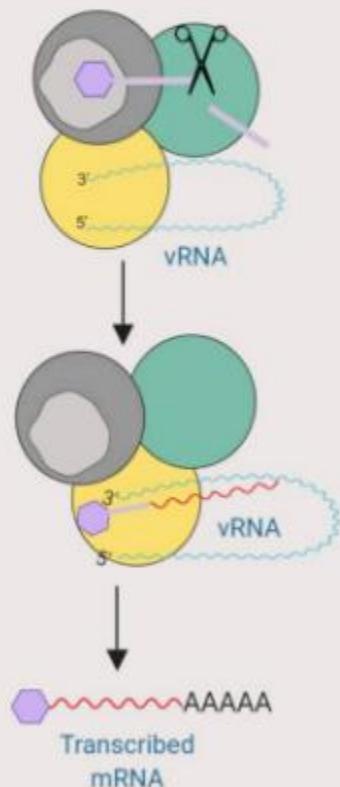
# Crystal structures of the complete RNA polymerases from influenza A and B viruses provide insight into how these enzymes initiate RNA synthesis, and reveal targets for antiviral drug design.

Pflug *Nature* 2014, Reich *Nature* 2014



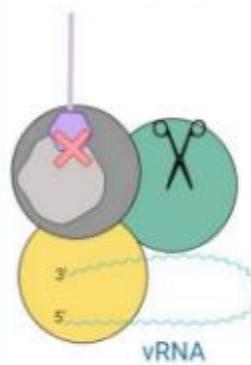
## Normal cap snatching and transcription

Legend:  
PB1 (Yellow circle)  
PB2 (Grey circle)  
PA (Teal circle)  
Capped host mRNA (Purple hexagon)

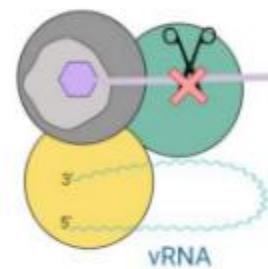


## Antiviral inhibition of viral polymerase

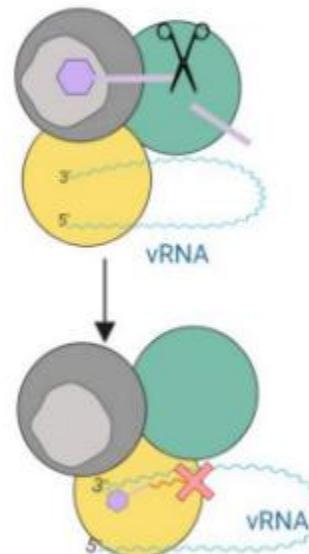
Pimodivir



Baloxavir & AL-794



Favipiravir



Inhibition of binding capped host mRNA

Inhibition of endonuclease activity

Inhibition of correct mRNA elongation

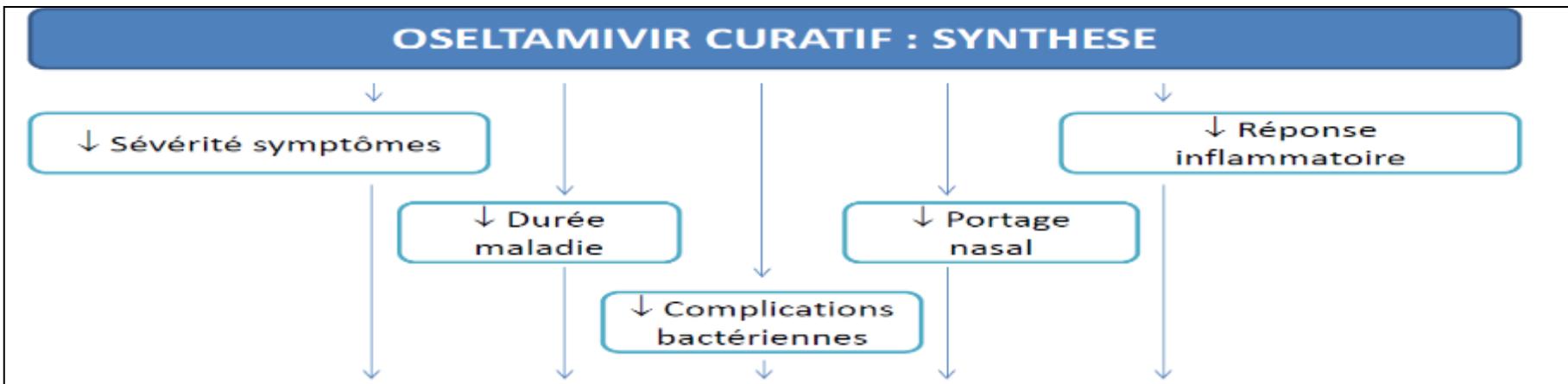
## Neuraminidase inhibitors: who, when, where?

