



Lyon, 3 avril 2006

# Aspects thérapeutiques de la grippe : Inhibiteurs de la neuraminidase (INA)



Christian Chidiac

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

INSERM E230

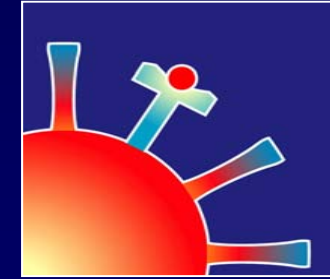
Lyon

[christian.chidiac@chu-lyon.fr](mailto:christian.chidiac@chu-lyon.fr)



# Neuraminidase des virus grippaux

- Grande variabilité des protéines de surface des virus grippaux
- Mais le site actif des neuraminidases grippales très conservé
- Neuraminidase grippale : essentielle à la multiplication virale
- **Cible idéale pour l'intervention antivirale**



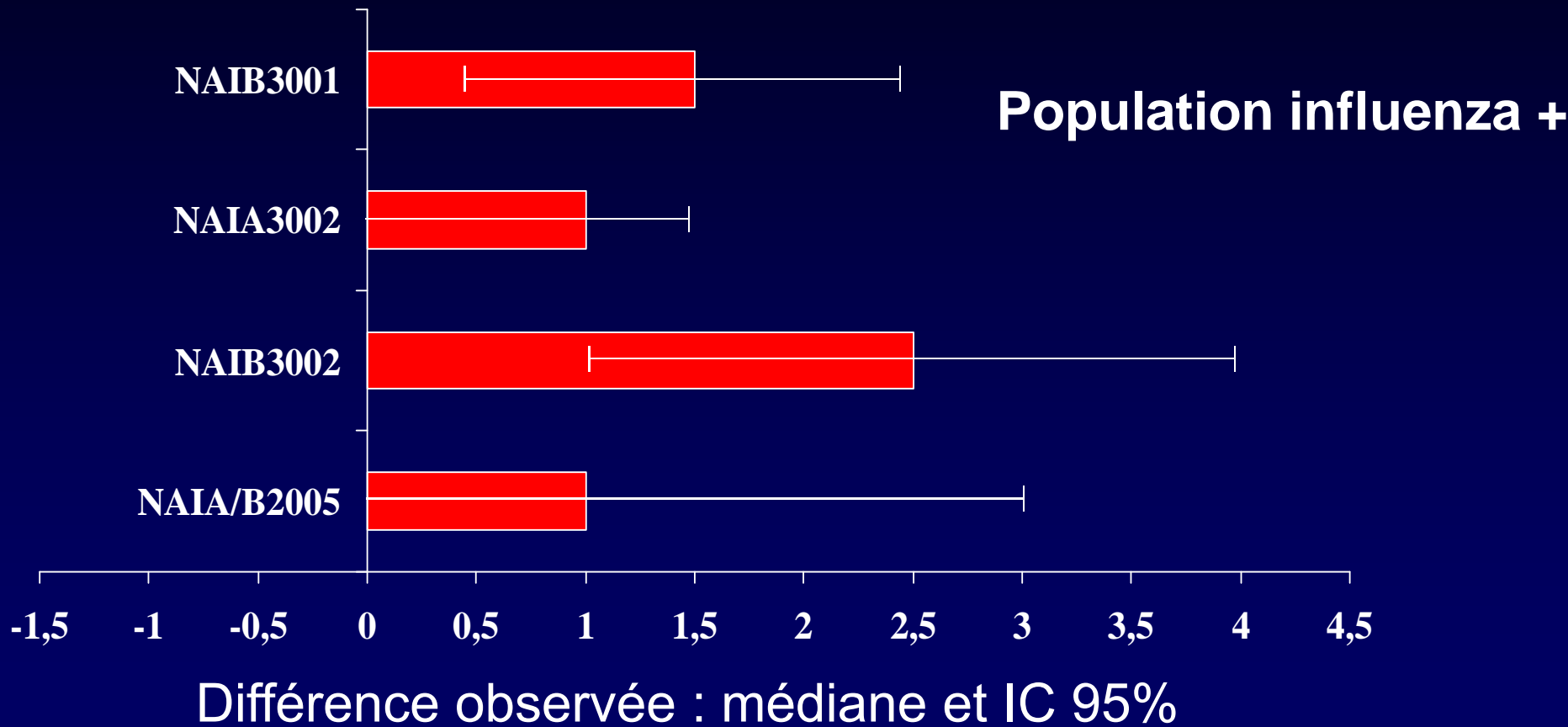
● = site conservé.



# Efficacité clinique : curatif



# Zanamivir : délai d'amélioration des symptômes

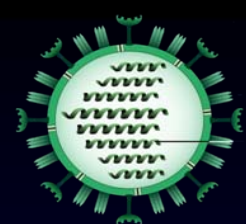


Monto AS JAC 1999;44:23-29



# Zanamivir : analyse poolée des études grippe A et B

	placebo	zanamivir	$\Delta$ (j)	p
ITT	6.0 (1102)	5.0 (1133)	1.0	< 0.001
Influenza + Fébrile	6.0 (765)	5.0 (807)	1.0	< 0.001
Non sévère	6.5 (595)	5.0 (630)	1.5	< 0.001
Sévère	5.5 (543)	4.5 (555)	1.0	< 0.001
< 50 ans	8.0 (222)	5.0 (252)	3.0	< 0.001
> 50 ans	6.0 (619)	5.0 (690)	1.0	< 0.001
Risque élevé	7.5 (146)	4.5 (117)	3.0	0.003
	8.0 (106)	5.5 (89)	2.5	0.114



