



Atelier BIVIR

« Thérapeutiques antivirales de la grippe A/H1N1 :
État des connaissances et questions de recherche »

5 Novembre 2009

UFR de Médecine site Bichat,
Université Paris Diderot, Paris 7

Thérapeutiques antivirales grippe A/H1N1

avec la participation de J. F. Delfraissy, IMMI

- **Données précliniques:**
S. van der Werf – B. Lina
- **Résultats de l'essai Bivir:**
X. Duval et groupe Bivir
- **Mise au point de l'Afssaps:**
D. Vittecoq
- **Algorithmes de prise en charge :**
C. Mayaud et Sociétés savantes
- **Recommandations de prise en charge:**
J. Beytout et la cellule de lutte contre la grippe

Données pré-cliniques

- Grande variabilité des virus grippaux
- Grande difficulté à prévoir évolution sous effet de diverses pressions : antiviraux, immunité induite par vaccin vs maladie, facteurs inconnus...
- Sensibilité aux INA variable selon les types, sous-types, variants.
Extrapolation des données in vitro à l'animal et à l'homme très incertaine
- Résistance à O des H1N1 saisonniers : >90% souches dans le monde en 2008-2009
- Associations possibles à évaluer chez l'homme limitées.
Deux antiviraux les plus pertinents individuellement : O et Z³.

SENSIBILITÉ NATURELLE aux ANTIVIRAUX

Amantadine & rimantadine

virus type A

- H3N2: **RESISTANCE** naturelle
- H1N1: SENSIBLES mais augmentation résistance naturelle
- H1N1v: **RÉSISTANTS**
- H5N1: **RÉSISTANTS** ou SENSIBLES

mutation Asp31 dans M2

Inhibiteurs de Neuraminidase virus type A & B

- H3N2: SENSIBLES
- H1N1: **RÉSISTANCE** naturelle
- H1N1v: SENSIBLES
- H5N1: SENSIBLES

Résistances à l'oseltamivir
chez patients

Mutation H274Y dans N1

Variations de la sensibilité

- Sensibilité accrue Cambodge, Vietnam 2004
- Sensibilité diminuée Indonésie 2005, Egypte 2006 (N294S)

Rameix-Welti et al. 2006 AAC

McKimm-Breschkin et al. 2007 Options VI, Toronto

**PAS de RESISTANCE
naturelle au ZANAMIVIR**



Essai Bivir : CONCLUSIONS

O+Z vs O et vs Z, grippe A saison 2008-2009

Collaboration recherche réseaux ville - hôpital

- **O supériorité viro-clinique /O+Z**
- **O+Z efficacité clinique similaire Z, malgré effet virologique supérieur de O+Z**
- O supériorité viro-clinique vs Z (analyse exploratoire)

**Monothérapie O : traitement antiviral 1ère ligne grippe A ,
mais :**

- extrapolation H3 —————> H1 à évaluer
- antagonisme O – Z sur site fixation NA virale ?
- interactions locales dynamique virale – dynamique pharmacologique ? à investiguer

Implications Résultats Bivir : priorité n°1

- tests activité in vitro, et
- interactions d'affinité sur site de NA

de O et Z,

sur souches H3N2 2008-2009,
H1N1 saisonniers, et
H1N1v 2009

Perspectives traitement curatif (Réunion du CLCG du 05/11/2009).

- En situation de diffusion intense du virus annonçant une phase d'accélération de l'épidémie,
 - Le risque d'être confronté à une infection non liée à A(H1N1)v diminue,
 - La précocité du traitement participe à l'amélioration du pronostic.
- ... Il est envisagé un traitement systématique et plus précoce des patients présentant une infection faisant évoquer la grippe.

CLCG : Tendance actuelle de la prise en charge thérapeutique extra-hospitalière (05/11/09)

En phase d'accélération de l'épidémie de grippe A(H1N1)v,

- Traitement de première intention probabiliste des patients présentant un ILI sans prélèvement préalable,
- Réduction, sinon suppression de l'utilisation prophylactique des antiviraux,
- Prophylaxie remplacée, surtout chez les sujets présentant des FDR, par un traitement antiviral «préemptif» à dose curative.