*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*





# **Haut Conseil de la santé publique**

---

## **AVIS**

---

**relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière.**

---

16 mars 2018

- En curatif aux personnes symptomatiques suivantes, quel que soit l'âge (compte tenu de l'extension d'AMM de l'oseltamivir aux enfants de moins de 1 an) :
  - personnes jugées à risque de complications ciblées par la vaccination, y compris les femmes enceintes ;
  - personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état clinique s'aggrave, même au-delà des 48h après le début des symptômes ;
  - personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe.

**Rappelle**, en conformité avec l'avis du HCSP du 3 mars 2015, qu'il n'y a pas lieu de prescrire :

- un traitement antiviral curatif chez une personne symptomatique ne présentant aucun facteur de risque qui la rendrait éligible à la vaccination ;
- une prophylaxie post-exposition, en population générale et dans les collectivités, chez une personne ne présentant aucun facteur de risque ;
- une prophylaxie en pré-exposition.

- **En traitement prophylactique en post-exposition :**
  - uniquement chez les personnes jugées à risque de complications, âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ;
  - en collectivités de personnes à risque, tout particulièrement les collectivités de personnes âgées.

- **En traitement préemptif**, c'est-à-dire à dose curative pendant 5 jours (annexe 5), chez les personnes encore asymptomatiques mais jugées à risque très élevé de complications grippales, quel que soit l'âge, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe.

# Influenza virus : les inhibiteurs de la polymérase

Diapo Bruno Lina Lyon 2019

Favipiravir :

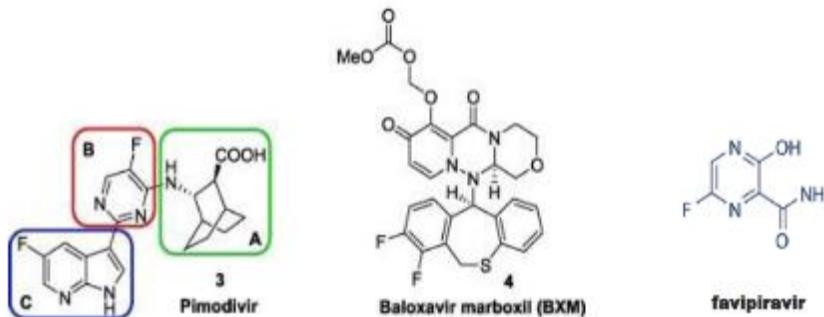
Faible efficacité in vivo

Pimodivir et Baloxavir :

Bonne efficacité in vivo

Testé en monothérapie (B)

Testés en association (F & B)



## EFFICACITE CLINIQUE ET ANTIVIRALE DU BALOXAVIR-MARBOXIL : RESUME

Xofluza™

Diapo V Escuret Ricai 2024

### Efficacité clinique

- au moins égale à celle de l'Oseltamivir et
- **supérieure à celle de l'Oseltamivir contre la grippe B**
- **Efficacité antivirale**
  - supérieure à celle de l'Oseltamivir
    - diminution plus rapide du titre viral
    - accrue si débuté tôt
    - intérêt dans la prévention de la transmission, études à poursuivre
  - **monodose : émergence de virus résistants transmissibles (enfants, ID) éliminés par l'immunité**
  - **plusieurs doses (tous les 3j) + INA → Synergie**
    - peut limiter l'émergence de virus résistants
    - études à poursuivre

© RICAI

# Antiviral Medications for Treatment of Non severe Influenza : A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Ya Gao et al JAMA Internal Medicine 2025

« ... baloxavir probably reduced risk of hospital admission for high-risk patients and may reduce time to alleviation of symptoms, without increasing adverse events related to treatment in patients with non severe influenza. All other antiviral drugs either probably have little or no effect, or uncertain effects on patient-important outcomes... »

