

# **Inhibiteurs de la neuraminidase**

**Rationnel, leçons de la pandémie et recommandations**

---

**Odile Launay et Christian Chidiac**

Maladies infectieuses et tropicales  
Hôpital Cochin, Paris  
Hospices Civils de Lyon

# Cas clinique

Vous voyez aux urgences Mr X, 45 ans, transplanté rénal depuis 5 ans. Il est vacciné chaque année contre la grippe.

Il présente depuis 24h une fièvre à 39° et une toux. Depuis le matin il est essoufflé.

Son fils âgé de 4 ans présente les mêmes symptômes depuis 48 heures.

L'auscultation pulmonaire est normale.

Que lui proposez vous:

1. Pas de traitement puisqu'il est vacciné
2. Un traitement par oseltamivir à démarrer seulement si la PCR grippe est positive sur le prélèvement nasopharyngé réalisé en urgence
3. Un traitement par oseltamivir à démarrer le plus rapidement possible
4. Un traitement antibiotique par amoxicilline-ac clavulanique

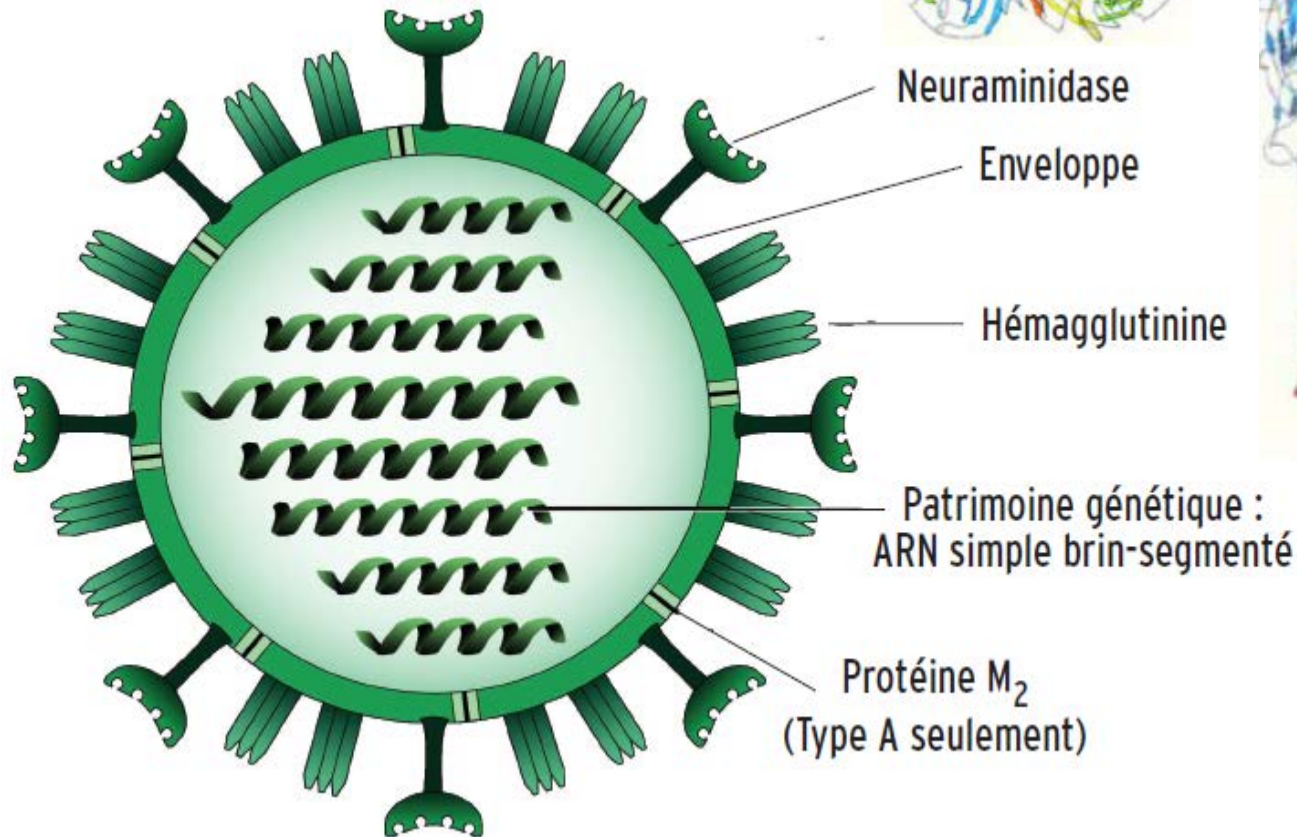
# Cas clinique (suite)

Par rapport à l'exposition à son fils, quelle attitude aurait du être adoptée?

- rien puisque le patient est vacciné contre la grippe
- un traitement par oseltamivir uniquement en cas de grippe documentée virologiquement et au plus tard dans les 24 heures après le début de l'exposition
- un traitement par oseltamivir en cas de symptomatologie typique de grippe, le plus tôt possible après l'exposition
- un traitement par oseltamivir en cas de grippe documentée virologiquement ou de symptomatologie typique de grippe, dans un délai maximum de 48 après l'exposition

# Structure virale et neuraminidase

## HxNx



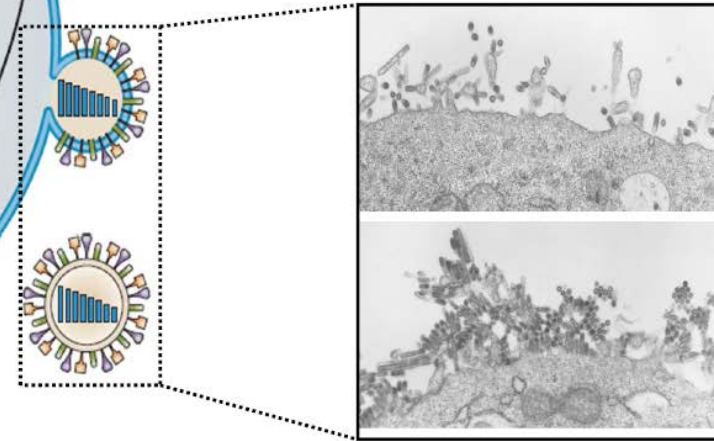
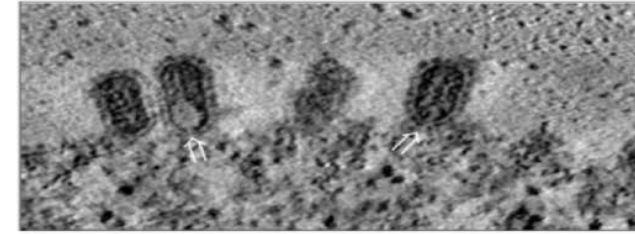
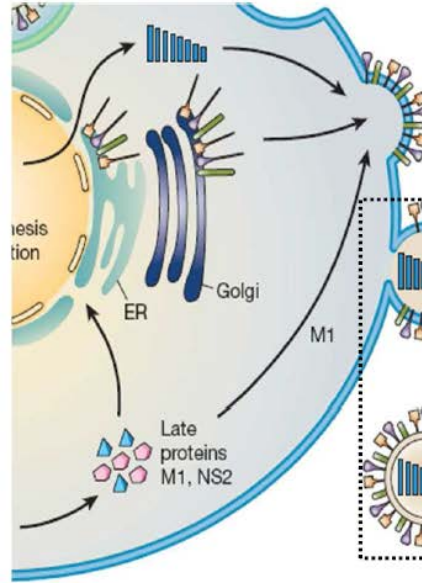
**Grande variabilité des protéines de surface des virus grippaux**

# Structure virale et neuraminidase

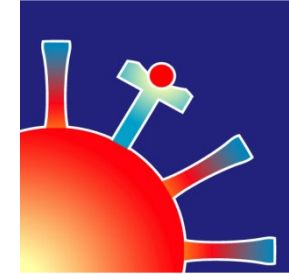
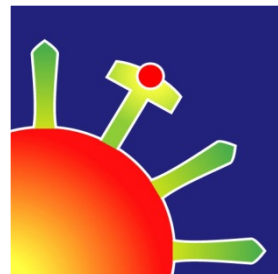
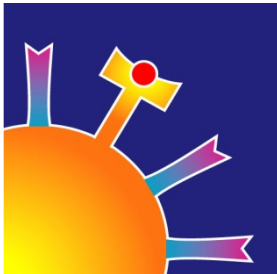
## Rôle de la neuraminidase

Glycoprotéine de surface

Libération des virions  
à partir de la cellule  
infectée



## Site actif de la NA très conservé



→ **Cible idéale pour l'intervention anti-virale**

# Traitement curatif

---

# Réduction de la durée de la maladie

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1999) **44**, Topic B, 23–29

JAC

## Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis

A. S. Monto<sup>a\*</sup>, A. Webster<sup>b</sup> and O. Keene<sup>b</sup>

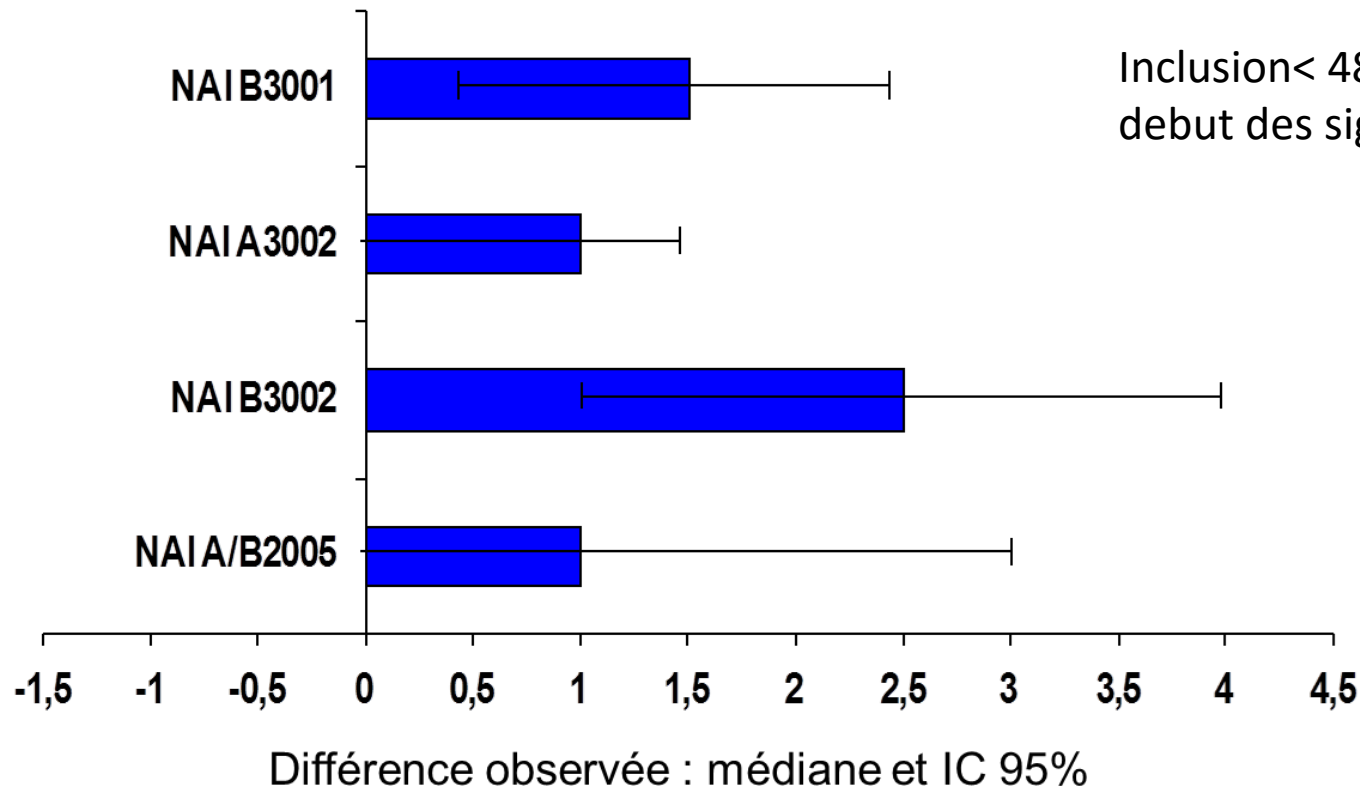
<sup>a</sup>Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, USA;

<sup>b</sup>Glaxo Wellcome Research and Development, Greenford, Middlesex, UK

Zanamivir  
4 essais princeps

Zanamivir 5 j (n=630)  
vs placebo (n=595)

Inclusion < 48h apres  
debut des signes



# Réduction de la durée de la maladie

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1999) **44**, Topic B, 23–29

JAC

## Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis

A. S. Monto<sup>a\*</sup>, A. Webster<sup>b</sup> and O. Keene<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, USA;*

<sup>b</sup>*Glaxo Wellcome Research and Development, Greenford, Middlesex, UK*

Zanamivir  
4 essais princeps

Zanamivir (n=630)  
vs placebo (n=595)

Population	Placebo (n)	Zanamivir (n)	Difference in days	P-value
ITT	6.0 (1102)	5.0 (1133)	1.0	<0.001
Influenza positive	6.0 (765)	5.0 (807)	1.0	<0.001
Febrile <sup>a</sup>	6.5 (595)	5.0 (630)	1.5	<0.001
Afebrile	5.5 (161)	5.0 (161)	0.5	0.254
Symptoms not severe	5.5 (543)	4.5 (555)	1.0	<0.001
Symptoms severe <sup>b</sup>	8.0 (222)	5.0 (252)	3.0	<0.001
Age <50 years	6.0 (619)	5.0 (690)	1.0	<0.001
Age ≥50 years	7.5 (146)	4.5 (117)	3.0	0.003
High-risk	8.0 (106)	5.5 (89)	2.5	0.114

<sup>a</sup>Baseline temperature ≥37.8°C; <sup>b</sup>Investigator's baseline global assessment of symptoms.



# Réduction de la durée de la maladie

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1999) **44**, Topic B, 23–29

JAC

## Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis

A. S. Monto<sup>a\*</sup>, A. Webster<sup>b</sup> and O. Keene<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, USA;*

<sup>b</sup>*Glaxo Wellcome Research and Development, Greenford, Middlesex, UK*

Zanamivir  
4 essais princeps

Zanamivir (n=630)  
vs placebo (n=595)

Population	Placebo (n)	Zanamivir (n)	Difference in days	P-value
ITT	6.0 (1102)	5.0 (1133)	1.0	<0.001
Influenza positive	6.0 (765)	5.0 (807)	1.0	<0.001
Febrile <sup>a</sup>	6.5 (595)	5.0 (630)	1.5	<0.001
Afebrile	5.5 (161)	5.0 (161)	0.5	0.254
Symptoms not severe	5.5 (543)	4.5 (555)	1.0	<0.001
Symptoms severe <sup>b</sup>	8.0 (222)	5.0 (252)	3.0	<0.001
Age <50 years	6.0 (619)	5.0 (690)	1.0	<0.001
Age ≥50 years	7.5 (146)	4.5 (117)	3.0	0.003
High-risk	8.0 (106)	5.5 (89)	2.5	0.114

<sup>a</sup>Baseline temperature ≥37.8°C; <sup>b</sup>Investigator's baseline global assessment of symptoms.