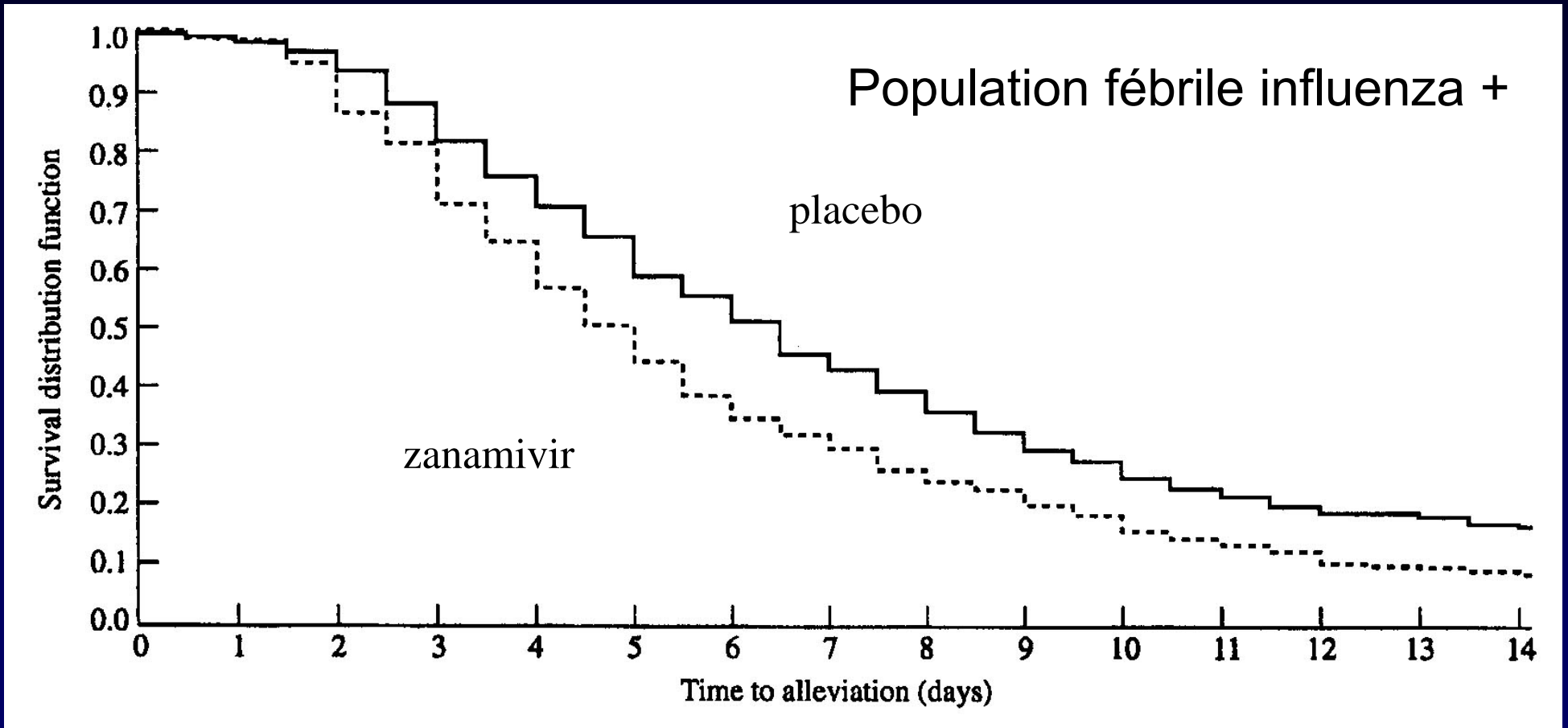
# Zanamivir : délai d'amélioration des symptômes (1)

Délai médian (jours) d'amélioration des symptômes

	placebo	zanamivir	différence (95%CI)	p	différence (%)
ITT	6.5	5.0	1.5 [0.5 à 2.25]	0.011	23
Influenza +	6.0	4.5	1.5 [0.5 à 2.25]	0.004	25
Influenza A	6.5	4.5	2.0 [0 à 3.0]	0.015	31
Influenza B	6.0	4.51	1.5 [0 à 3.0]	0.12	4
Non confirmé +	7.0	6.75	0.25 [-2.25 à 3.25]	0.486	4
Risque élevé, Influenza +	8.25	5.0	3.25 [-1.75 à 8.50]	0.161	39



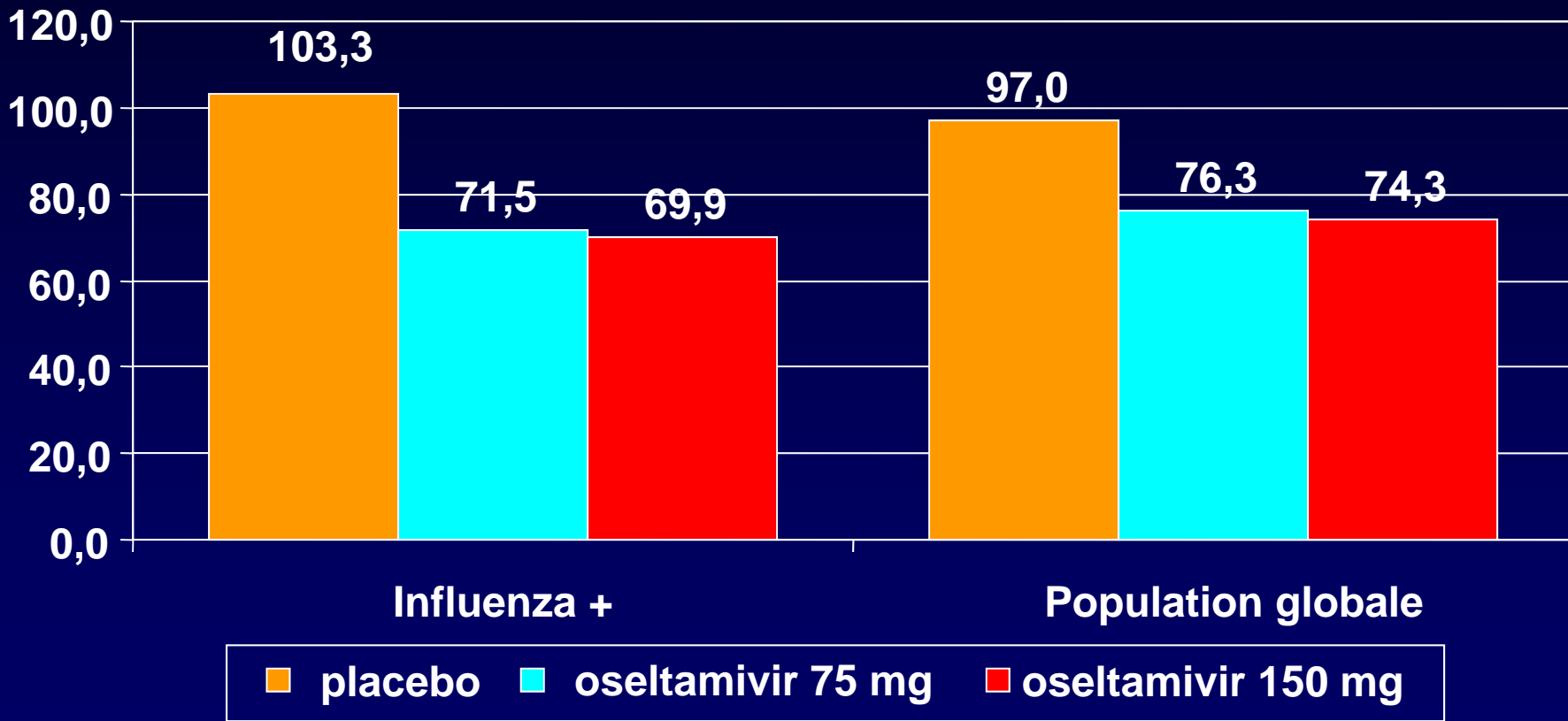
# Délai d'amélioration des symptômes : (zanamivir : 630, placebo : 595)