Table 3. Summary of Effects of Antivirals vs Standard Care or Placebo

Antivirals	Absolute effect (95% CI)									
	Mortality per 1000		Admission to hospital per 1000		Admission to ICU per 1000	Any adverse events per 1000	Adverse events related to treatments per 1000	Serious adverse events per 1000	Time to alleviation of symptoms, d	Duration of hospitalization, d
	Low-risk patients	High-risk patients	Low-risk patients	High-risk patients						
Baseline risk	0.2	2	3	21	2	346	122	5	4.92	5.52
Baloxavir	-0.03 (-0.17 to 0.76) <sup>a</sup>	-0.34 (-1.72 to 7.64) <sup>a</sup>	-2 (-3 to 1) <sup>a</sup>	-16 (-20 to 4) <sup>b</sup>	No data	-52 (-87 to -17) <sup>a</sup>	-32 (-52 to -6) <sup>a</sup>	1 (-4 to 5) <sup>d</sup>	-1.02 (-1.41 to -0.63) <sup>d</sup>	No data
Favipiravir	-0.09 (-0.19 to 1.63) <sup>a</sup>	-0.86 (-1.92 to 16.30) <sup>a</sup>	-1 (-3 to 24) <sup>a</sup>	-9 (-20 to 171) <sup>c</sup>	No data	-14 (-62 to 45) <sup>c</sup>	-13 (-41 to 24) <sup>b</sup>	-2 (-7 to 4) <sup>d</sup>	-0.46 (-0.96 to 0.03) <sup>d</sup>	No data
Laninamivir	-0.10 (-0.20 to 4.79) <sup>a</sup>	-1.00 (-1.98 to 47.92) <sup>a</sup>	0 (-3 to 163) <sup>a</sup>	2 (-21 to 979) <sup>b</sup>	No data	-38 (-332 to 654) <sup>c</sup>	No data	-4 (-11 to 3) <sup>d</sup>	-0.57 (-1.01 to -0.14) <sup>b</sup>	No data
Oseltamivir	-0.03 (-0.13 to 0.21) <sup>a</sup>	-0.32 (-1.32 to 2.14) <sup>a</sup>	-1 (-1 to 1) <sup>a</sup>	-4 (-10 to 4) <sup>a</sup>	-2 (-7 to 3) <sup>a</sup>	-10 (-28 to 10) <sup>c</sup>	28 (12 to 48) <sup>d</sup>	0 (-3 to 2) <sup>d</sup>	-0.75 (-0.93 to -0.57) <sup>d</sup>	-0.35 (-3.19 to 2.49) <sup>c</sup>
Peramivir	-0.12 (-0.19 to 0.61) <sup>a</sup>	-1.22 (-1.92 to 6.08) <sup>a</sup>	No data	No data	19 (-17 to 55) <sup>c</sup>	-14 (-38 to 17) <sup>c</sup>	-1 (-32 to 39) <sup>b</sup>	0 (-7 to 6) <sup>b</sup>	-0.95 (-1.28 to -0.62) <sup>b</sup>	-1.04 (-3.90 to 1.82) <sup>c</sup>
Umifenovir	-0.03 (-0.20 to 9.26) <sup>a</sup>	-0.30 (-1.96 to 92.62) <sup>a</sup>	-2 (-3 to 17) <sup>a</sup>	-15 (-21 to 120) <sup>c</sup>	No data	-114 (-253 to 235) <sup>c</sup>	-52 (-94 to 45) <sup>c</sup>	No data	-1.10 (-1.57 to -0.63) <sup>b</sup>	No data
Zanamivir	-0.02 (-0.13 to 0.26) <sup>a</sup>	-0.24 (-1.32 to 2.56) <sup>a</sup>	1 (-1 to 2) <sup>a</sup>	4 (-4 to 15) <sup>a</sup>	No data	-28 (-48 to -7) <sup>b</sup>	6 (-12 to 26) <sup>b</sup>	2 (-1 to 6) <sup>b</sup>	-0.68 (-0.93 to -0.43) <sup>d</sup>	-1.10 (-2.30 to 0.10) <sup>c</sup>
Amantadine	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	-0.78 (-1.30 to -0.26) <sup>b</sup>	No data