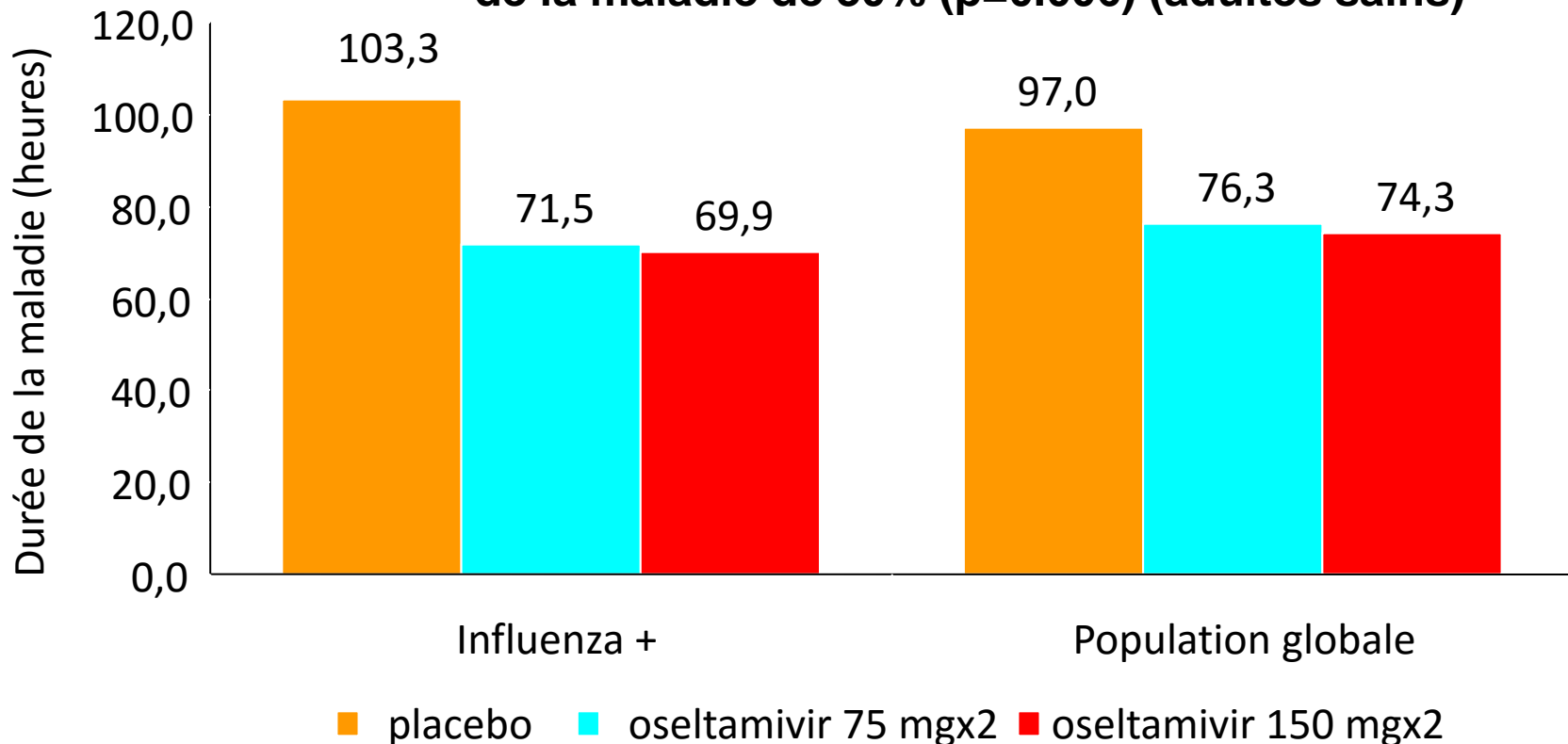
# Réduction de la durée de la maladie

## Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza: A Randomized Controlled Trial.

Treanor, John; Hayden, Frederick; Vrooman, Peter; Barbarash, Rick; Bettis, Robert; Riff, Dennis; Singh, Sudeep; Kinnersley, Nelson; Ward, Penelope; Mills, Roger

JAMA. 283(8):1016-1024, February 23, 2000.

### Réduction globale de la durée médiane de la maladie de 30% (p=0.006) (adultes sains)



# Réduction de la durée de la maladie

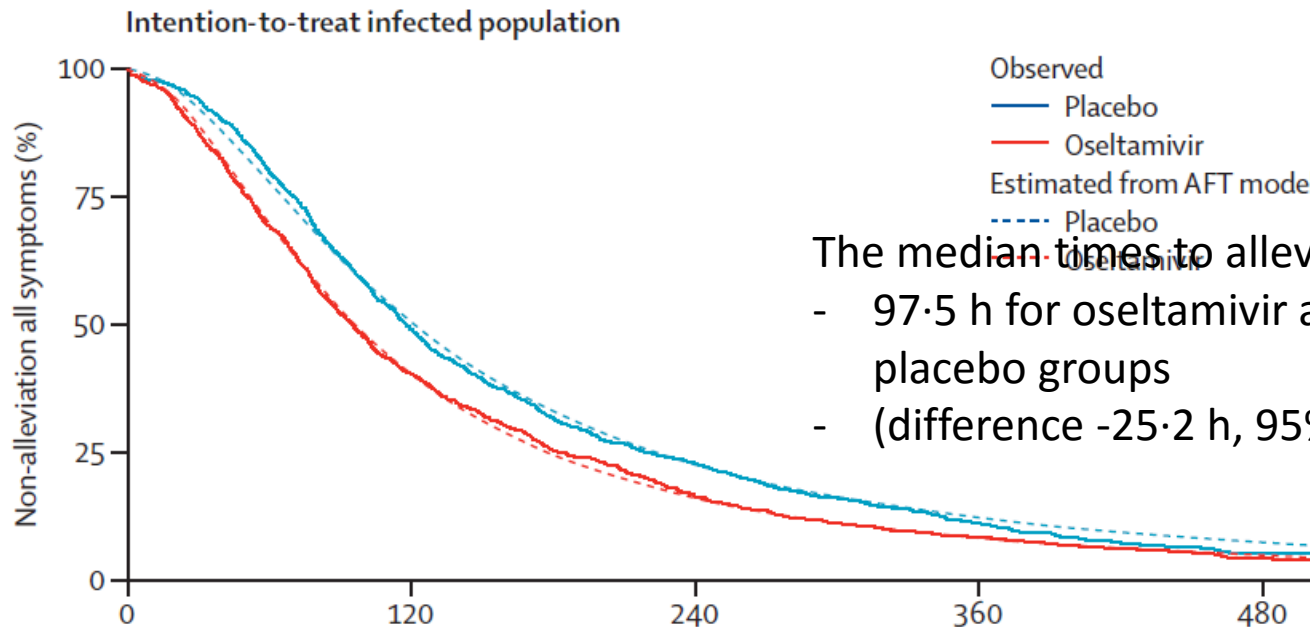
## Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials

Lancet; 2015

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

9 essais cliniques – 4328 patients

### DUREE DES SYMPTOMES



#### Number at risk

Placebo	1295	621	272	134	20
Oseltamivir	1565	624	243	128	25

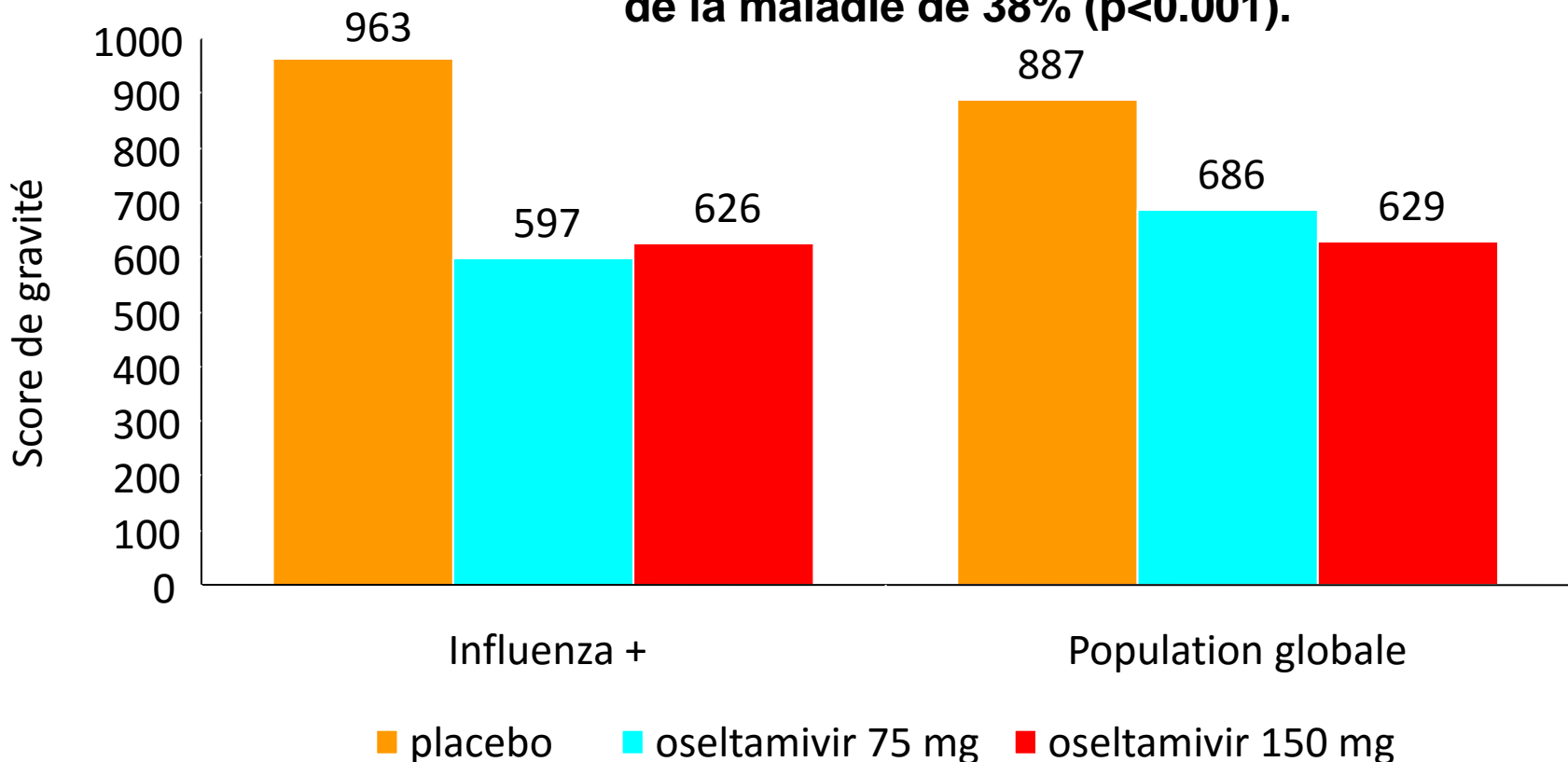
# Réduction de la sévérité de la maladie

## Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza: A Randomized Controlled Trial.

Treanor, John; Hayden, Frederick; Vrooman, Peter; Barbarash, Rick; Bettis, Robert; Riff, Dennis; Singh, Sudeep; Kinnersley, Nelson; Ward, Penelope; Mills, Roger

JAMA. 283(8):1016-1024, February 23, 2000.

### Réduction de l'AUC du score médian de gravité de la maladie de 38% ( $p < 0.001$ ).



# Réduction de la sévérité de la maladie

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

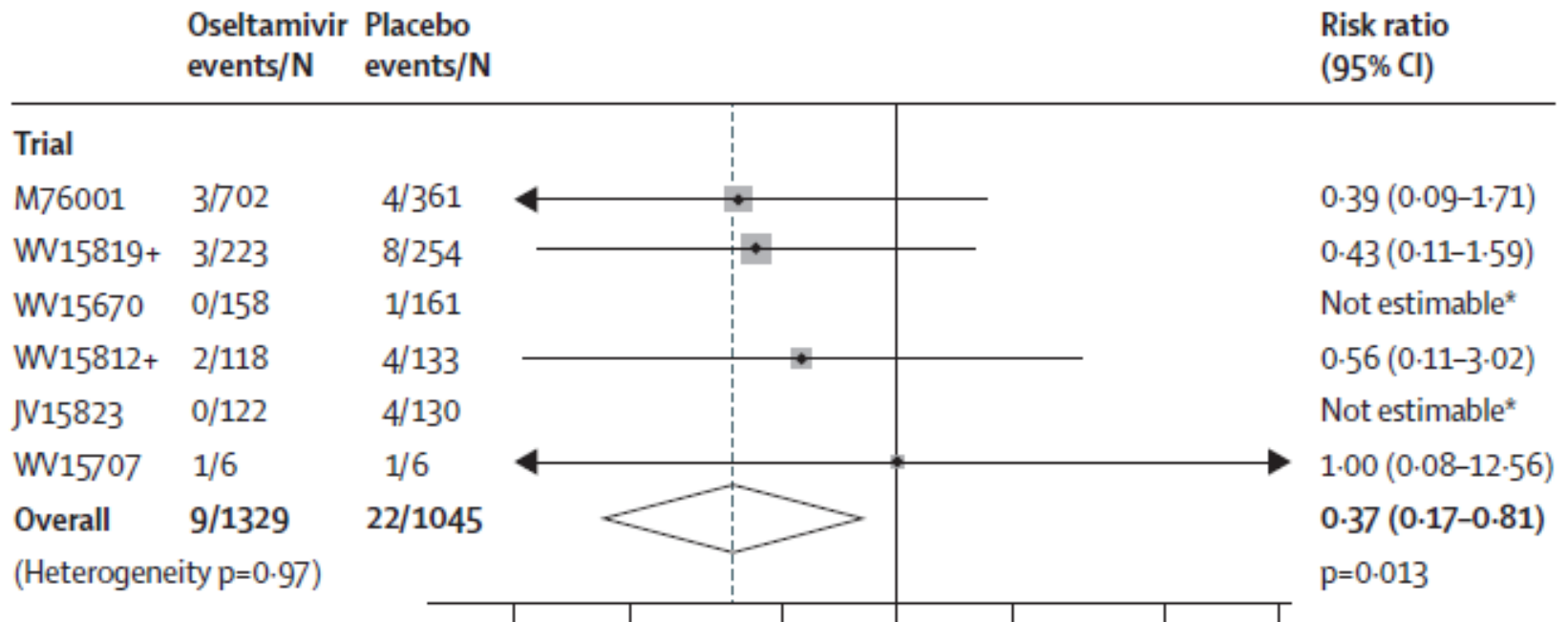
Lancet; 2015

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

9 essais cliniques – 4328 patients

### HOSPITALISATION

Admitted to hospital, intention-to-treat infected population



# Importance de la précocité du traitement

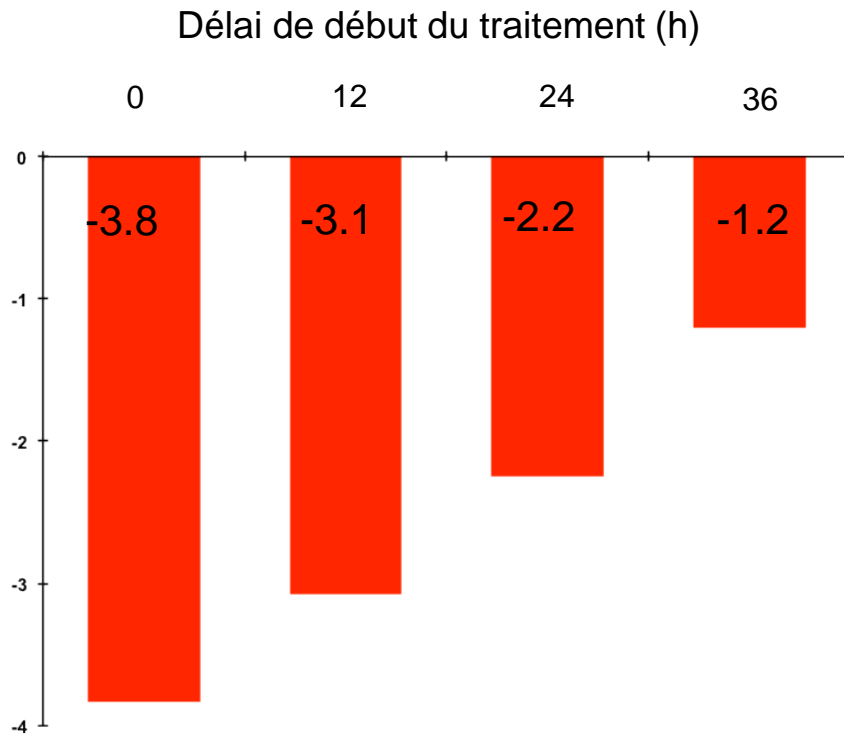
*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) **51**, 123–129