# Oseltamivir : durée médiane de la maladie (h)

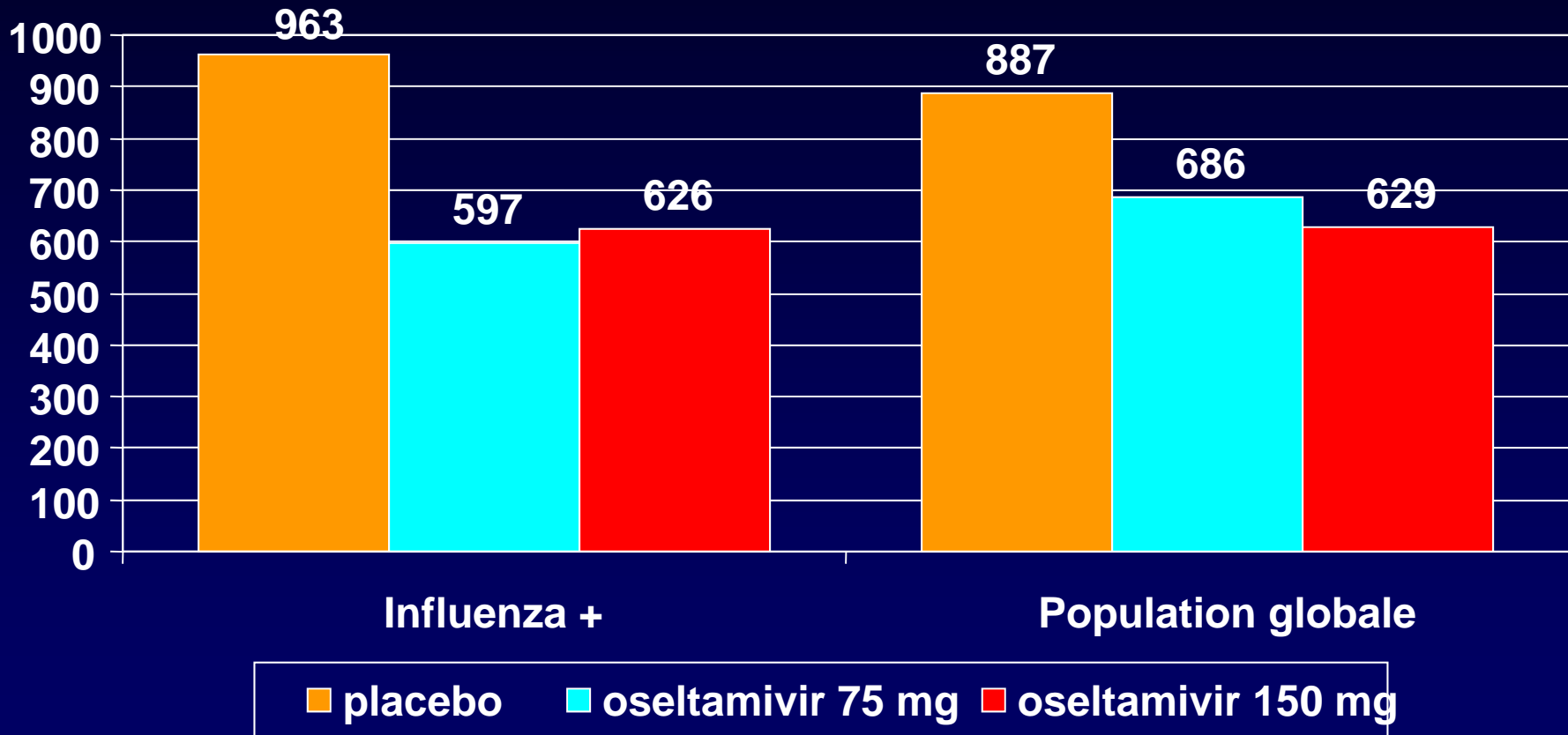
Réduction globale de la durée médiane de la maladie de plus de 30% ( $p = 0.006$ ).

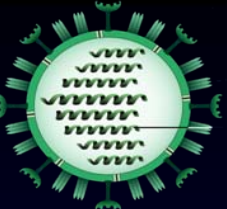




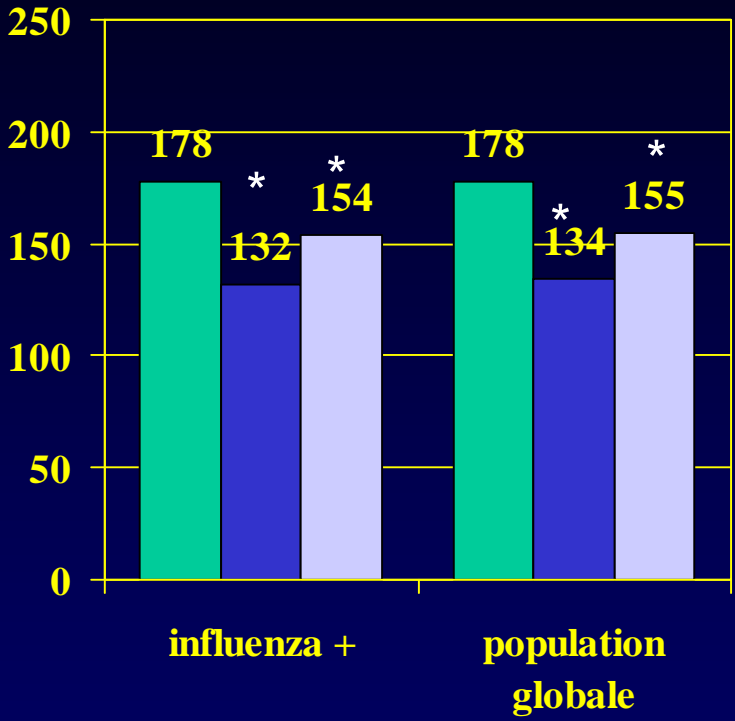
# Oseltamivir : score médian de sévérité

Réduction de 38% de l'AUC du score median (n = 129 ; p < 0.001).