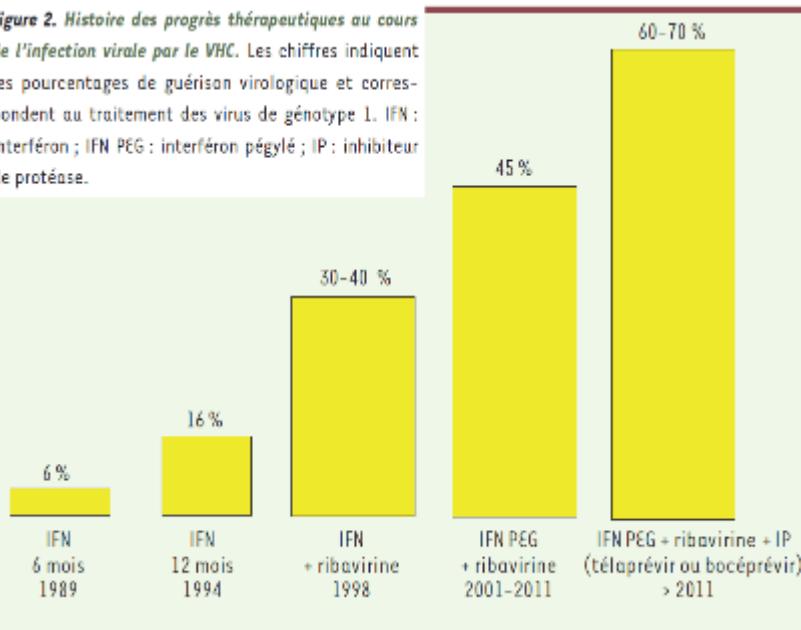
Abbreviation: ICU intensive care unit

<sup>a</sup>Very low certainty

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

Stanislas Pol Médecine / Sciences 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.



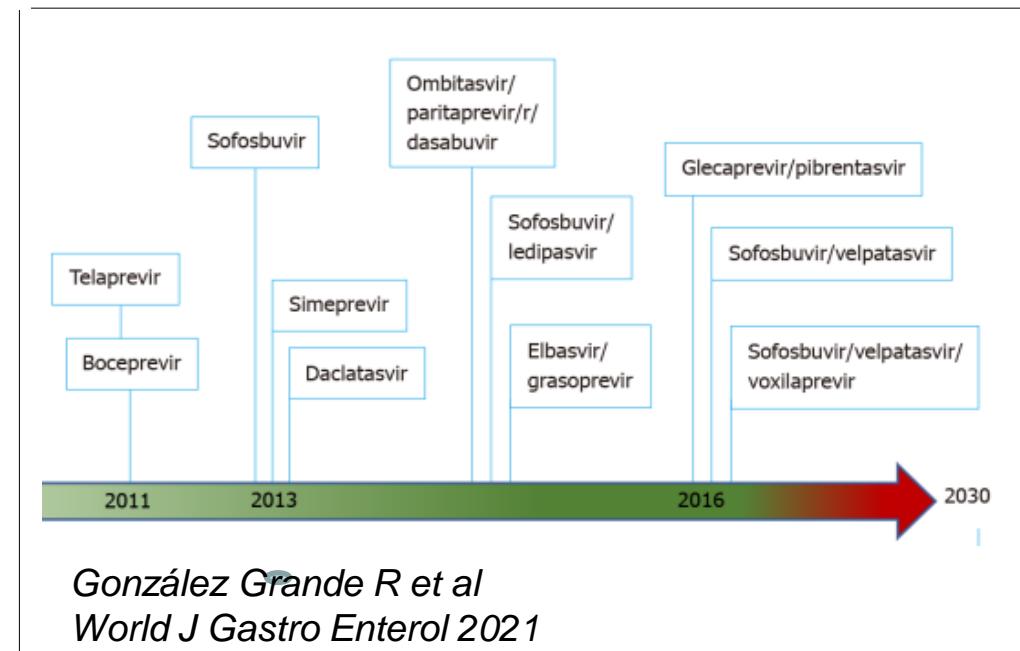
## Antiviraux à action directe

~ 95 -100 % de guérison en 2020

...previr : anti protéase

...asvir : anti NS5A

...buvir : anti NS5B (polymérase)