DOI: 10.1093/jac/dkg007

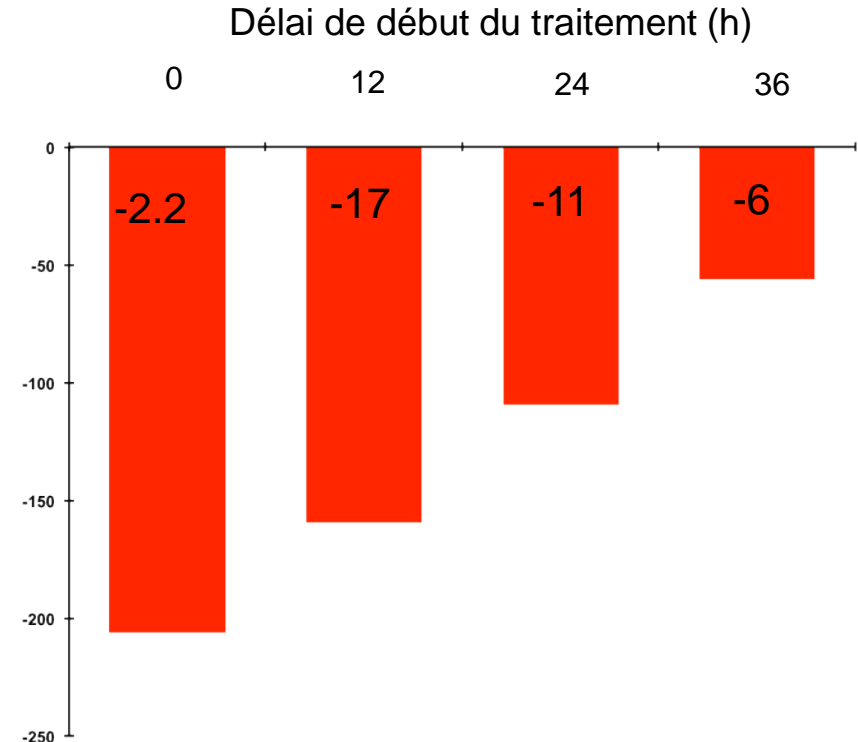
## Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment

F. Y. Aoki<sup>1\*</sup>, M. D. Macleod<sup>2</sup>, P. Paggiaro<sup>3</sup>, O. Carewicz<sup>4</sup>, A. El Sawy<sup>5</sup>, C. Wat<sup>6</sup>, M. Griffiths<sup>6</sup>,  
E. Waalberg<sup>7</sup> and P. Ward<sup>6</sup> on behalf of the IMPACT Study Group†

Etude « IMPACT », JAC 2003



Réduction de la durée (jours)  
*versus* début à 48 h  
 $P < 0,0001$



Réduction de la sévérité (AUC du score)  
*versus* début à 48 h  
 $P = 0,023$

# Les leçons de la pandémie : population générale

---

## Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico

Guillermo Domínguez-Cherit, MD; Stephen E. Lapinsky, MB, BCh, MSc; Alejandro E. Macias, MD; Ruxandra Pinto, PhD(Stat); Lourdes Espinosa-Perez, MD; Alethse de la Torre, MD; Manuel Poblano-Morales, MD; Jose A. Baltazar-Torres, MD; Edgar Bautista, MD; Abril Martinez, MD; Marco A. Martinez, MD; Eduardo Rivero, MD; Rafael Valdez, MD; Guillermo Ruiz-Palacios, MD; Martín Hernández, MD; Thomas E. Stewart, MD; Robert A. Fowler, MD, MS(Epi)

*JAMA*. 2009;302(17):1880-1887. doi:10.1001/jama.2009.1536.

Etude observationnelle

58 patients de réanimation

Grippes confirmée / probable / suspectée

50 patients sous ventilation mécanique

**Traitement par InhNA (78%) : survie OR 8,5 (95%CI 1.2-62.8)**

# Les leçons de la pandémie : population générale

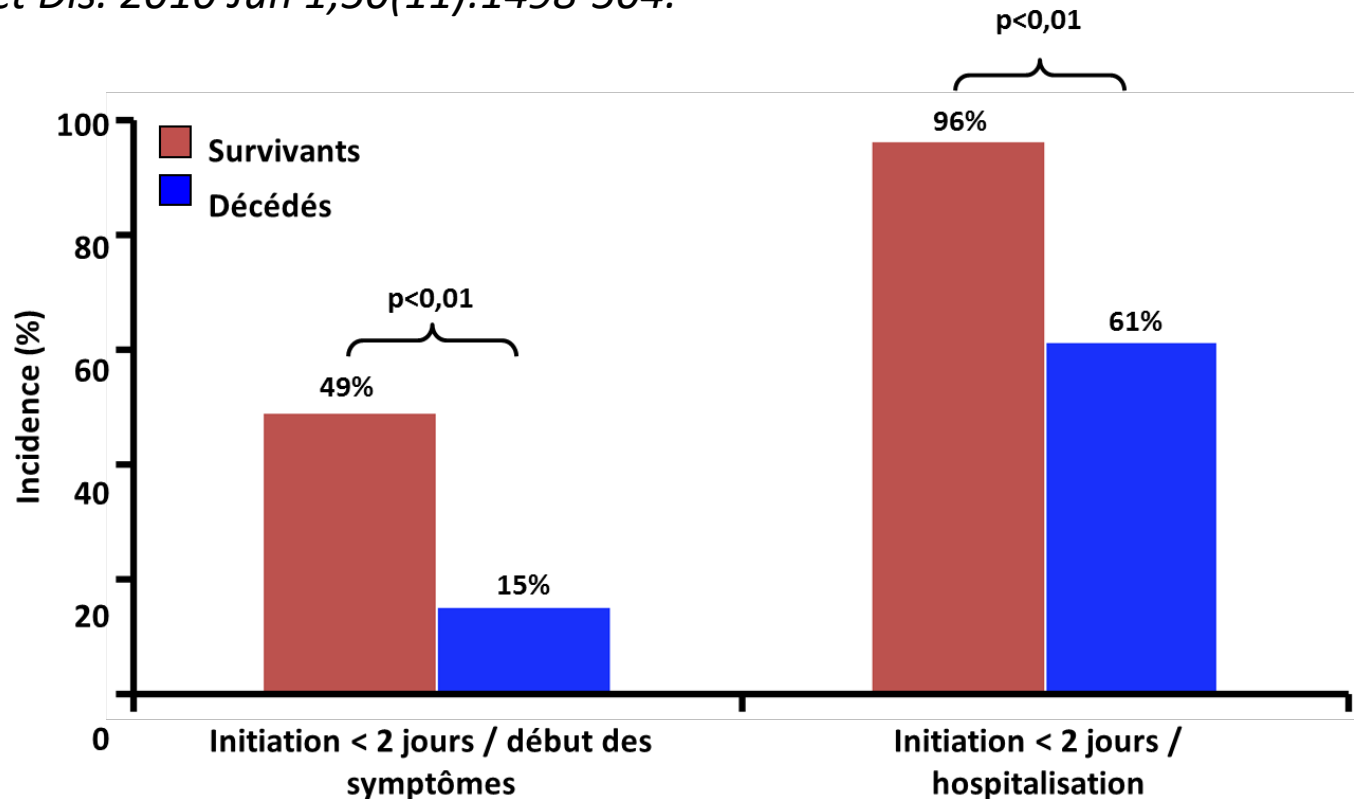
## Fatalities Associated with the 2009 H1N1 Influenza A Virus in New York City

Ellen H. Lee,<sup>1</sup> Charles Wu,<sup>2</sup> Elsie U. Lee,<sup>1</sup> Alaina Stoute,<sup>1</sup> Heather Hanson,<sup>1</sup> Heather A. Cook,<sup>1</sup> Beth Nivin,<sup>1</sup> Annie D. Fine,<sup>1</sup> Bonnie D. Kerker,<sup>2</sup> Scott A. Harper,<sup>1</sup> Marcelle C. Layton,<sup>1</sup> and Sharon Balter,<sup>1</sup> for the New York City Department of Health and Mental Hygiene 2009 H1N1 Influenza Investigation Team\*

<sup>1</sup>Bureau of Communicable Disease, Division of Disease Control, and <sup>2</sup>Bureau of Epidemiology Services, Division of Epidemiology, New York City Department of Health and Mental Hygiene, New York

123 patients hospitalisés  
28 décès

*Clin Infect Dis.* 2010 Jun 1;50(11):1498-504.





# Les leçons de la pandémie : population générale

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009

Seema Jain, M.D., Laurie Kamimoto, M.D., M.P.H., Anna M. Bramley, M.P.H.,  
Ann M. Schmitz, D.V.M., Stephen R. Benoit, M.D., M.P.H.,  
Janice Louie, M.D., M.P.H., David E. Sugerman, M.D., M.P.H.,  
Jean K. Druckenmiller, B.S., S.M.(N.R.M.), Kathleen A. Ritger, M.D., M.P.H.,  
Rashmi Chugh, M.D., M.P.H., Supriya Jasuja, M.D., M.P.H.,  
Meredith Deutscher, M.D., Sanny Chen, Ph.D., M.H.S., John D. Walker, M.D.,  
Jeffrey S. Duchin, M.D., Susan Lett, M.D., M.P.H., Susan Soliva, M.P.H.,  
Eden V. Wells, M.D., M.P.H., David Swerdlow, M.D., Timothy M. Uyeki, M.D., M.P.H.,  
Anthony E. Fiore, M.D., M.P.H., Sonja J. Olsen, Ph.D., Alicia M. Fry, M.D., M.P.H.,  
Carolyn B. Bridges, M.D., Lyn Finelli, Dr.P.H., for the 2009 Pandemic Influenza A  
(H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team\*

272 premiers cas hospitalisés  
aux USA rapportés aux CDC

**SEUL FACTEUR ASSOCIE A LA  
SURVIE : MISE SOUS InhNA  
DANS LES 48h SUIVANT LE  
DEBUT DES SYMPTOMES**

# Les leçons de la pandémie : population générale

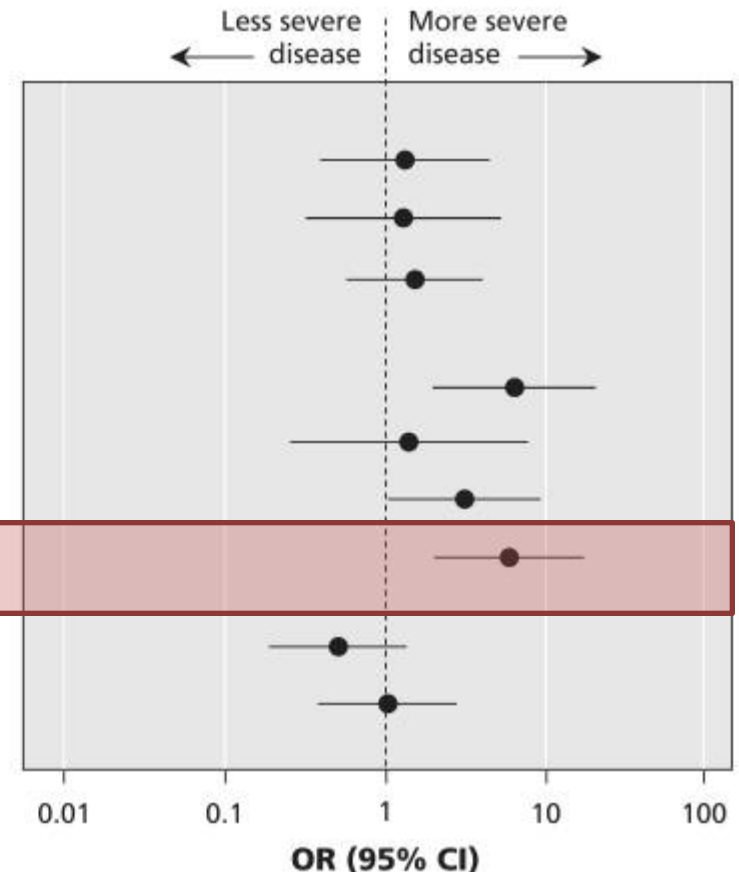
## Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection

795 patients  
Canada

Ryan Zarychanski MD, Tammy L. Stuart PhD, Anand Kumar MD, Steve Doucette MSc, Lawrence Elliott MD MSc, Joel Kettner MD MSc, Frank Plummer MD

CMAJ. 2010 Feb 23;182(3):257-64.

Characteristic	OR (95% CI)
Age, yr	
16–45 v. < 16	1.36 (0.40–4.61)
> 45 v. < 16	1.33 (0.33–5.33)
Sex, female v. male	1.57 (0.59–4.17)
Ethnicity	
First Nations v. other	6.52 (2.04–20.8)
Missing v. other	1.44 (0.26–7.95)
Any comorbidity	3.19 (1.07–9.52)
Symptom onset to antiviral treatment, > 2 days v. ≤ 2 days	8.24 (2.82–24.1)
Location, rural v. urban	0.52 (0.19–1.40)
Income, lowest 2 quintiles v. 3 upper quintiles	1.06 (0.39–2.88)



# Les leçons de la pandémie : enfant

Intensive Care Medicine

June 2010, Volume 36, Issue 6, pp 1015-1022

## Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina

Julio A. Farias  , Analía Fernández, Ezequiel Monteverde, Nilda Vidal, Pilar Arias, María J. Montes, Gabriela Rodríguez, Mariela Allasia, Maria E. Ratto and 9 more

147 enfants admis en USI

	<b>J28 après admission en USI</b>		
	<b>Survivants</b>	<b>Non Survivants</b>	<b>P</b>
n	90	57	
Antibiotiques	89 (99%)	54 (95%)	0,3
Oseltamivir	83 (92%)	52 (91%)	1
<u>Oseltamivir</u> ≤ 24h	77 (86%)	39(68%)	0,001
Inotropes/vasopresseurs	56 (62%)	49 (86%)	< 0,001

# Les leçons de la pandémie : grossesse

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

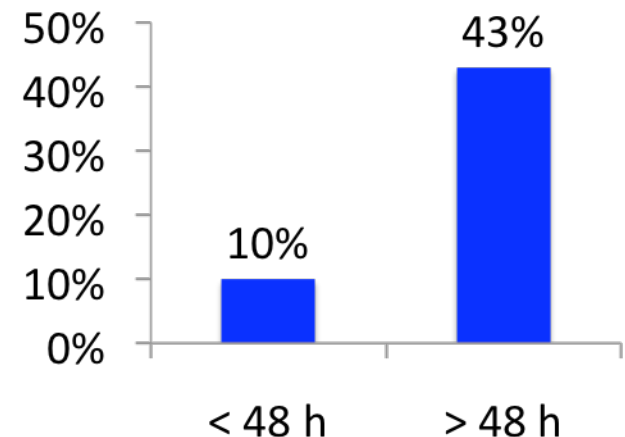
ORIGINAL ARTICLE

## Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California

Janice K. Louie, M.D., M.P.H., Meileen Acosta, M.P.H.,  
Denise J. Jamieson, M.D., M.P.H., and Margaret A. Honein, Ph.D., M.P.H.,  
for the California Pandemic (H1N1) Working Group\*