Prise en charge des patients grippés – priorité n°1

1) Réduire le risque de survenue de formes graves

- Connaissance des facteurs associés à la gravité, notamment ceux spécifiques nouvelle grippe vs grippes saisonnière : âge, obésité, facteurs non connus
- Traitement précoce < 48h chaque fois que possible
- Résultat Bivir : O monothérapie traitement de 1 ère ligne

Prise en charge des patients grippés – priorité n°1

2) Traiter au mieux les formes graves

- Tt antiviral (ressources limitées), à évaluer selon procédure et délais standardisés
- Si évolution non favorable : documentation CV nasale, LBA...pour modification traitement antiviral ?
Adjonction antibiothérapie, corticothérapie ?
- Schémas antiviraux admis AFSSAPS : O double dose, sinon Z par IV ? Association O+Z déconseillée, pour le moment.

Propositions d'algorithmes de suivi

Suivi	J0 au début du Tt	J5 si échec	J10 si échec
Clinique	Fièvre PaO2/FiO2 C. Vitales LDH sériques	Fièvre PaO2/FiO2 C. Vitales LDH sériques	Fièvre PaO2/FiO2 C. Vitales LDH sériques
Virologique	C. Virale nasale	C. Virale nasale Dosage antiviral ?	C. Virale nasale Dosage antiviral ?
Inflammatoire	CRP Biothèque	CRP LBA Biothèque	CRP LBA Biothèque
Bactériologique	Hémocultures Antigénurie Endoscopie (PDP) AC anti PVL	Hémocultures Antigénurie Endoscopie (PDP) AC anti PVL	Hémocultures Antigénurie Endoscopie (PDP) AC anti PVL

GRIPPES HOSPITALISEES (HORS V.N.I.)

ALGORITHMES THERAPEUTIQUES PROPOSES

PHASE DE TRAITEMENT	TRAITEMENT ANTI VIRAL	TRAITEMENT ANTI INFLAMMATOIRE	TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE
1 ^{ère} phase de J1 à J5	OSELTAMIVIR : 75 ou 150 mg x 2/j	Dans les seuls cas d'insuffisance respiratoire: - Abstention ou - inclusion dans CORTICO-FLU (HSHC 50 mg x 4/j vs placebo)	En cas de suspicion de co-infection bactérienne - antibiothérapie de PAC

A J 15 (J3 à J7) EN CAS D'AGGRAVATION RESPIRATOIRE

2 ^{ème} phase à partir de J5 (J3 à J7)	Dans les cas d'insuffisance respiratoire présumée d'origine virale : - OSELTAMIVIR double dose - en cas échec*, passage voie IV: ZANAMIVIR (ATU) sinon, INA + RIBAVIRINE aérosol (ATU) ou IV ? ou oseltamivir ou peramivir ?	Dans les cas d'insuffisance respiratoire présumée d'origine inflammatoire - abstention, ou - inclusion dans CORTICO FLU , ou PREDNISONNE : 80 mg si évolution fibrosante	En cas de sur-infection bactérienne suspectée ou documentée - antibiothérapie de P nosocomiale
---	--	--	---

* association oseltamivir-zanamivir non recommandée en dehors d'essais cliniques



Atelier: « Thérapeutiques antivirales de la grippe A/H1N1 : État des connaissances et questions de recherche »

avec AFSSAPS, Sociétés savantes, CLCG - 5 Novembre 2009

Synthèse - Propositions pour la Pandémie

Patients suspects grippe : traitement précoce (< 48h ?)

par O monothérapie 1ère ligne

Pour patients atteints de formes graves :

1) algorithmes de suivi standardisés : validation Soc. savantes, puis à diffuser

3 axes : antiviraux, antibiotiques bactériens, anti-inflammatoires

2) recommandations AFSSAPS : possible O double dose, non recommandé
O+Z

Schémas non évalués : Z voie IV , O+Ribavirine aérosols, P.O. ou IV ?

→ à étudier (notamment FluCo Ther)

Grippe A H1N1 v 2009

Perspectives concertées

- Bon usage O, doses curatives
- Etudes physiopathologiques, viro., immuno., pharmacologiques locales et systémiques antiviraux à anticiper
- Biothèques : prélèvements respiratoires, plasma, sérum, autres sites...

Nécessité accrue réactivité adaptée et coordonnée de la recherche et des soins en pandémie