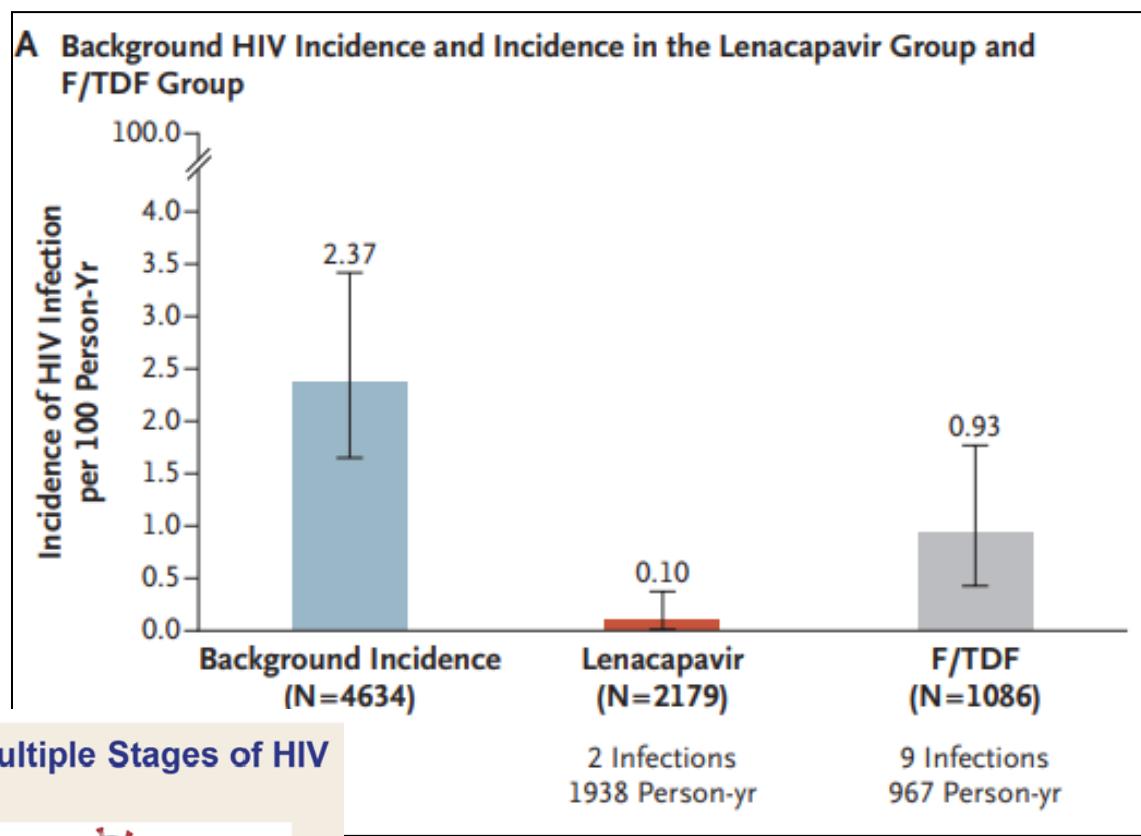
González Grande R et al  
World J Gastro Enterol 2021

2025 : des doutes quant à la possibilité d'éliminer le virus de l'hépatite C en France d'ici 2030  
nécessité d'améliorer le dépistage en ciblant davantage les populations à risque  
nécessité de financer les traitements en hôpital psychiatrique

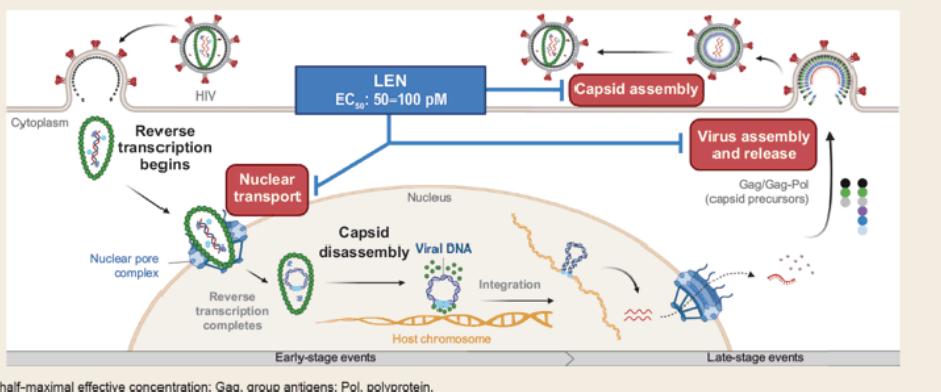
# VIH : les belles histoires en cours : la long acting PREP

## Twice-Yearly Lenacapavir for HIV Prevention in Men and Gender-Diverse Persons

Kelley CF et al *N Engl J Med* 2025



## Lenacapavir (LEN; GS-6207) Targets Multiple Stages of HIV Replication Cycle<sup>1,2</sup>



# VIH : les belles histoires ... qui peuvent être remises en cause



Onusida novembre 2025 :

« ... la lutte mondiale contre le VIH-sida a été confrontée en 2025 à son "revers le plus important depuis des décennies, en raison de la crise des financements liée notamment aux coupes budgétaires américaines mais aussi européennes .... »