293 femmes hospitalisées  
94 grossesses, 8 post-partum

Risque USI ou décès



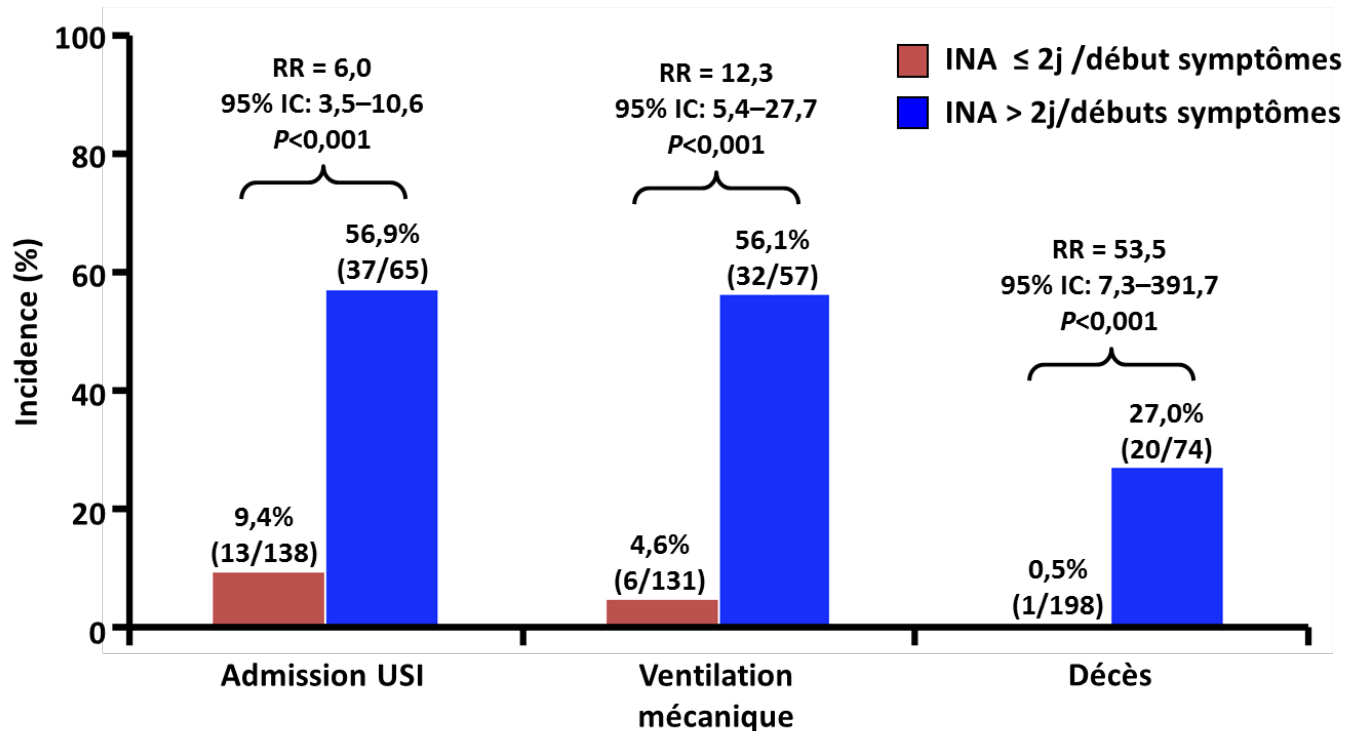
# Les leçons de la pandémie : grossesse

## Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States

Alicia M. Siston, PhD; Sonja A. Rasmussen, MD; Margaret A. Honein, PhD; Alicia M. Fry, MD; Katherine Seib, BS; William M. Callaghan, MD; Janice Louie, MD; Timothy J. Doyle, MPH; Molly Crockett, MPH; Ruth Lynfield, MD; Zack Moore, MD; Caleb Wiedeman, MPH; Madhu Anand, MPH; Laura Tabony, MPH; Carrie F. Nielsen, PhD; Kirsten Waller, MD; Shannon Page, BS; Jeannie M. Thompson, MPH; Catherine Avery, CFNP; Chasidity Brown Springs, MSPH; Timothy Jones, MD; Jennifer L. Williams, MSN; Kim Newsome, MPH; Lyn Finelli, DrPH; Denise J. Jamieson, MD; for the Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group

JAMA. 2010;303(15):1517-1525. doi:10.1001/jama.2010.479.

788 grossesses  
509 hospitalisations  
115 en USI

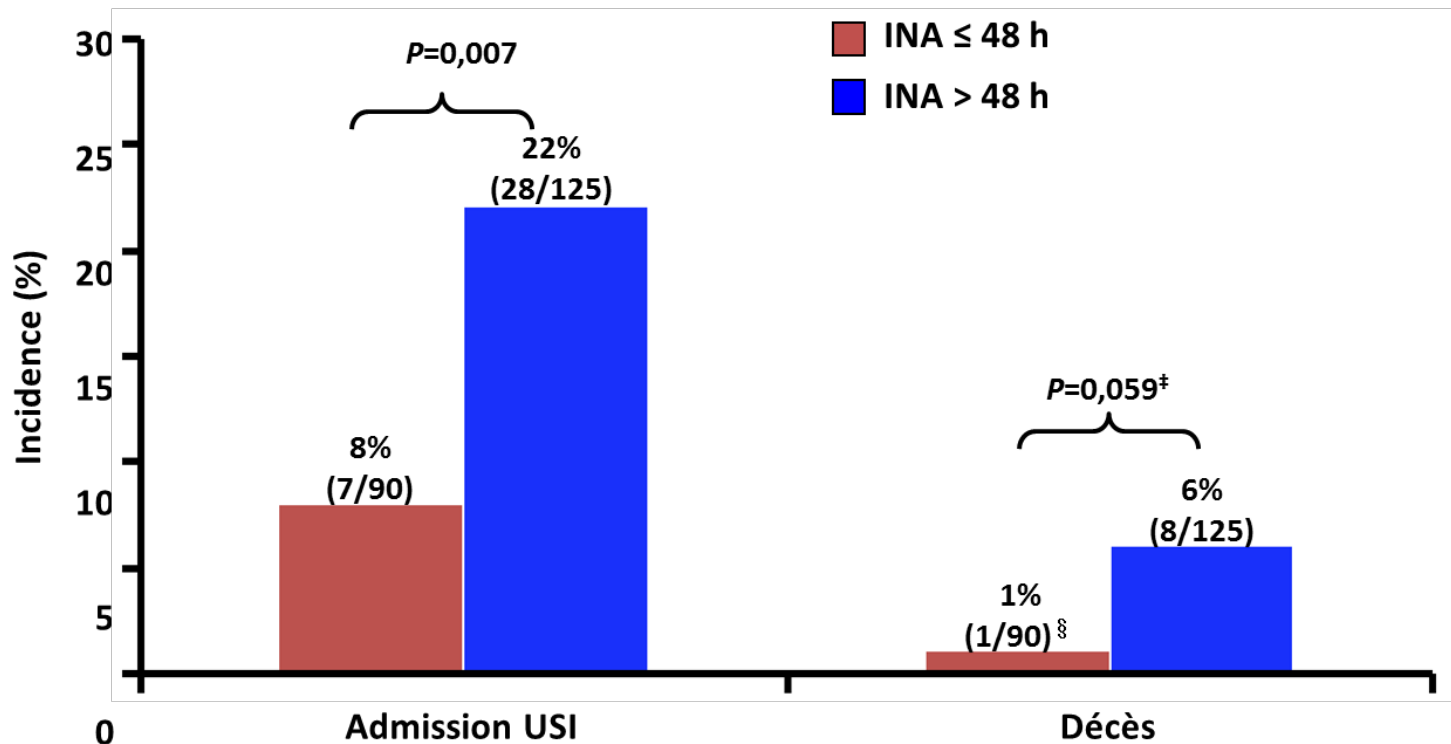


# Les leçons de la pandémie : immunodépression

*Lancet Infect Dis.* 2010 August ; 10(8): 521–526. doi:10.1016/S1473-3099(10)70133-X.

## Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study

Deepali Kumar, Marian G Michaels, Michele I Morris, Michael Green, Robin K Avery, Catherine Liu, Lara Danziger-Isakov, Valentina Stosor, Michele Estabrook, Soren Gantt, Kieren A Marr, Stanley Martin, Fernanda P Silveira, Raymund R Razonable, Upton D Allen, Marilyn E Levi, G Marshall Lyon, Lorraine E Bell, Shirish Huprikar, Gopi Patel, Kevin S Gregg, Kenneth Pursell, Doug Helmersen, Kathleen G Julian, Kevin Shiley, Bartholomew Bono, Vikas R Dharnidharka, Gelareh Alavi, Jayant S Kalpoe, Shmuel Shoham, Gail E Reid, and Atul Humar on behalf of the American Society of Transplantation H1N1 Collaborative Study Group

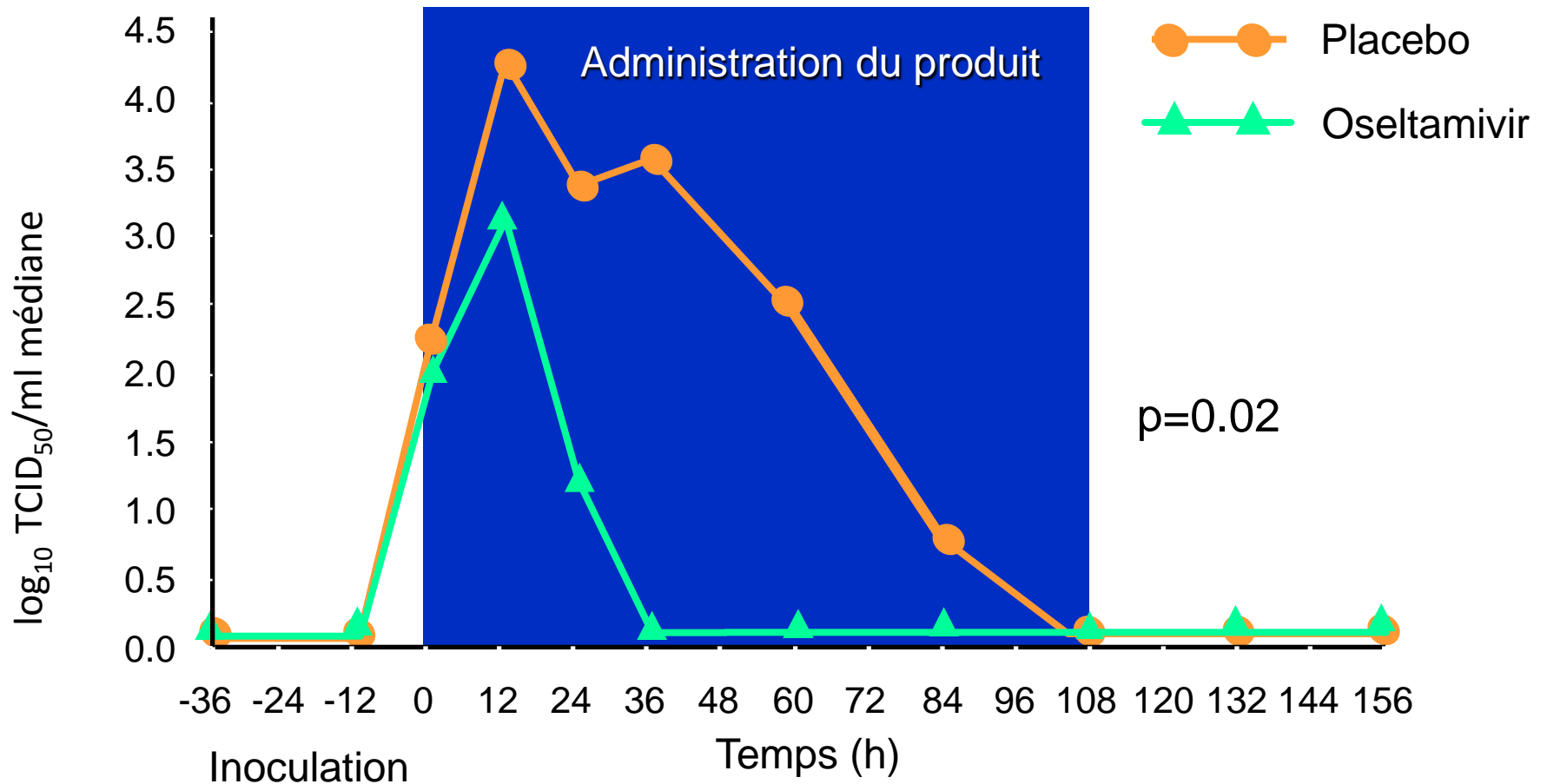


# Réduction de l'excrétion nasale de particules virales

## Use of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Experimental Human Influenza: Randomized Controlled Trials for Prevention and Treatment.

Hayden, Frederick; Treanor, John; Fritz, R; Lobo, Monica; Betts, Robert; Miller, Madeline; Kinnersley, Nelson; Mills, Roger; Ward, Penelope; Straus, Stephen

JAMA. 282(13):1240-1246, October 6, 1999.



# Réduction de l'excrétion nasale de particules virales

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 24, 2009

VOL. 361 NO. 26

Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic  
Influenza A (H1N1) Virus Infection in China

Bin Cao, M.D., Xing-Wang Li, M.D., Yu Mao, M.D., Jian Wang, M.D., Hong-Zhou Lu, M.D., Yu-Sheng Chen, M.D.,  
Zong-An Liang, M.D., Lirong Liang, M.D., Su-Juan Zhang, M.D., Bin Zhang, M.D., Li Gu, M.D., Lian-He Lu, M.D.,  
Da-Yan Wang, Ph.D., and Chen Wang, M.D., for the National Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Clinical  
Investigation Group of China\*

Etude observationnelle, 426 pts en confinement  
Durée médiane du portage : 6 jours (1-17)

**Facteurs indépendants de portage prolongé au delà de 5 j :**

**Age < 14 ans,**

**Sexe masculin**

**Oseltamivir débuté > 48 h : OR 4,46 (IC95% : 2,58-7,72)**



# Réduction de l'excrétion nasale de particules virales



CHEST

Original Research

INFLUENZA A(H1N1) INFECTION

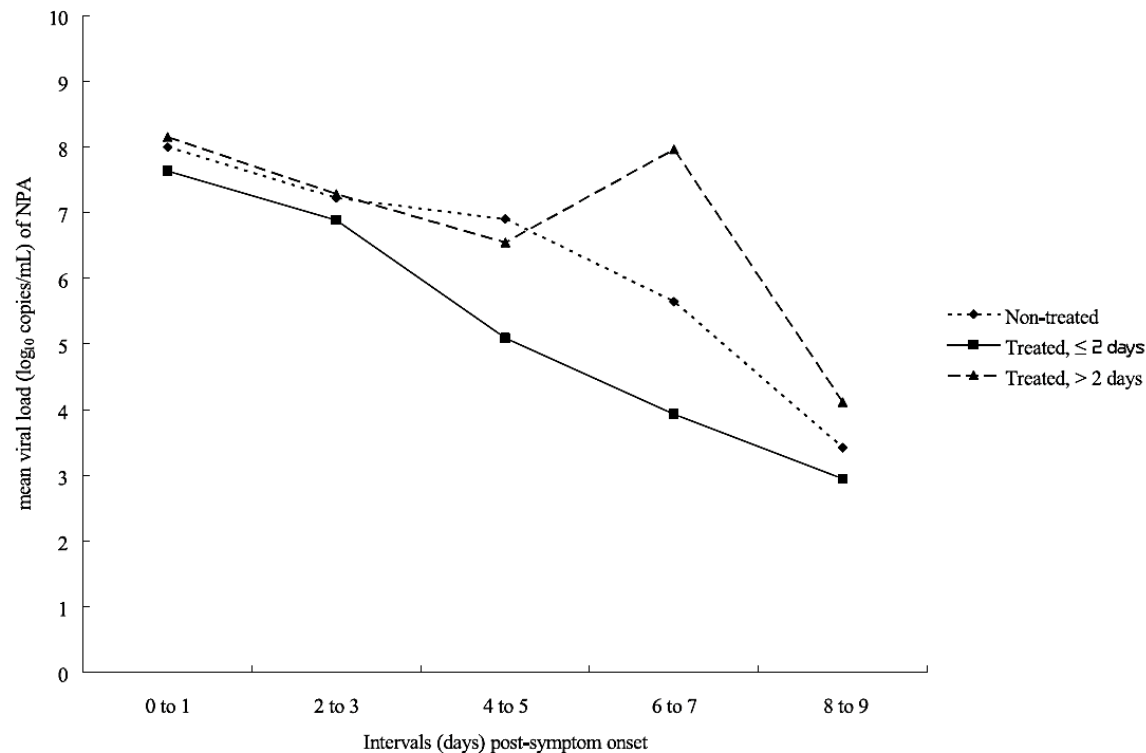
## The Natural Viral Load Profile of Patients With Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) and the Effect of Oseltamivir Treatment