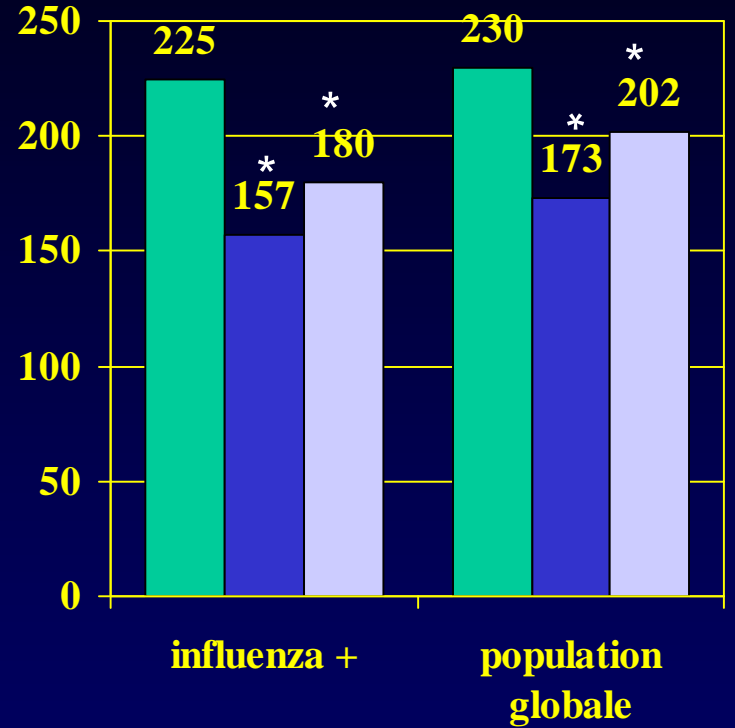


# Oseltamivir : retour à un état de santé normal et une activité normale



■ placebo ■ oseltamivir 75 ■ oseltamivir 150

Retour à une santé normale



■ placebo ■ oseltamivir 75 ■ oseltamivir 150

Retour à une activité normale

\* vs placebo  
P = S

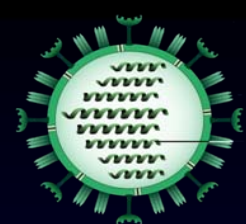
Treanor JJ JAMA 2000;283:1016-1024



# Oseltamivir chez l'enfant : résultats en ITT

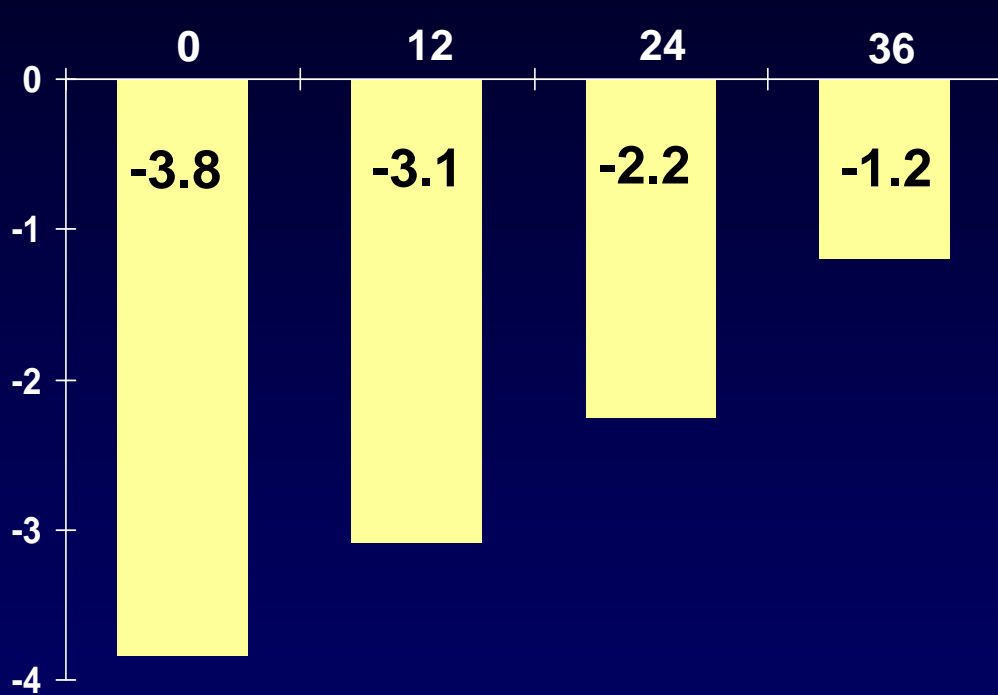
	placebo	oseltamivir	p	Δ h
<b>Durée médiane de la maladie</b>	<b>137</b>	<b>101</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>36 (26)</b>
≤ 2 ans	161	139		23 (14)
2-≤5 ans	137	99		38 (28)
> 5 ans	125	90		35 (28)
<b>Durée médiane des symptômes* (h)</b>				
<b>Fièvre</b>	68	44	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>25 (36)</b>
<b>Toux</b>	71	39	<b>= 0.0008</b>	<b>32 (45)</b>
<b>Coryza</b>	66	43	<b>= 0.0008</b>	<b>23 (34)</b>