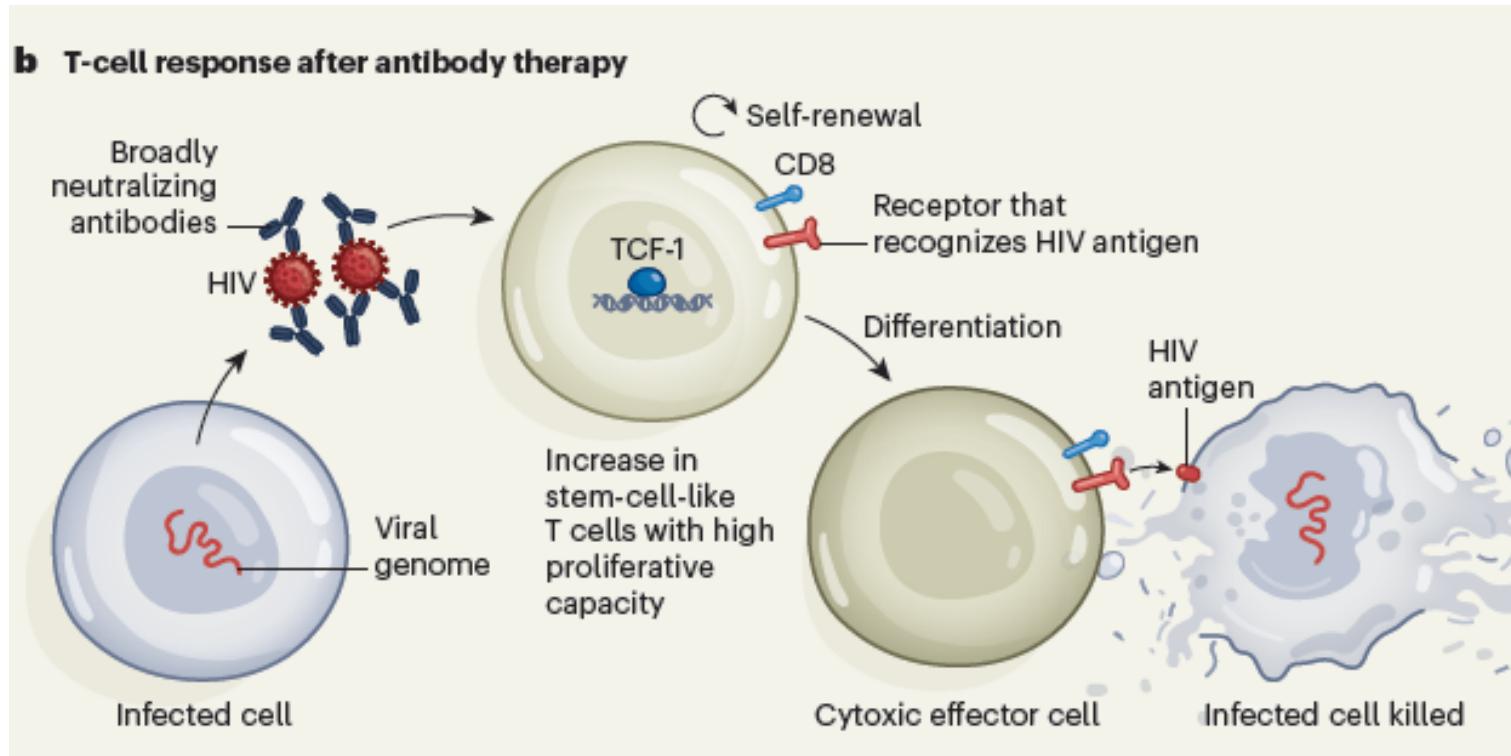
- Recrudescence des contaminations et des décès
- Echec probable des objectif 95 /95 / 95 de 2030