*Iris W. Li, MD; Ivan F. Hung, MD; Kelvin K. To, MD; Kwok-Hung Chan, PhD; Samson S. Y. Wong, MD; Jasper F. Chan, MD; Vincent C. Cheng, MD; Owen T. Tsang, MD; Sik-To Lai, MD; Yu-Lung Lau, MD; and Kwok-Yung Yuen, MD*

145 patients consécutifs

Initiation du traitement < 2 jours

- CV plus basse à J5
- Réduction supérieure de la CV
- CV indétectable 1 jour plus tôt



# Réduction de l'excrétion nasale de particules virales

## Pandemic Influenza A (H1N1) Outbreak among 15 School-Aged HIV-1-Infected Children

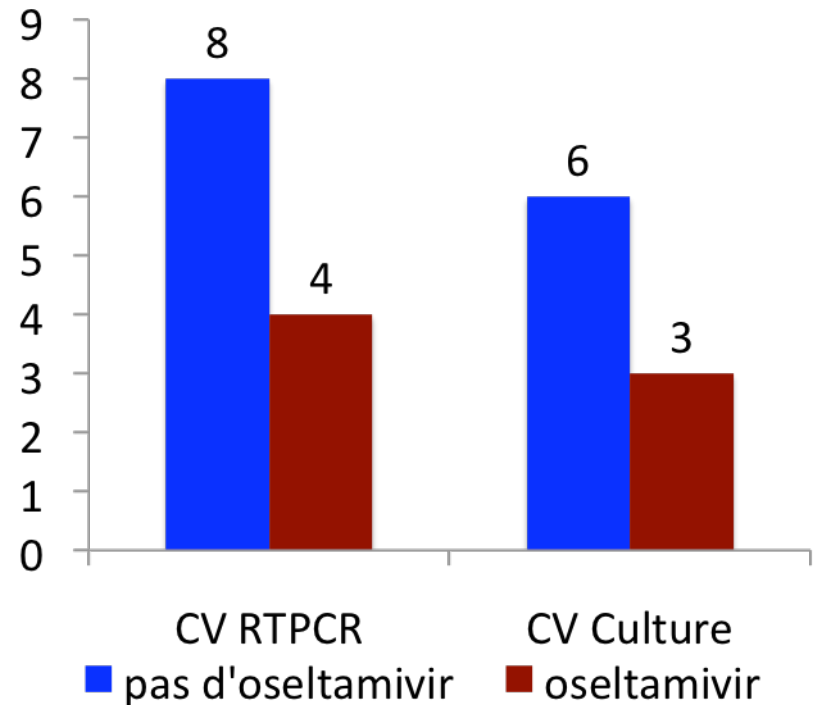
Cornelia Feiterna-Sperling,<sup>1</sup> Anke Edelmann,<sup>2</sup> Renate Nickel,<sup>1</sup>  
Klaus Magdorf,<sup>1</sup> Frank Bergmann,<sup>2</sup> Peter Reutenberg,<sup>3</sup>  
Brunhilde Schweiger,<sup>4</sup> Volker Wahn,<sup>1</sup> Detlev H. Krüger,<sup>2</sup>  
and Jörg Hofmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Pneumology and Immunology, <sup>2</sup>Institute of Medical Virology, Helmut-Ruska-Haus, and <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, <sup>4</sup>National Reference Center for Influenza, Robert Koch Institute, Berlin, and <sup>5</sup>Institute for Infection Medicine, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

Foyer de Grippe camps de jeunes  
15 enfants/adolescents **VIH +**

Suivi ambulatoire jusqu'à  
négativation de 2 pvts successifs

## Durée médiane du portage viral en jours



# Complications bactériennes

---

***« Si la grippe condamne, l'infection secondaire exécute ... »***

L. Cruveilhier  
Annales de l'institut Pasteur, 1919

# Bases physiopathologiques

---

## 1. Lésions respiratoires viro-induites

- Obstruction des voies aériennes
- Altération du surfactant
- Augmentation des sécrétions respiratoires
- Altération de la fonction muco-ciliaire

**Condition de croissance**

**Diminution de la clairance**

*Harford et al, J Exp Med 1950 – Horner et al, Ann Rev Resp Dis 1973 – Park et al. Ann ORL 1993 -*

# Bases physiopathologiques

## 1. Lésions respiratoires viro-induites

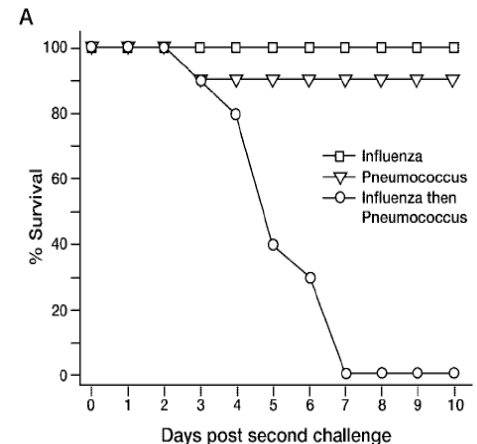
- Obstruction des voies aériennes
- Altération du surfactant
- Augmentation des sécrétions respiratoires
- Altération de la fonction muco-ciliaire

**Condition de croissance**  
**Diminution de la clairance**

*Harford et al, J Exp Med 1950 – Horner et al, Ann Rev Resp Dis 1973 – Park et al. Ann ORL 1993 -*

## 2. Exposition des récepteurs

- Neuraminidase virale : clivage des récepteurs cellulaires
- exposition des sites de fixation du pneumocoque, de *S. aureus* et de *P. aeruginosa*



*Mc Cullers et al. J Infect Dis 2003 – Peltola et al. Pediatr Infect Dis J 2004*

# Bases physiopathologiques

---

## 1. Lésions respiratoires viro-induites

- Obstruction des voies aériennes
- Altération du surfactant
- Augmentation des sécrétions respiratoires
- Altération de la fonction muco-ciliaire

**Condition de croissance**  
**Diminution de la clairance**

*Harford et al, J Exp Med 1950 – Horner et al, Ann Rev Resp Dis 1973 – Park et al. Ann ORL 1993 -*

## 2. Exposition des récepteurs

- Neuraminidase virale : clivage des récepteurs cellulaires  
→ exposition des sites de fixation du pneumocoque,  
de *S. aureus* et de *P. aeruginosa*
- Réponse inflammatoire → TGF- $\beta$  → fibrinogène → adhérence de  
*S. pneumoniae*, *S. aureus* et P

NA virales → activation de formes « latentes de TGF- $\beta$

*De Bentzmann et al. AJRCCM 1996 – Schultz-Cherry et al. J Virol 1996 - Carlson et al. Plos Pathog 2010*

# Bases physiopathologiques

## 3. Inflammation systémique

Infection par le virus grippal → TLR  
→ IFN $\gamma$ , IL10 et autres cytokines

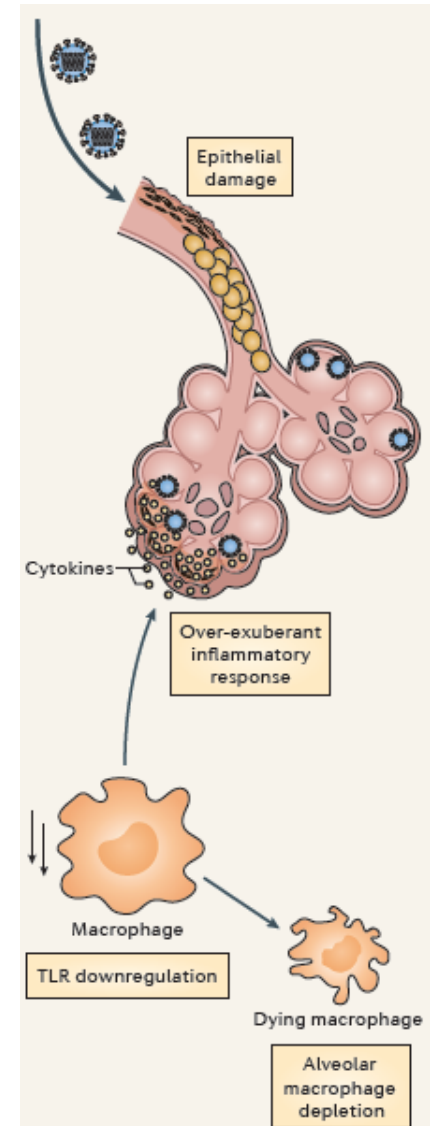
- Apoptose des PNN
- Inhibition de la phagocytose
- Inhibition des cellules NK

**nature  
medicine**

VOLUME 14 | NUMBER 5 | MAY 2008

Inhibition of pulmonary antibacterial defense by  
interferon- $\gamma$  during recovery from influenza infection

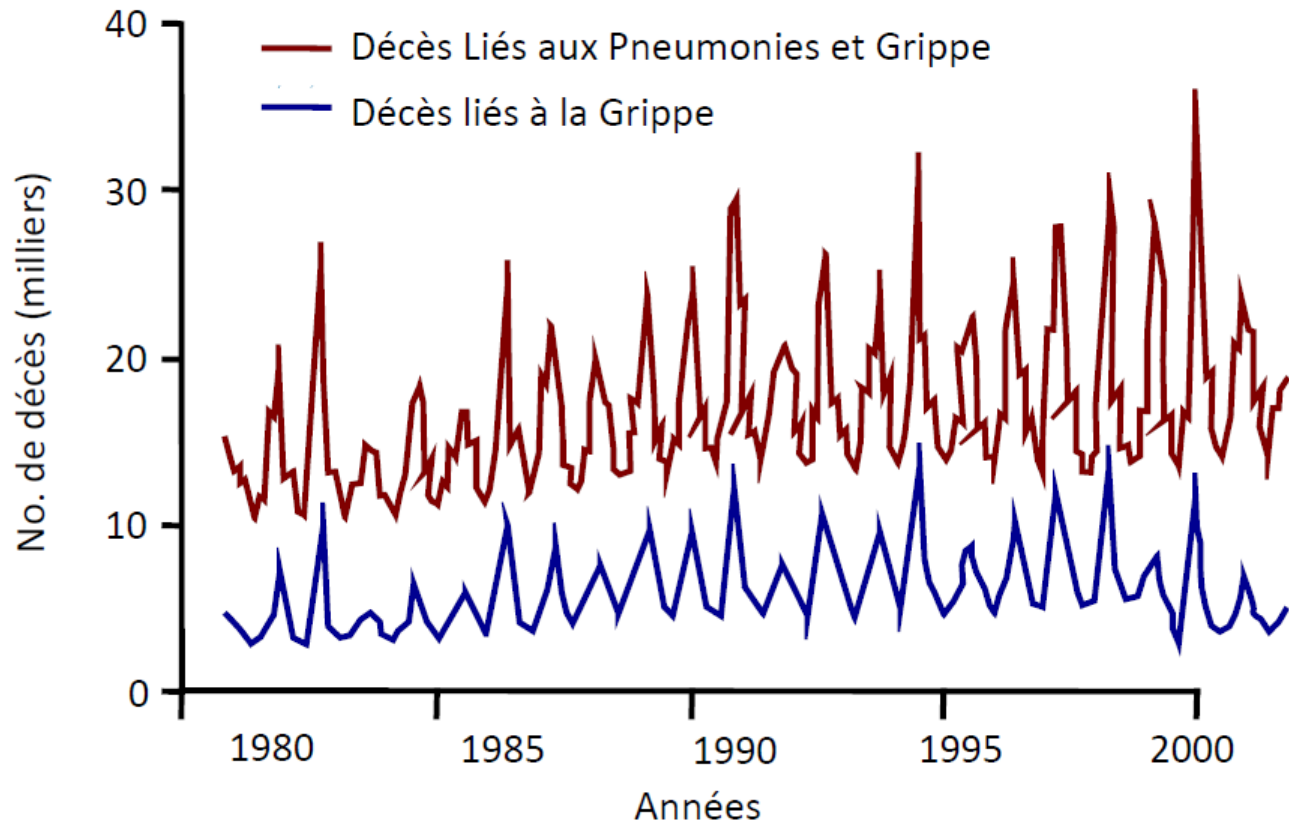
Keer Sun & Dennis W Metzger



# Données épidémiologiques

## Grippe et pneumonies bactériennes : une évolution parallèle

Données 1979–2001 (USA)





# Données épidémiologiques

## Pneumonies bactériennes : un facteur de risque de mortalité au cours de la grippe

Grippe A(H1N1)2009 : Facteurs de risque de mortalité

Risk factors/Multivariate analysis	OR	95%CI	P
<b>Age (16-49)</b>	<b>2,39</b>	<b>1,05-5,47</b>	<b>0,03</b>
Male sex	0,74	0,38-1,45	0,39
Current smoker	1,08	0,53-2,22	0,82
Alcohol abuse	2,20	0,64-7,52	0,20
<b>Comorbid condition</b>	<b>2,93</b>	<b>1,41-6,09</b>	<b>0,004</b>
<b>Morbidity obese</b>	<b>6,74</b>	<b>2,25-20,19</b>	<b>0,001</b>
Influenza vaccine season	0,94	0,36-2,44	0,90
<b>Early antiviral RX (&lt;72h)</b>	<b>0,32</b>	<b>0,16-0,63</b>	<b>0,001</b>
<b>Bacterial co-infection</b>	<b>1,78</b>	<b>1,1-7,00</b>	<b>0,02</b>

# InhNA : données expérimentales

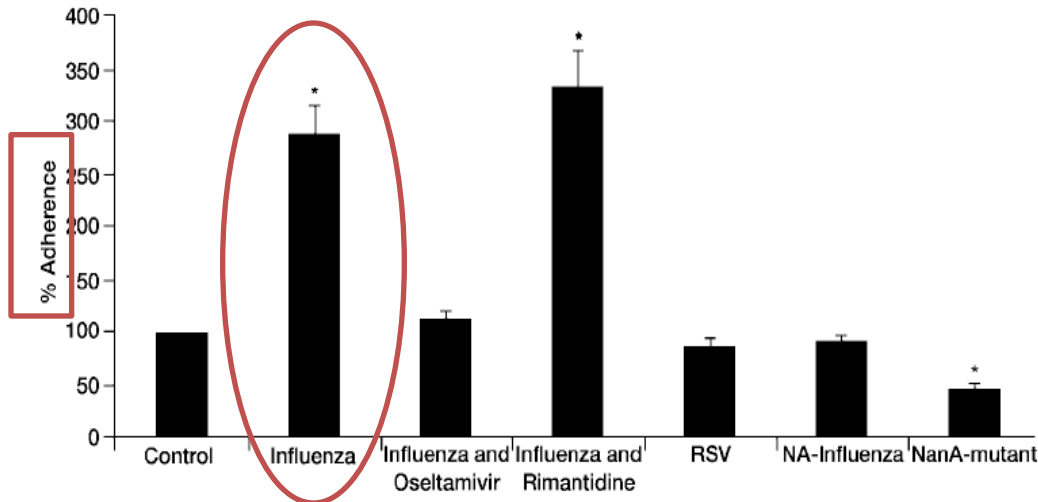
Pediatr Infect Dis J, 2004;23:S87-97  
Copyright © 2004 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Vol. 23, No. 1  
Printed in U.S.A.

## Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase

VILLE T. PELTOLA, MD, PHD AND JONATHAN A. MCCULLERS, MD

Adhésion du pneumocoque à l'épithélium respiratoire



# InhNA : données expérimentales

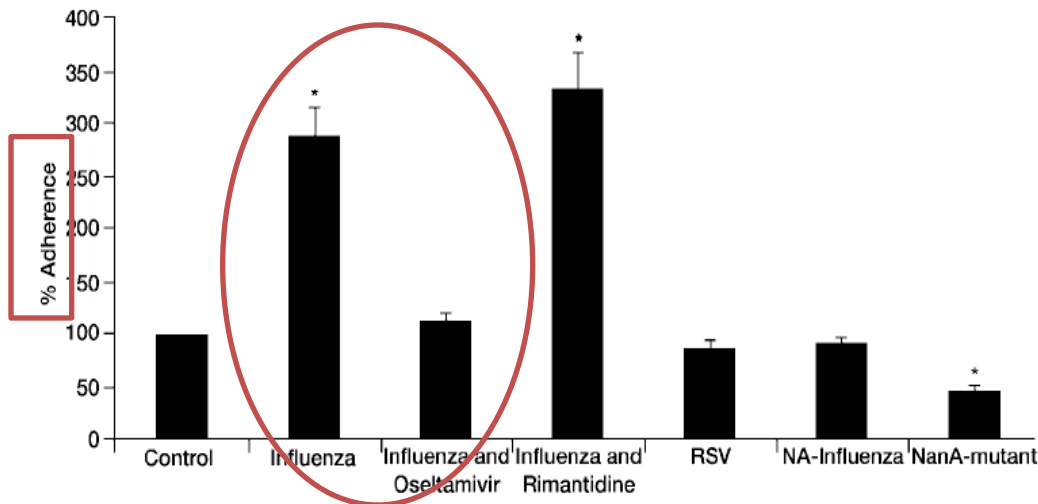
Pediatr Infect Dis J, 2004;23:S87-97  
Copyright © 2004 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Vol. 23, No. 1  
Printed in U.S.A.

## Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase

VILLE T. PELTOLA, MD, PHD AND JONATHAN A. MCCULLERS, MD

Adhésion du pneumocoque à l'épithélium respiratoire



# InhNA : données expérimentales

Pediatr Infect Dis J, 2004;23:S87-97  
Copyright © 2004 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Vol. 23, No. 1  
Printed in U.S.A.

## Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase

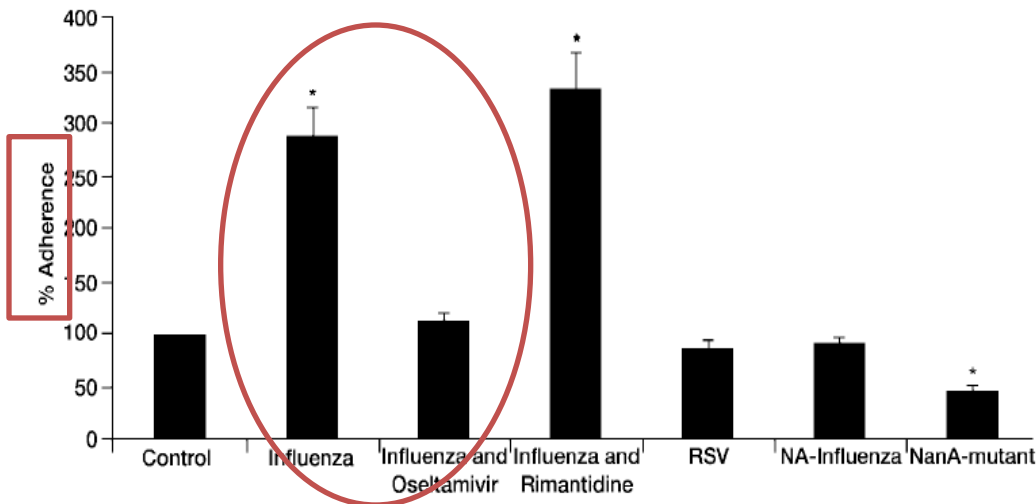
VILLE T. PELTOLA, MD, PHD AND JONATHAN A. MCCULLERS, MD

## Role of Neuraminidase in Lethal Synergism between Influenza Virus and *Streptococcus pneumoniae*

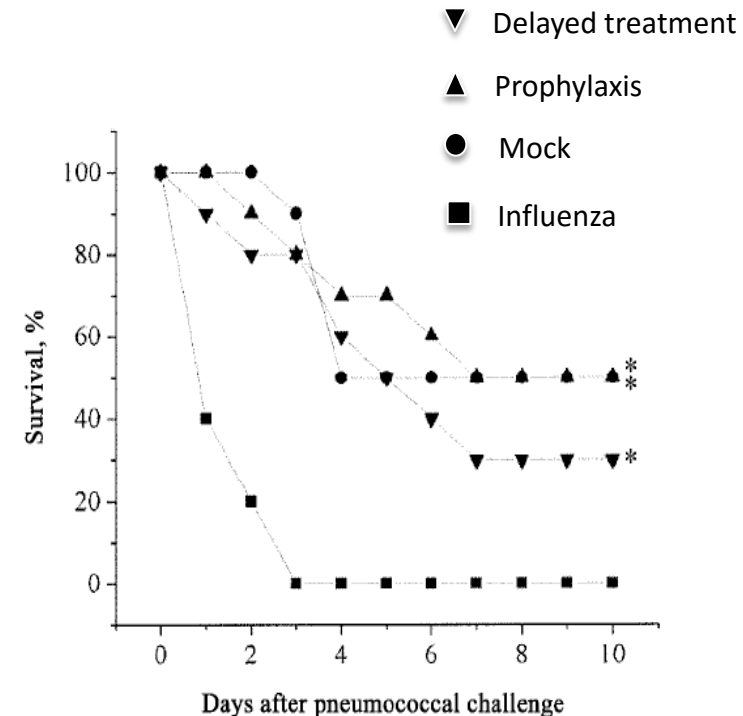
Jonathan A. McCullers and Kimberly C. Bartmess

Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

Adhésion du pneumocoque à l'épithélium respiratoire



Impact sur la survie



# InhNA : données cliniques

## Efficacy and Safety of the Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Treating Acute Influenza: A Randomized Controlled Trial.

Treanor, John; Hayden, Frederick; Vrooman, Peter; Barbarash, Rick; Bettis, Robert; Riff, Dennis; Singh, Sudeep; Kinnersley, Nelson; Ward, Penelope; Mills, Roger

JAMA. 283(8):1016-1024, February 23, 2000.

	placebo n=129	<u>oseltamivir, 75</u> n=124	<u>oseltamivir, 150</u> n=121
OMA	1	0	0
Sinusite	11	6	4
Bronchite	8	5	2
Pneumonie	1	0	0
Toutes complications (%)	19 (15)	11 (9)*	6 (5)*
Recours aux antibiotiques (%)	14 (11)	8 (6)‡	4 (3)‡

\* Oseltamivir versus placebo, p = 0.03

‡ Oseltamivir versus placebo, p = 0.05

# InhNA : données cliniques

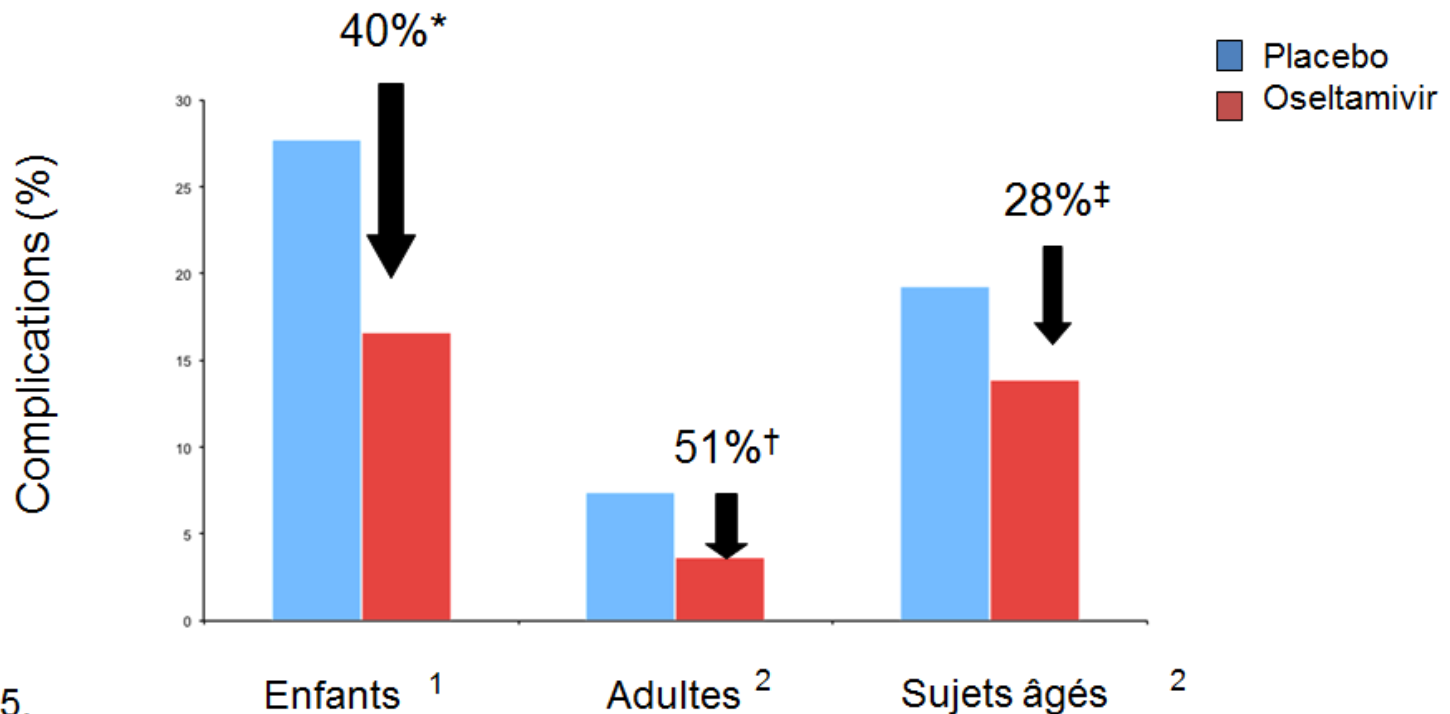
Pediatr Infect Dis J, 2001;20:127-33  
Copyright © 2001 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Vol. 20, No. 2  
Printed in U.S.A.

## Oral oseltamivir treatment of influenza in children

RICHARD J. WHITLEY, MD, FREDERICK G. HAYDEN, MD, KEITH S. REISINGER, MD, NANCY YOUNG, MD,  
REGINA DUTKOWSKI, PHD, DAVID IPE, MSC, ROGER G. MILLS, MD AND PENELOPE WARD, MD

## TOUTES COMPLICATIONS



\*P = 0.005.

†P = 0.05.

‡P = 0.14.

1 : Whitley RJ *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:127-133.

2 : Wood M. *World Organization for Family Doctors*. Durban, South Africa, 2001.

# InhNA : données cliniques

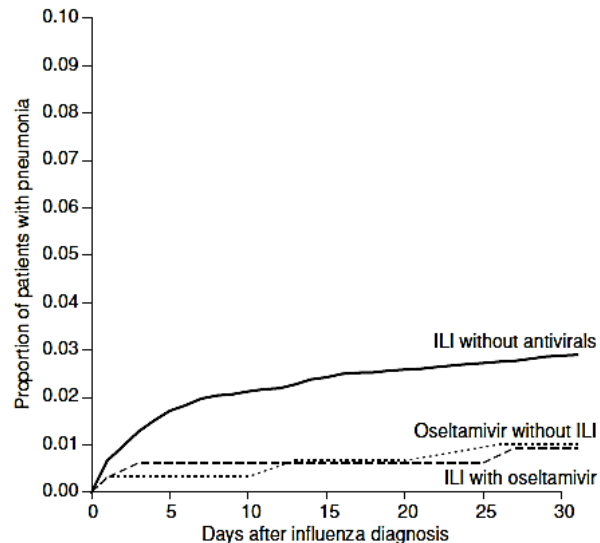
Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir\*

Beth L. Nordstrom<sup>a</sup>, Iyue Sung<sup>b</sup>, Pia Suter<sup>b</sup> and Priscilla Szneke<sup>a</sup>

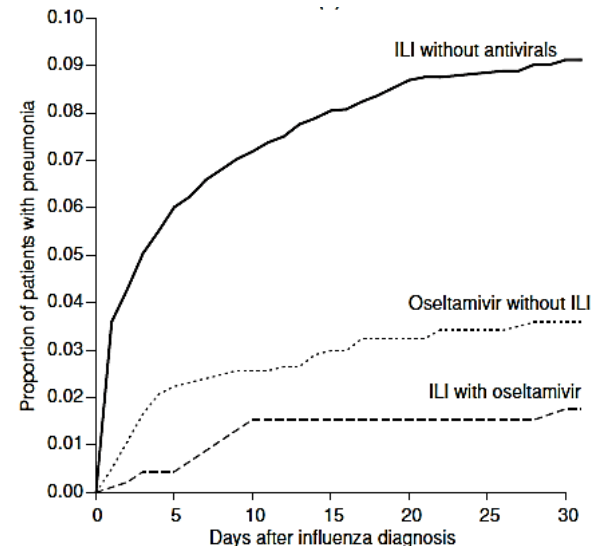
## PNEUMONIES

Proportion de patients présentant une pneumopathie dans les 30 jours : **-28%**

**1-9 ans**  
**-55%**



**> 60 ans**  
**-58%**



# InhNA : données cliniques

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

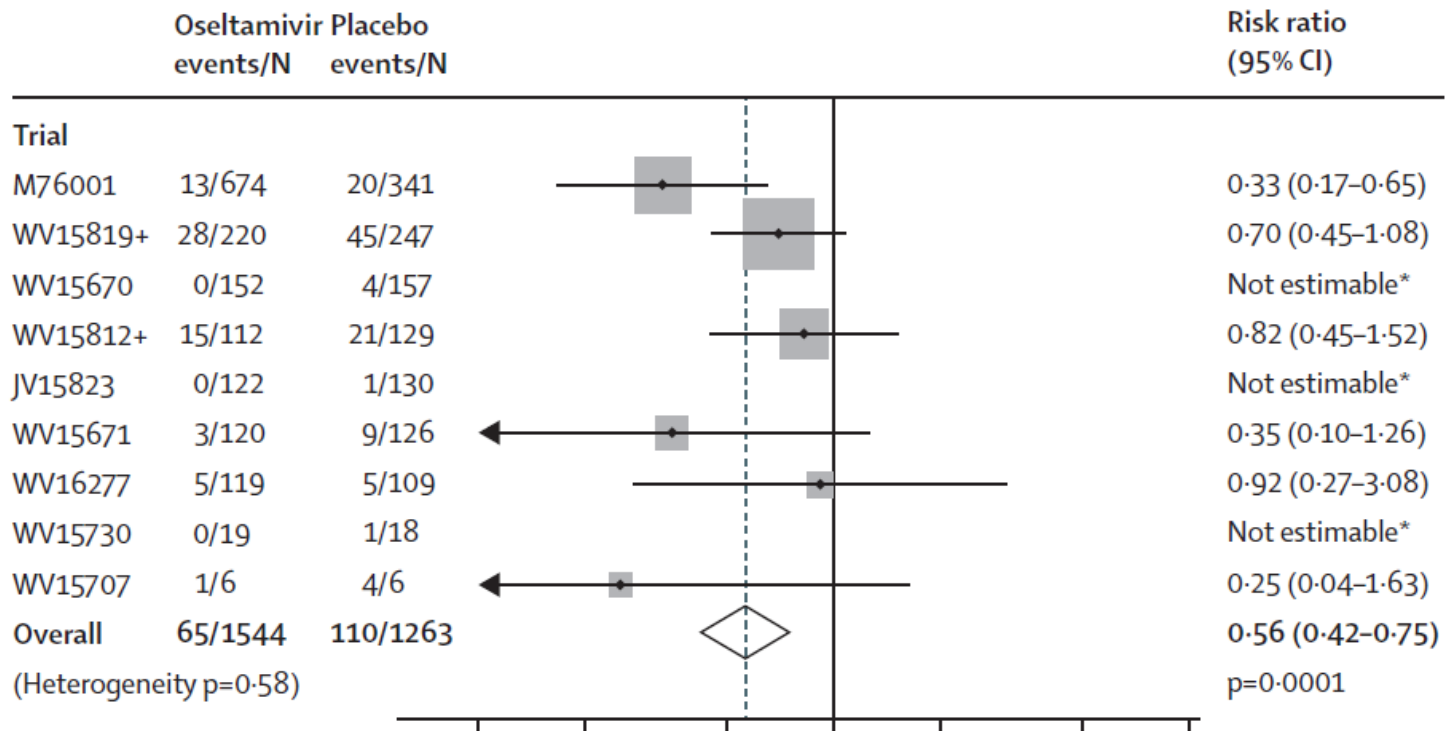
Lancet; 2015

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

9 essais cliniques – 4328 patients

### COMPLICATIONS RESPIRATOIRES

LRTC, intention-to-treat infected population





# InhNA : données cliniques

Pediatr Infect Dis J, 2001;20:127-33  
Copyright © 2001 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