\*CARIFS : Canadian Acute Respiratory Infection and Flu Scale



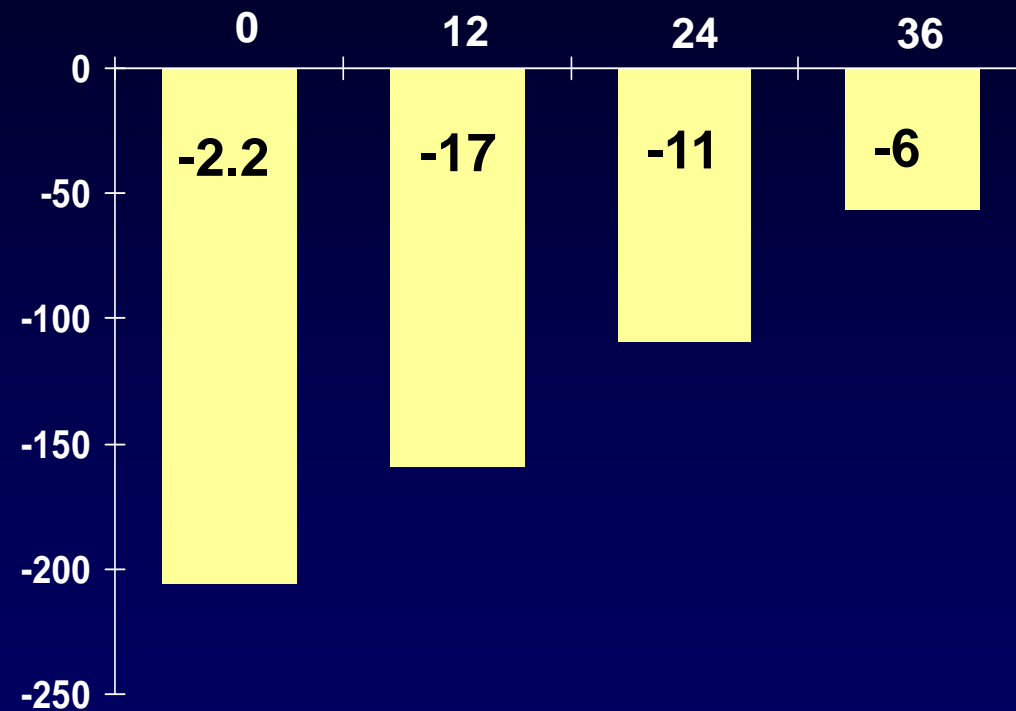
# Étude « IMPACT » : Durée et sévérité de la maladie / délai de début du traitement

Délai de début du traitement (h)

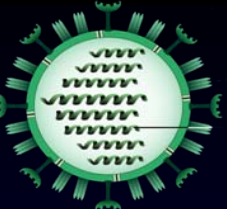


Réduction de la durée (jours)  
*versus* début à 48 h  
 $P < 0,0001$

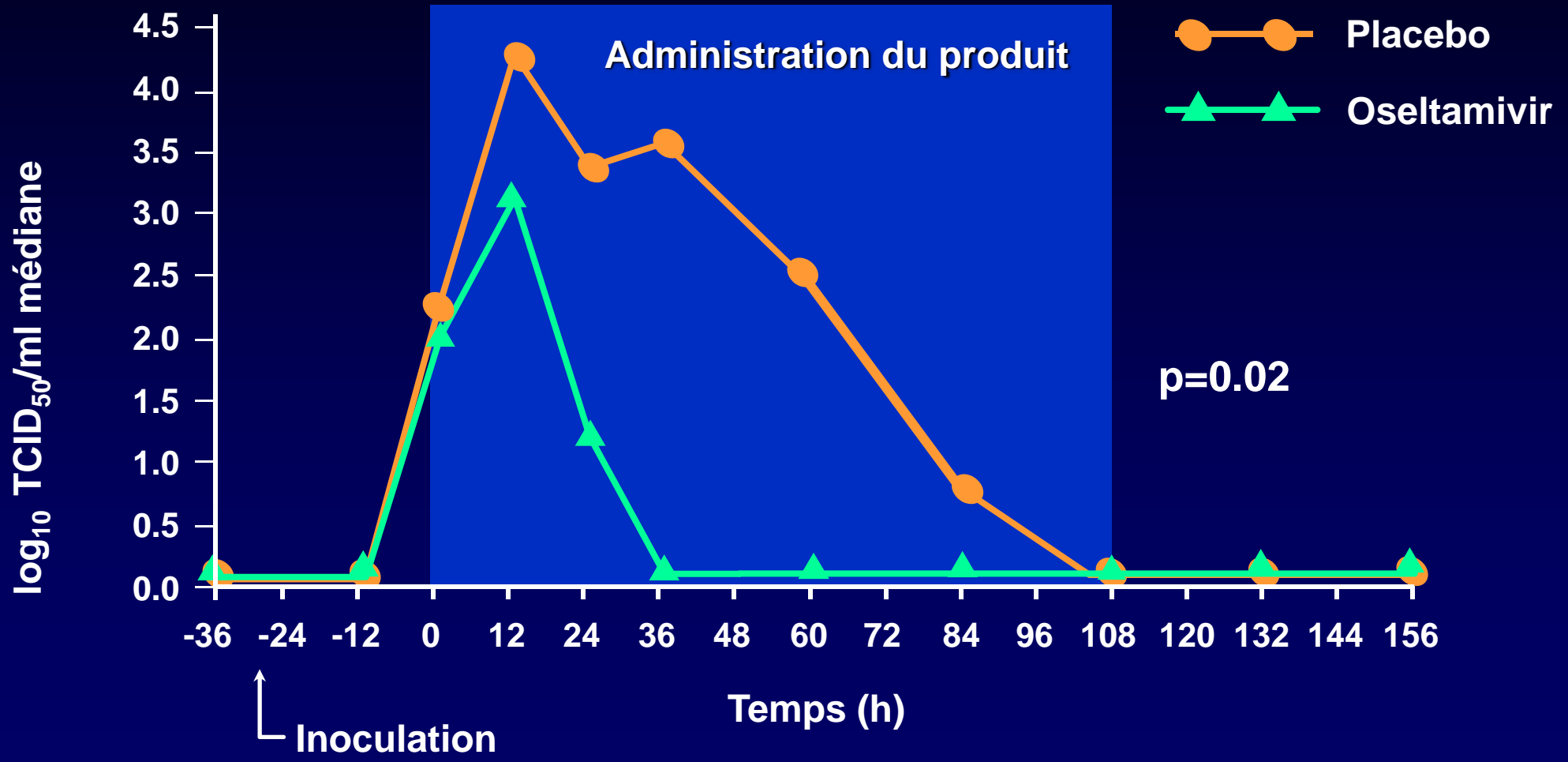
Délai de début du traitement (h)