# VIH : éradication fonctionnelle ou définitive

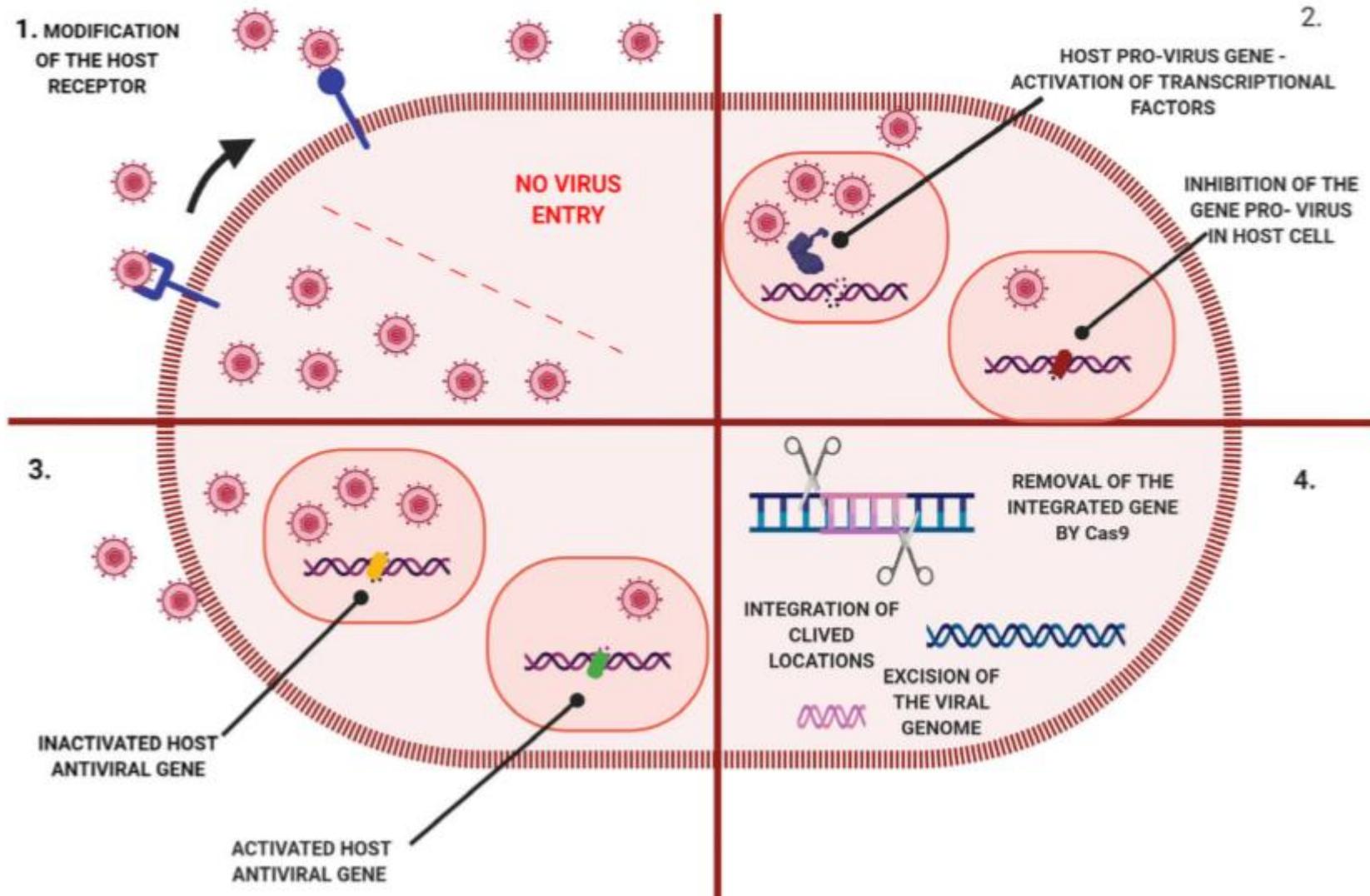
**T cells with stem-cell-like properties could work with antibody therapies to control HIV after a person stops taking antiviral pills**

Kiani, Z. et al. *Nature* 2025. Peluso, M. J. et al. *Nature* 2025.



# CRISPR/ cas9

## ( Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)



# Conclusion 1 : Antiviraux : une histoire sans fin ?

## The Perpetual Challenge of Infectious Diseases

Fauci A. *N Engl 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 Engl J Med* 2022

Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARS) rapport 2024 sur les situations sanitaires exceptionnelles majeures susceptibles de survenir dans les 2 à 5 prochaines années :