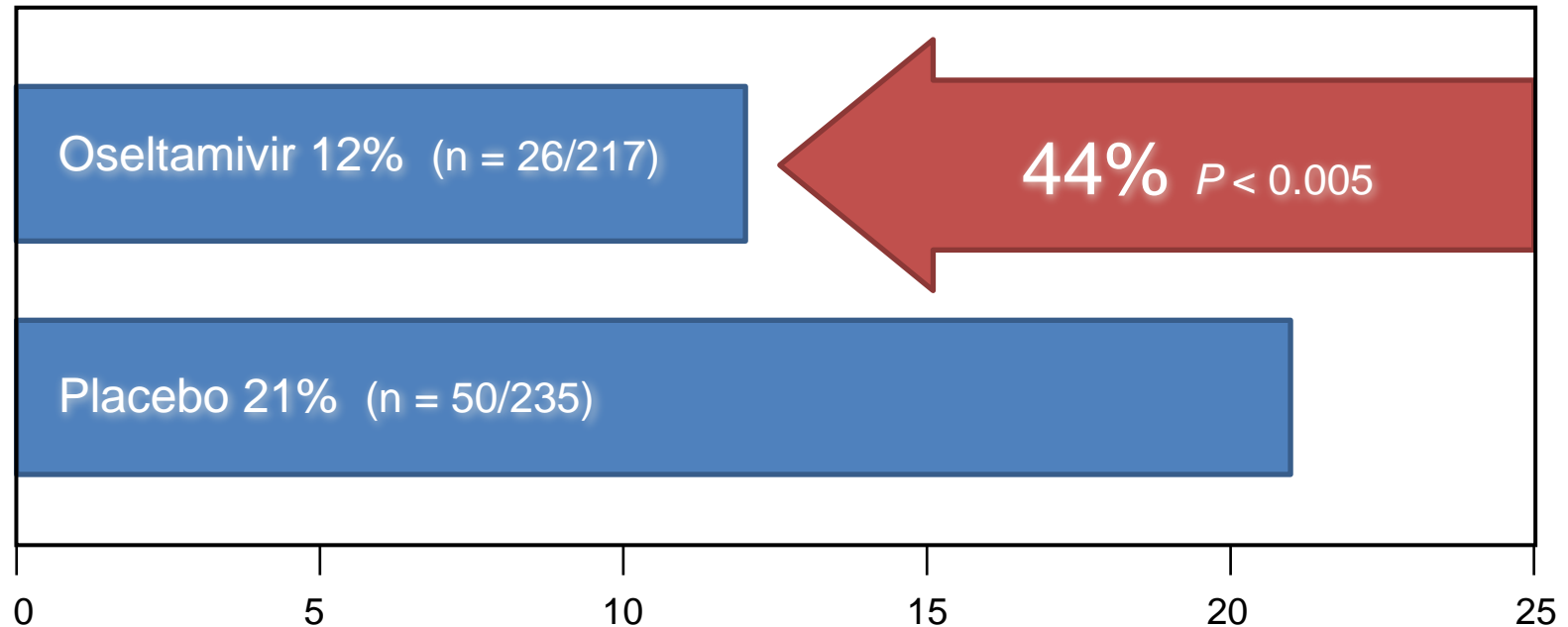
Vol. 20, No. 2  
Printed in U.S.A.

## Oral oseltamivir treatment of influenza in children

RICHARD J. WHITLEY, MD, FREDERICK G. HAYDEN, MD, KEITH S. REISINGER, MD, NANCY YOUNG, MD,  
REGINA DUTKOWSKI, PHD, DAVID IPE, MSC, ROGER G. MILLS, MD AND PENELOPE WARD, MD

OMA

### Reduction de l'OMA liée à la grippe chez l'enfant



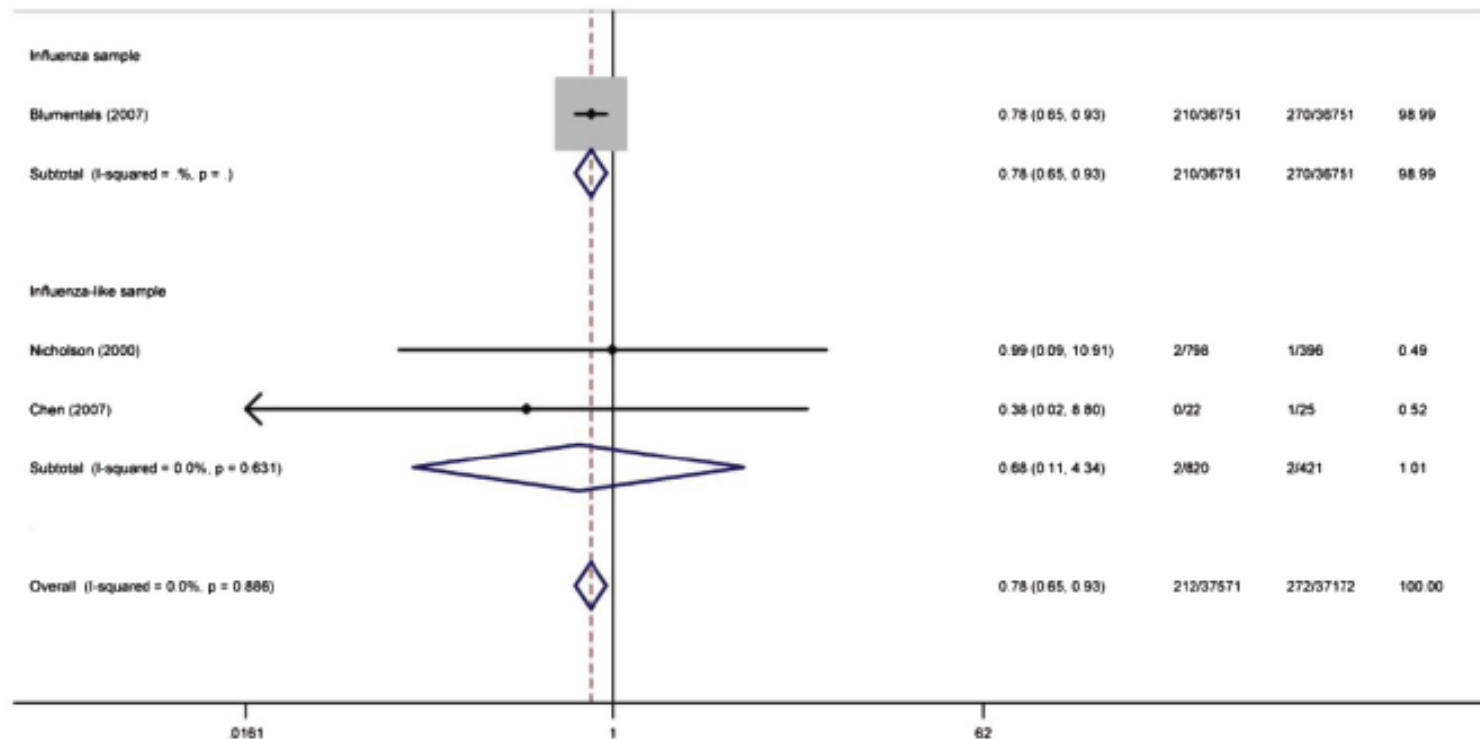
# InhNA : données cliniques

## Effectiveness and safety of oseltamivir for treating influenza: an updated meta-analysis of clinical trials

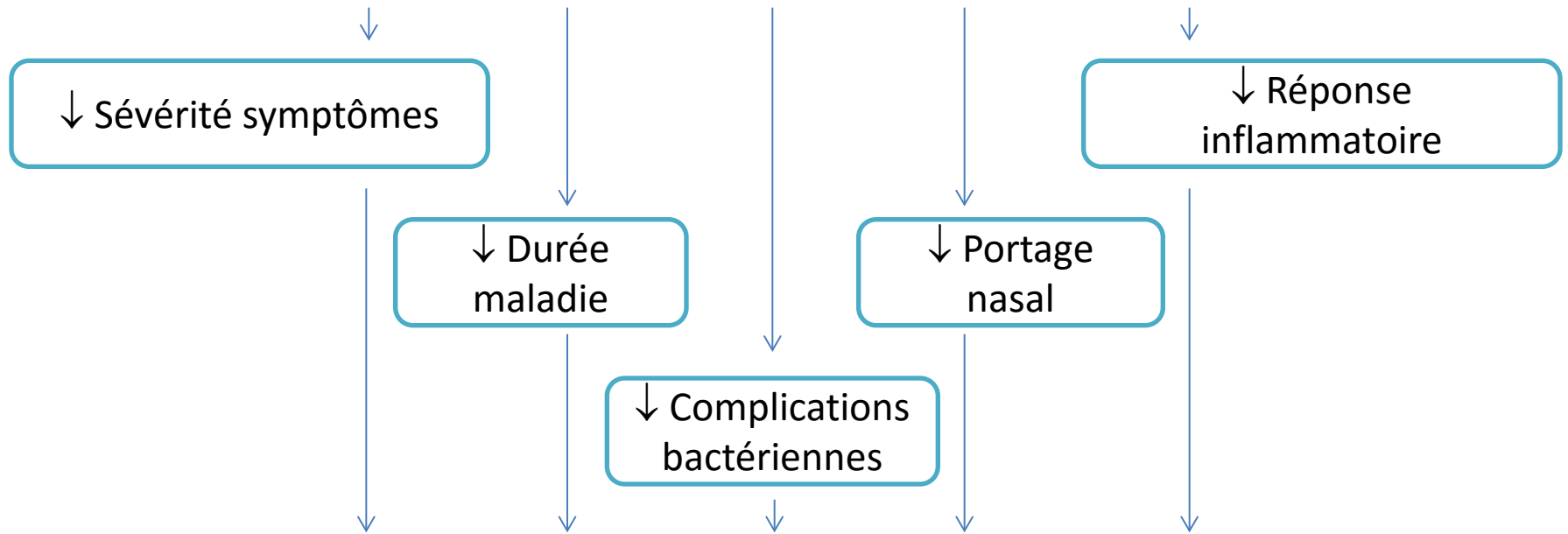
SANGSANG QIU<sup>1\*</sup>, YE SHEN<sup>2\*</sup>, HONGQIU PAN<sup>3</sup>, JIANMING WANG<sup>1,4,5</sup> & QUN ZHANG<sup>6</sup>

12 études – 107 712 patients

**OTITES MOYENNES AIGUES**



# OSELTAMIVIR CURATIF : SYNTHÈSE



Haut  
Conseil de la  
Santé  
Publique

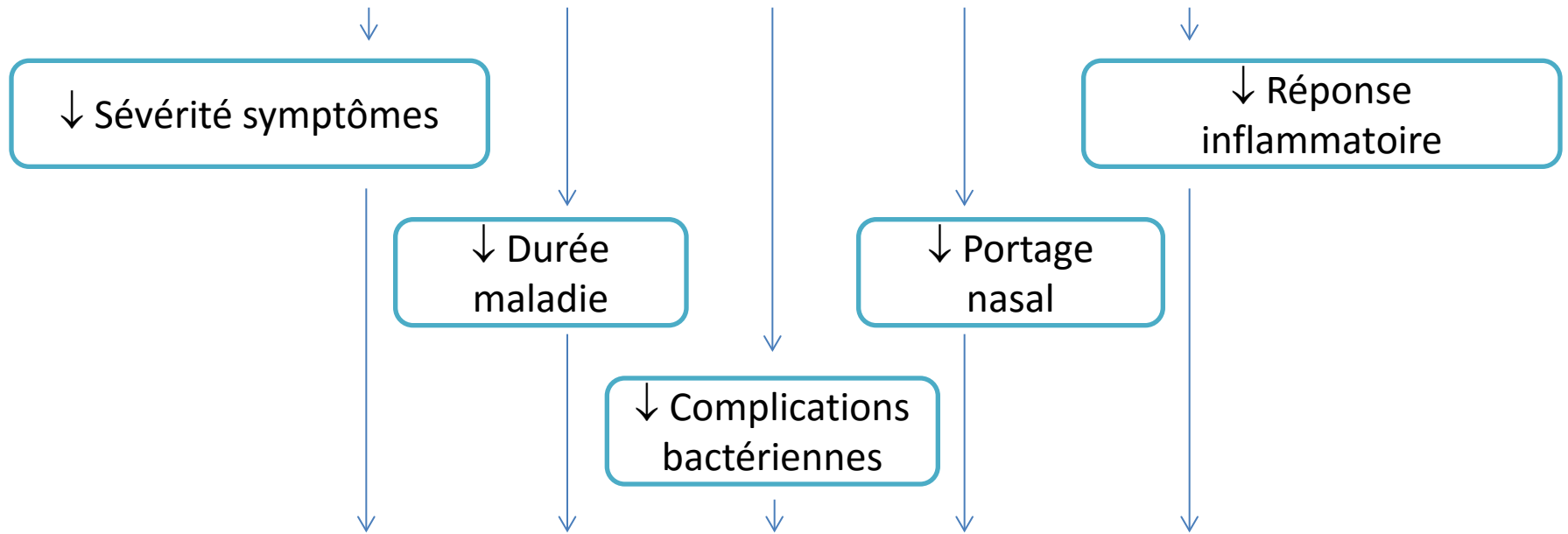
## Haut Conseil de la santé publique

### AVIS

relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier  
pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition  
en période de circulation des virus de la grippe saisonnière

9 novembre 2012

# OSELTAMIVIR CURATIF : SYNTHÈSE



**Haut Conseil de la santé publique**

**AVIS**

relatif à l'utilisation  
pour le traitement  
en période

relatif à la priorisation de l'utilisation des antiviraux  
en situation d'épidémie de grippe saisonnière

3 mars 2015

Le HCSP recommande un **traitement curatif** par les INA chez les personnes symptomatiques dans les situations suivantes :

o **personnes jugées à risque de complications**, âgées de 1 an et plus y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination ;

o personnes présentant une **grippe grave** d'emblée ou dont l'état général s'aggrave selon l'appréciation du médecin ;

o personnes dont l'état justifie une **hospitalisation pour grippe**.