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



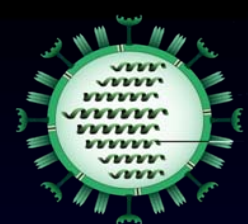
# Oseltamivir réduction de l'excrétion nasale de particules virales (grippe expérimentale)



Hayden *et coll.* 1999a

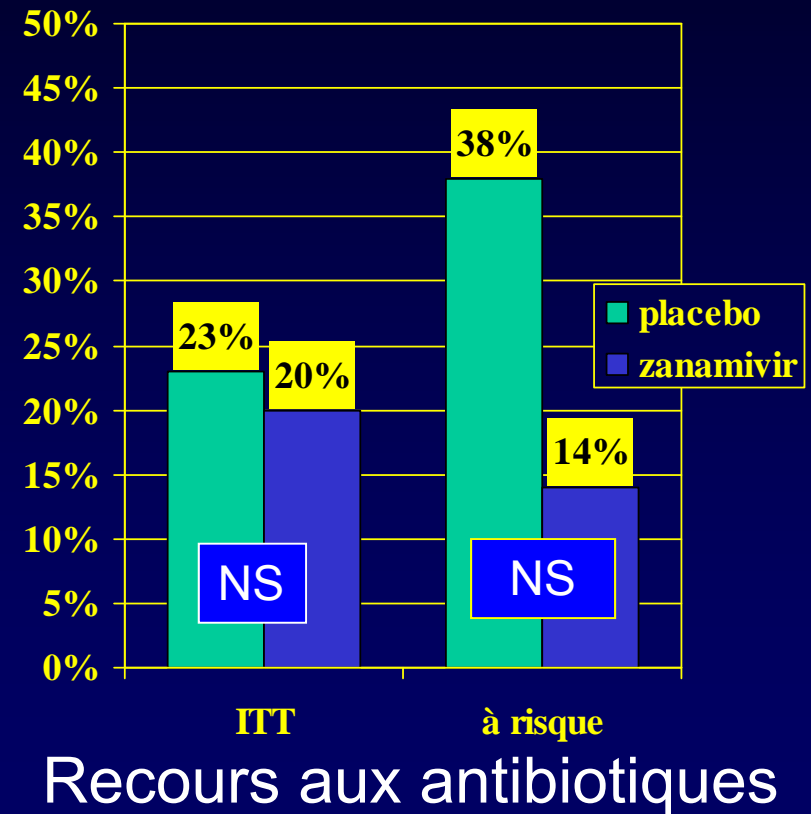
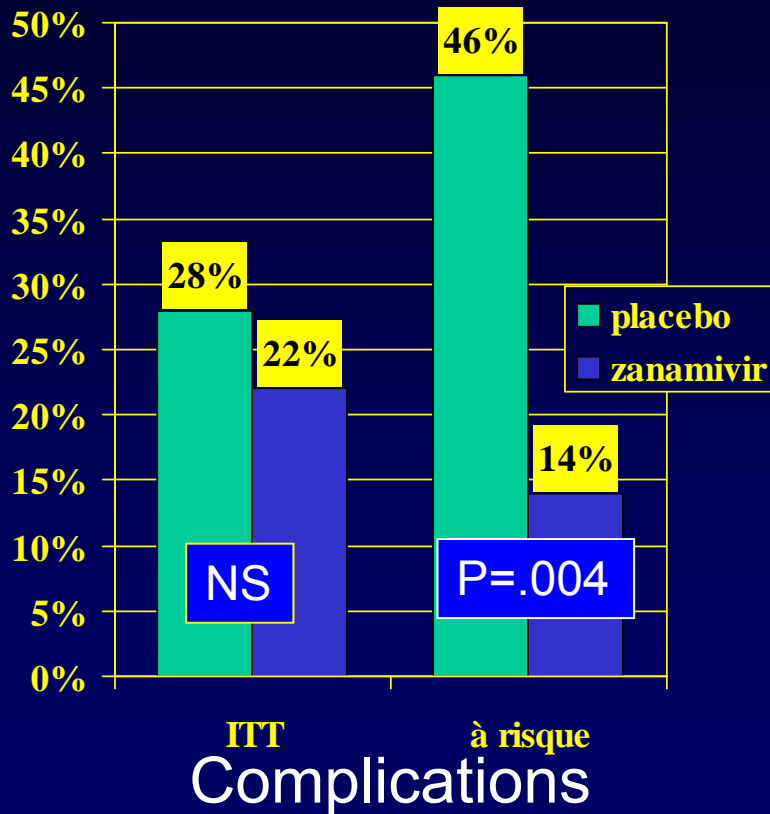