### risque majeur :

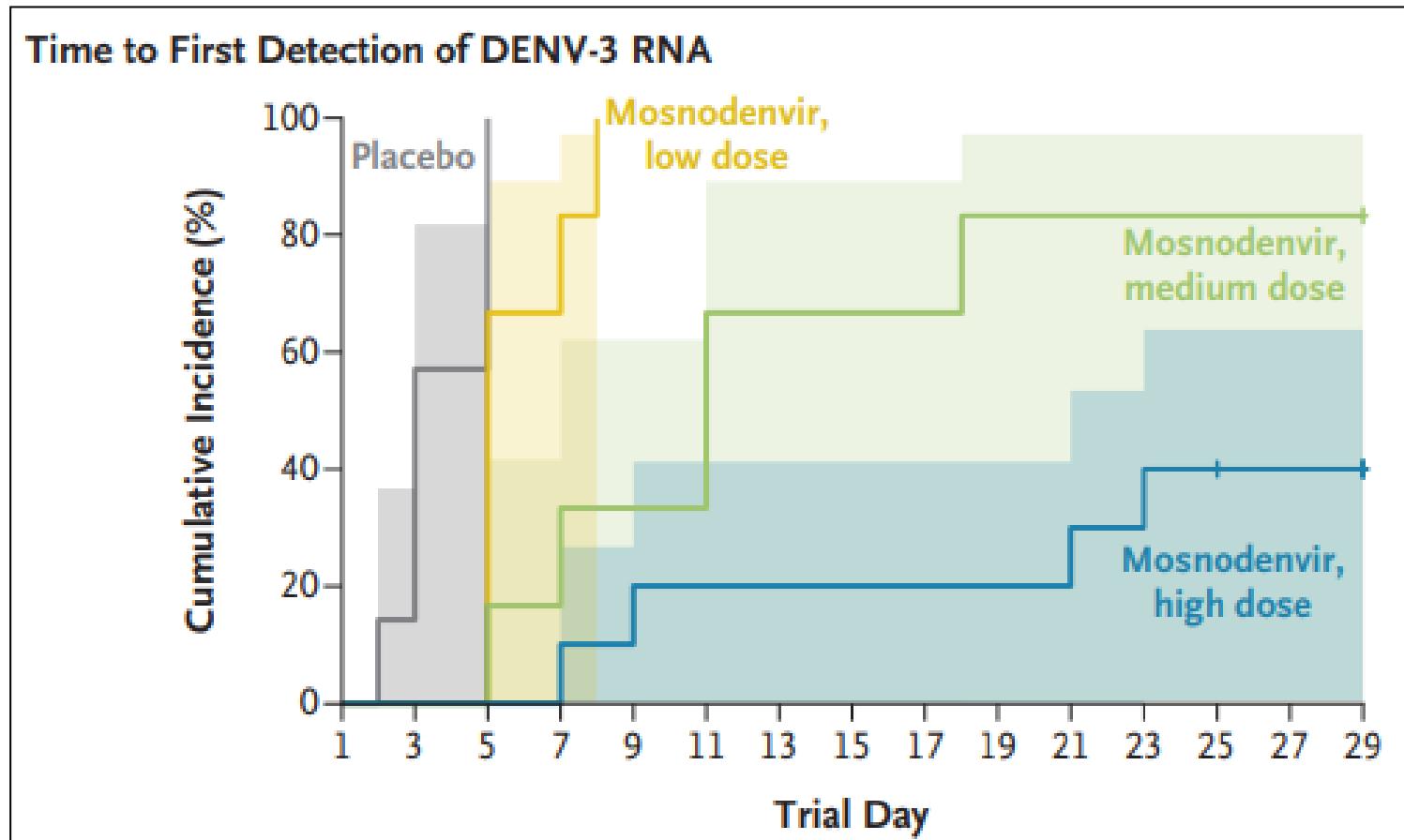
- . infections respiratoires zoonotiques pandémiques :  
grippe zoonotique ( H5N1 ? ) et nouveaux coronavirus
- . arboviroses :  
dengue / virus West-Nile

### risque moindre :

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

## Daily Mosnodenvir as Dengue Prophylaxis in a Controlled Human Infection Model

Durbin AP et al N Engl J Med 2025



## Conclusion 2

### L'arsenal antiviral progresse :

- Nouveaux antiviraux « à action directe »

caractérisation structurale des cibles virales  
repositionnement d'ancienne drogues  
molécules antisens

- Compréhension des interactions entre protéine virale et protéine cellulaire (Interactome) : nouvelles cibles
- révolution en cours Immunothérapie (Ac neutralisant / CTL / ...)
- nanotechnologie

Intérêt des tt précoces, des associations d'antiviraux , associations AV+ immunomodulateurs

Possibilité d'éradication fonctionnelle ou définitive (Cure) des infections virales persistantes ?

(Importance de la vaccination)