L'efficacité du traitement étant corrélée à la précocité de son administration, il doit être initié **le plus rapidement possible**, sans attendre le résultat du test de confirmation virologique du diagnostic s'il a été réalisé.

**Le HCSP ne recommande pas un traitement antiviral curatif par les INA chez les personnes symptomatiques sans facteurs de risque les rendant éligibles à la vaccination.**

# Nouveauté : Inhibiteurs de neuraminidase par voie IV

---

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2015) 34:1181–1188

DOI 10.1007/s10096-015-2338-5

ARTICLE

## **A part-randomized study of intravenous oseltamivir in adolescents and adults**

**I. Várkonyi • C. Chappey • M. Giraudon • L. Burleigh**

**118 patients > 13 ans en USI**

Oseltamivir 100 ou 200 mg IV / 12h pendant 5 jours

Tolérance correcte

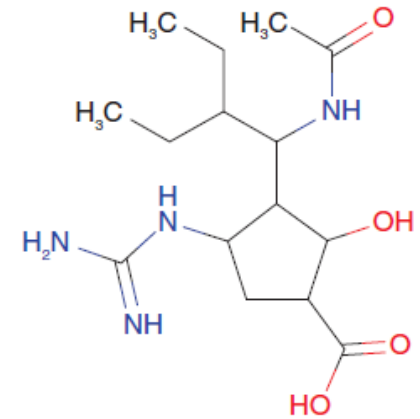
Pharmacocinétique comparable au traitement per os hors USI

# Nouveauté : Inhibiteurs de neuraminidase par voie IV

## Peramivir: an intravenous neuraminidase inhibitor

Milena M McLaughlin, Erik W Skoglund & Michael G Ison<sup>†</sup>

<sup>†</sup>*Northwestern University Feinberg School of Medicine, Divisions of Infectious Diseases and Organ Transplantation, Chicago, IL, USA*



FDA : « acute, uncomplicated influenza in adults »

Tolérance : digestive, neutropénies

Efficacité similaire aux autres InhNA dans les gripes simples

Nécessité d'augmenter les doses dans les gripes sévères ?

## Peramivir Is as Effective as Oral Oseltamivir in the Treatment of Severe Seasonal Influenza

Jung-Wan Yoo,<sup>1</sup> Sang-Ho Choi,<sup>3</sup> Jin Won Huh,<sup>2</sup> Chae-Man Lim,<sup>2</sup> Younsuck Koh,<sup>2</sup>  
and Sang-Bum Hong<sup>2\*</sup>

Journal of Medical Virology 87:1649–1655 (2015)

# Traitement préventif

---



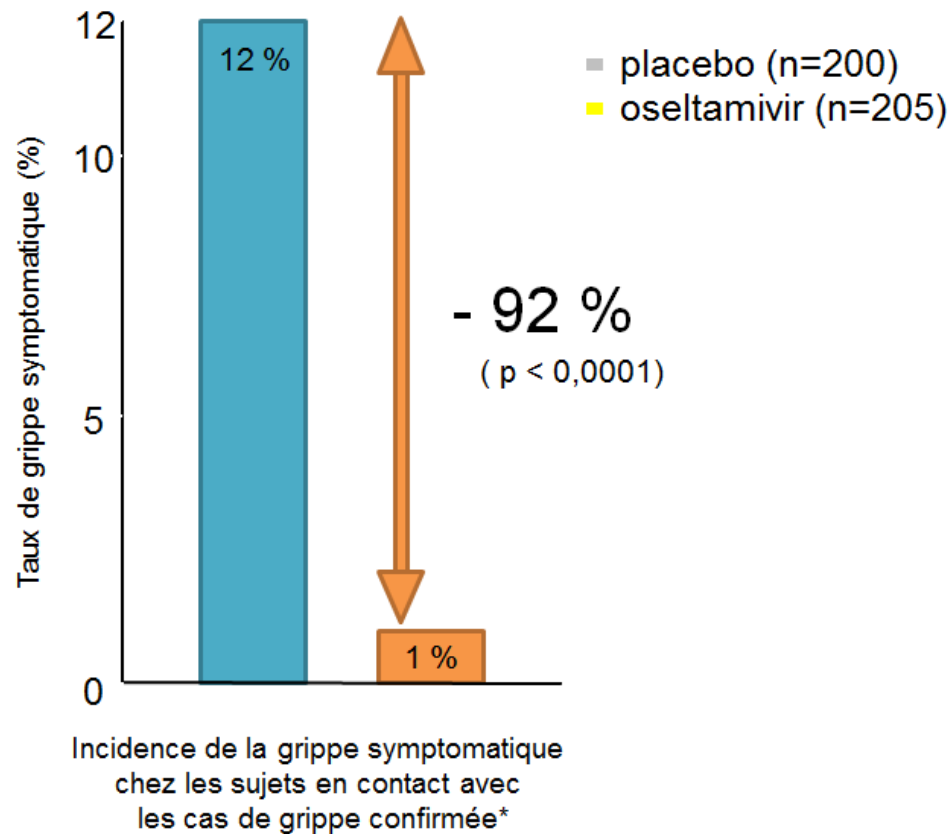
# Prophylaxie post-exposition familiale

## Effectiveness of Oseltamivir in Preventing Influenza in Household Contacts

### A Randomized Controlled Trial

Robert Welliver, MD; Arnold S. Monto, MD; Otmar Carewicz, MD; Edwig Schattelman, MD; Michael Hassman, DO; James Hedrick, MD; Helen C. Jackson, PhD; Les Huson, PhD; Penelope Ward, MD; John S. Oxford, PhD; for the Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group

JAMA. 2001;285(6):748-754. doi:10.1001/jama.285.6.748.

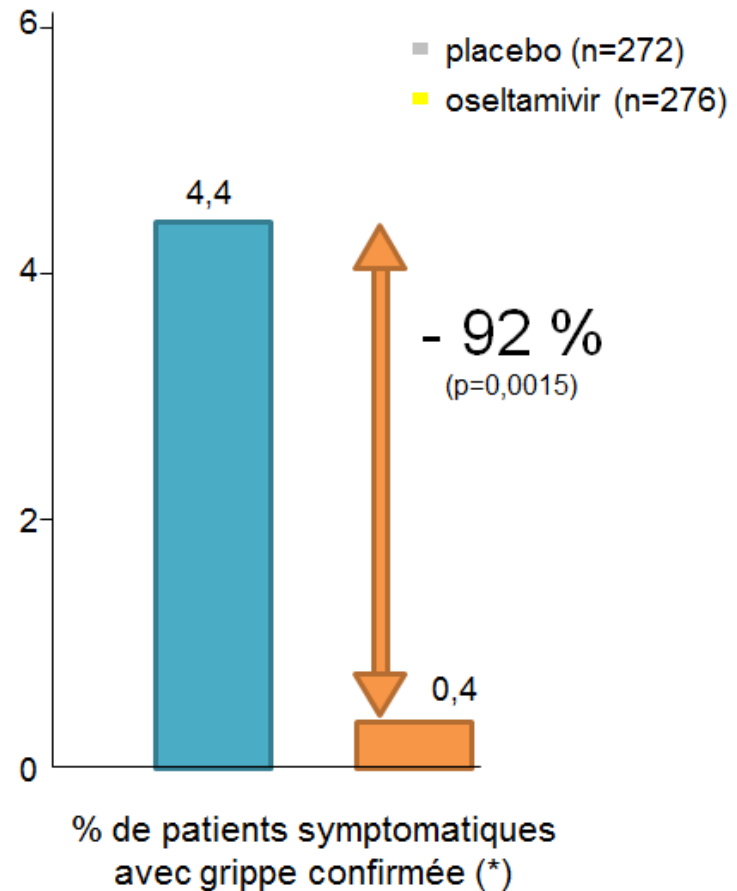


# Prophylaxie chez le sujet âgé en institution

## Long-Term Use of Oseltamivir for the Prophylaxis of Influenza in a Vaccinated Frail Older Population

Patrick H. Peters, Jr., MD,\* Stefan Gravenstein, MD,† Paul Norwood, MD,‡ Veerle De Bock, MD,§ Anthony Van Couter, MD,|| Michael Gibbens, BSc,¶ Tony-Andrea von Planta, MSc,# and Penelope Ward, MB¶

Foyer déclaré dans 9 centres  
6 semaines de traitement



# Prophylaxie chez le sujet âgé en institution

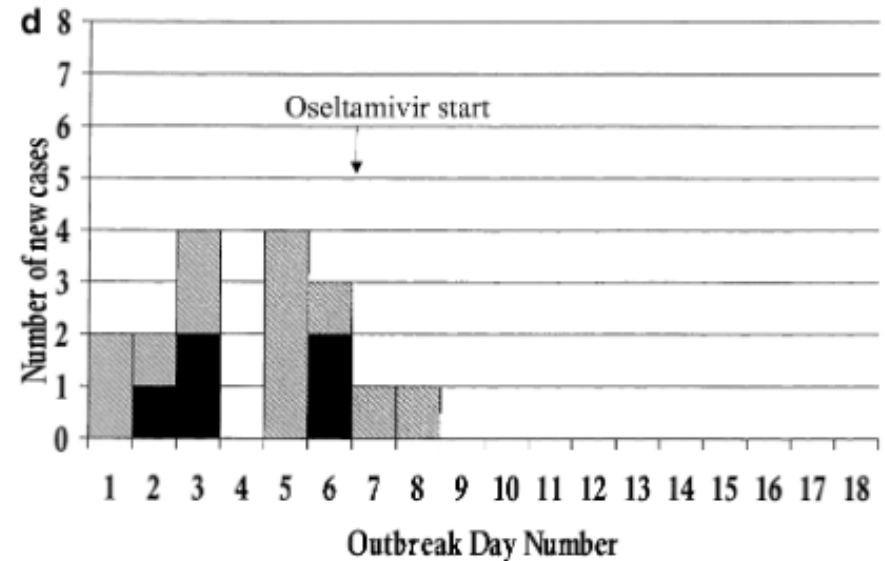
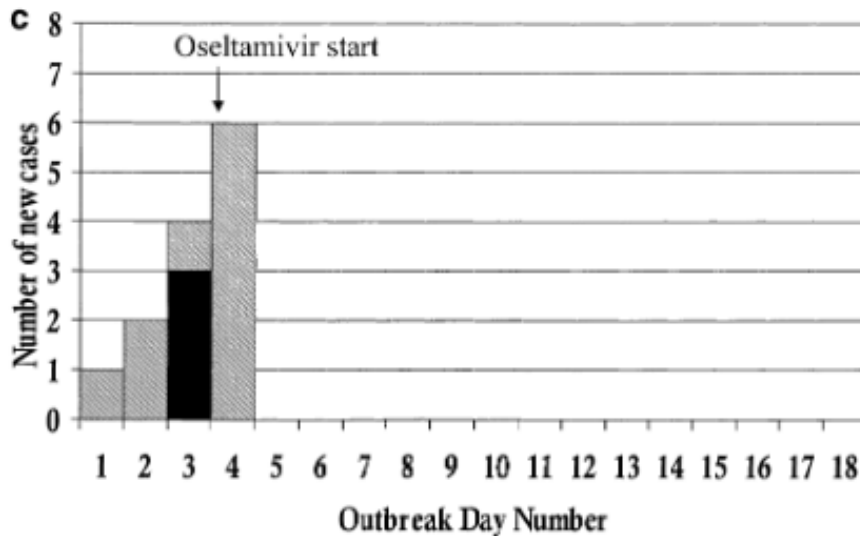
## Use of Oseltamivir During Influenza Outbreaks in Ontario Nursing Homes, 1999–2000

Susan K. Bowles, PharmD,<sup>\*</sup> Wayne Lee, BSc,<sup>‡</sup> Andrew E. Simor, MD,<sup>†</sup> Mary Vearncombe, MD,<sup>†</sup> Mark Loeb, MD,<sup>§</sup> Susan Tamblyn, MD,<sup>||</sup> Margaret Fearon, MD,<sup>¶</sup> Yan Li, PhD,<sup>#</sup> Allison McGeer, MD,<sup>§</sup> and The Oseltamivir Compassionate Use Program Group

10 institutions, 11 épidémies

Utilisation de l'oseltamivir en curatif (n=178) et préventif (n=730)

Contrôle de l'épidémie dans les 8 centres évaluables



# Les leçons de la pandémie : prophylaxie

---

## Prophylaxie post-exposition en environnement semi-clos (campements militaires)<sup>1</sup>

Singapour, 1100 personnels

Réduction du taux global de reproduction

de 1,91 (IC95% 1,5-2,36) à 0,11 (IC95%, 0,05-0,20)

## Prophylaxie post exposition familiale<sup>2</sup>

Osaka, mai 2009, oseltamivir (n : 232,) et zanamivir (n : 63)

Réduction du taux d'attaque secondaire de 26,1% à 0,6%,  $P < 0,001$ ,

RR 0,023 (IC95% - 0,005-0,100).

**Efficacité protectrice calculée : 98%**

# OSELTAMIVIR « PREMPTIF »



## Haut Conseil de la santé publique

### AVIS

relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier  
pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition  
en période de circulation des virus de la grippe saisonnière

9 novembre 2012



## Haut Conseil de la santé publique

### AVIS

relatif à la priorisation de l'utilisation des antiviraux  
en situation d'épidémie de grippe saisonnière

3 mars 2015

Un traitement préemptif par les INA, c'est-à-dire à dose curative, chez les personnes encore asymptomatiques mais jugées à risque très élevé de complications grippales, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe.

Ce sont par exemple les personnes présentant des comorbidités graves et/ou instables, comme les affections cardio-pulmonaires graves ou les personnes immunodéprimées, qu'elles vivent ou non en collectivité.

Ce traitement doit également être initié le plus rapidement possible sans attendre le résultat du test de confirmation virologique du diagnostic s'il a été réalisé.

Bien qu'il s'agisse d'une prescription hors AMM, le HCSP estime que le rapport bénéfice/risque est très en faveur de ce traitement chez ces patients. En effet, un traitement en post-exposition à demi-dose exposerait à un risque de manque d'efficacité et d'émergence de virus résistants si le patient devient symptomatique.

# OSELTAMIVIR « PREVENTIF »



## Haut Conseil de la santé publique

### AVIS

relatif à l'utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier  
pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition  
en période de circulation des virus de la grippe saisonnière

9 novembre 2012



## Haut Conseil de la santé publique

### AVIS

relatif à la priorisation de l'utilisation des antiviraux  
en situation d'épidémie de grippe saisonnière

3 mars 2015

Le HCSP recommande un **traitement prophylactique** en post-exposition par les INA :

o **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.

o **En collectivités de personnes à risque** (ex. : collectivités de personnes âgées), la prophylaxie peut être étendue au-delà des indications ci-dessus à **l'ensemble de l'unité géographique affectée** dans la collectivité (service, étage...) si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- présence d'un foyer de cas groupés d'infections respiratoires aiguës ;
- diagnostic virologique de grippe positif (par test de diagnostic direct uniquement, sérologie exclue) ;
- notion de contacts étroits impossible à définir ;
- nombre quotidien de nouveaux cas toujours en augmentation ;
- au moins deux tiers des résidents dans l'unité ciblée pour la prophylaxie non encore atteints.



## **« Contacts étroits » :**

- **personnes partageant le même lieu de vie que le cas index** : famille, même chambre d'hôpital ou d'internat ... ;
- **contact direct, en face à face, à moins d'un mètre du cas index** au moment d'une toux, d'un éternuement ou lors d'une discussion ; flirt ; amis intimes ; voisins de classe ou de bureau ; voisins du cas index dans un avion ou un train.

Merci pour votre attention