# INA et les complications bactériennes de la grippe



# Zanamivir et grippe

## Complications et recours aux antibiotiques en ITT et patients à risque





# Oseltamivir : Complications et recours aux antibiotiques chez les pts influenza +

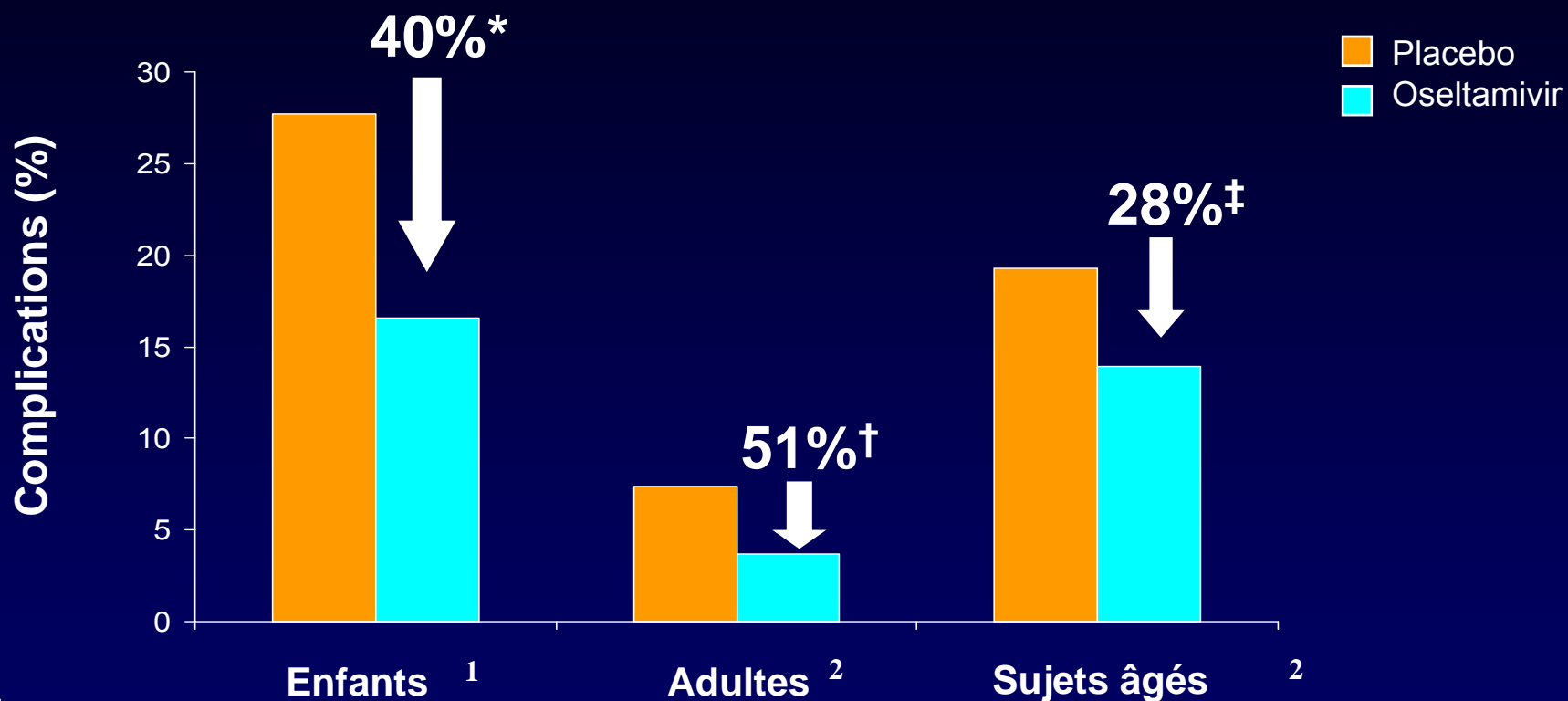
	placebo n=129	oseltamivir, 75 n=124	oseltamivir, 150 n=121
OMA	1	0	0
Sinusite	11	6	4
Bronchite	8	5	2
Pneumonie	1	0	0
Toutes complications (%)	19 (15)	11 (9)*	6 (5)*
Recours aux antibiotiques (%)	14 (11)	8 (6)‡	4 (3)‡

\* Oseltamivir *versus* placebo,  $p = 0.03$

‡ Oseltamivir *versus* placebo,  $p = 0.05$



# Osetamivir : Réduction des complications secondaires



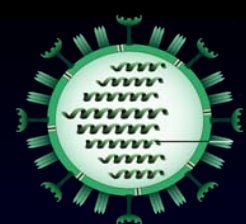
\*P = 0.005.

†P = 0.05.

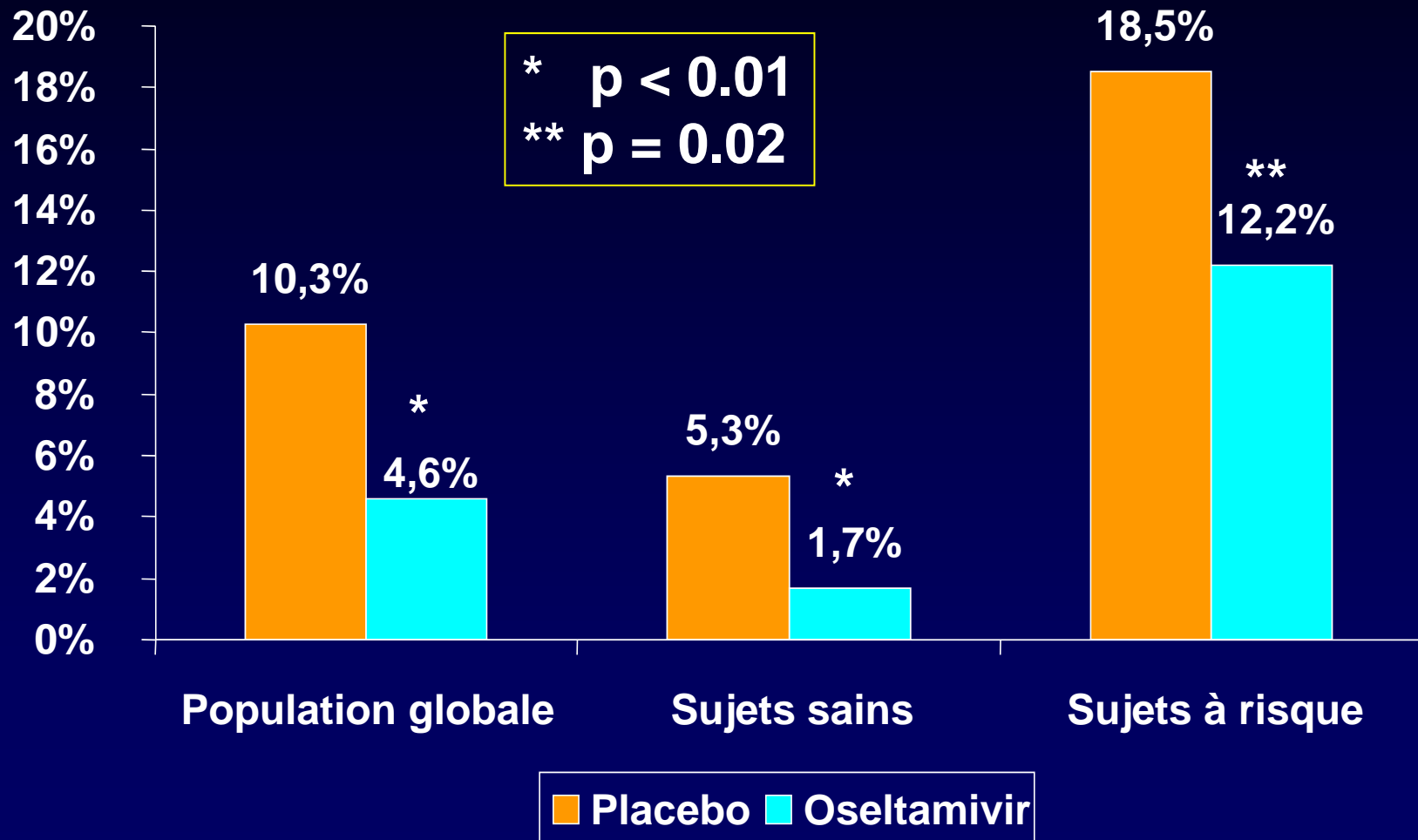
‡P = 0.14.

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

2 : Wood M. *World Organization for Family Doctors.* Durban, South Africa, 2001.<sup>17</sup>



# Oseltamivir : Réduction des complications des VRB avec recours aux ABT





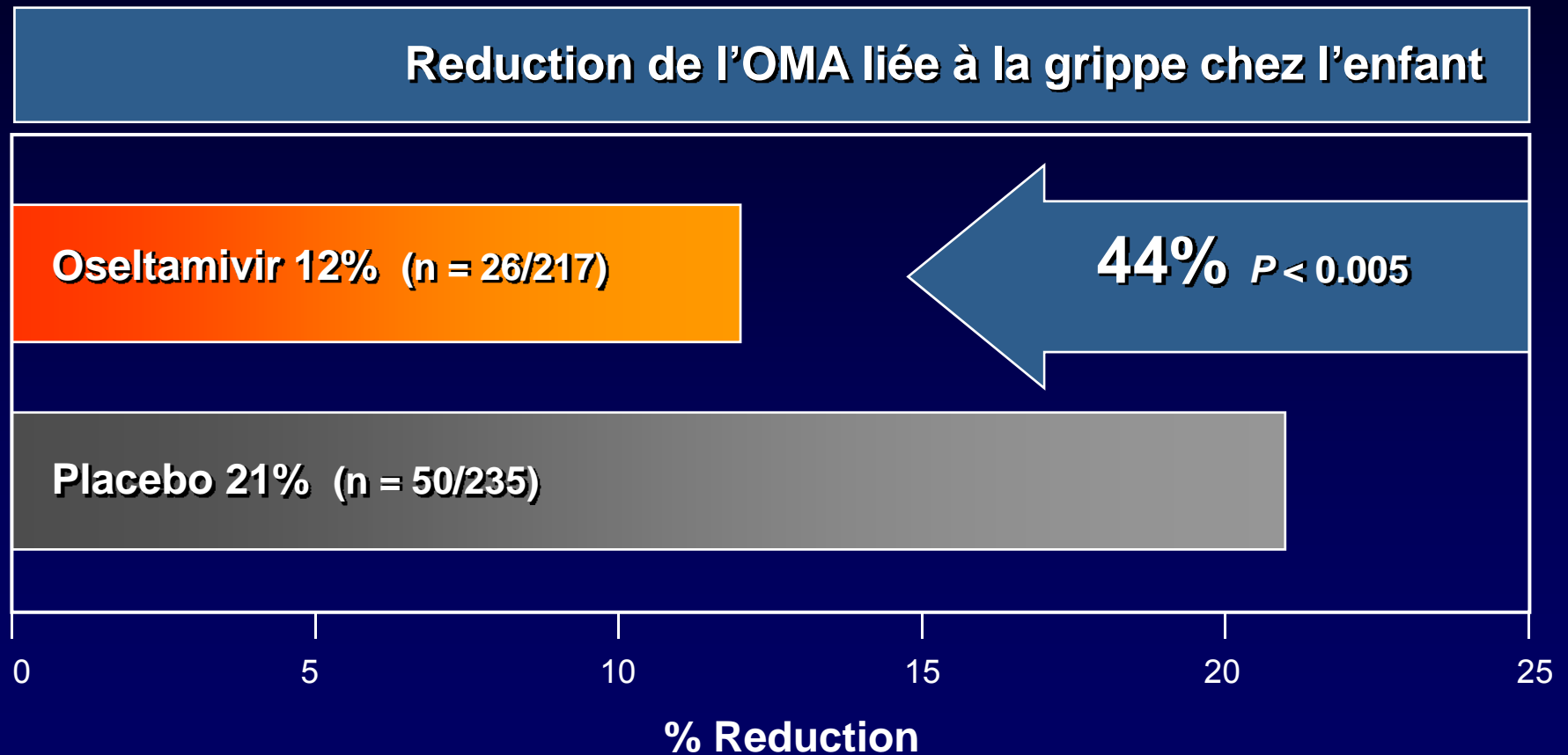
# Oseltamivir : réduction de l'incidence des pneumonies

	Non traités	Oseltamivir
N patients	60427	11631
N pneumonies	1575	149
%	2,6%	1,3%
Réduction globale*		- 28 %
< 1-9 ans		- 55%
> 60 ans		- 58 %

\* Ajustement sur age et sexe



# Oseltamivir : Réduction des OMA





# Etude Vigitam : prise en charge médicale à l'issue de la 1<sup>ère</sup> consultation

Modalités de prise en charge	INA + (n = 250)	INA – (n = 410)	Total (n = 660)	p
Traitement autre que INA	88.8%	97.8%	94.4%	< 0.001
Antalgiques/antipyrétiques	70.4%	67.3%	65.8%	0.7104
AINS	22.8%	36.3%	31.2%	0.0013
Traitements de l'appareil respiratoire	56.4%	73.2%	66.8%	< 0.001
<b>ABT voie générale</b>	<b>5.2%</b>	<b>21.7%</b>	<b>15.7%</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
Vitamines, minéraux	3.6%	10.2%	7.7%	0.0082
Arrêt de travail ou congé parental	42.4%	42.7%	42.6%	0.937
<b>Durée moyenne d'arrêt de travail</b>	<b>3.7</b>	<b>4.2</b>	<b>4.0</b>	<b>0.017</b>



# Interêt de l'oseltamivir : curatif

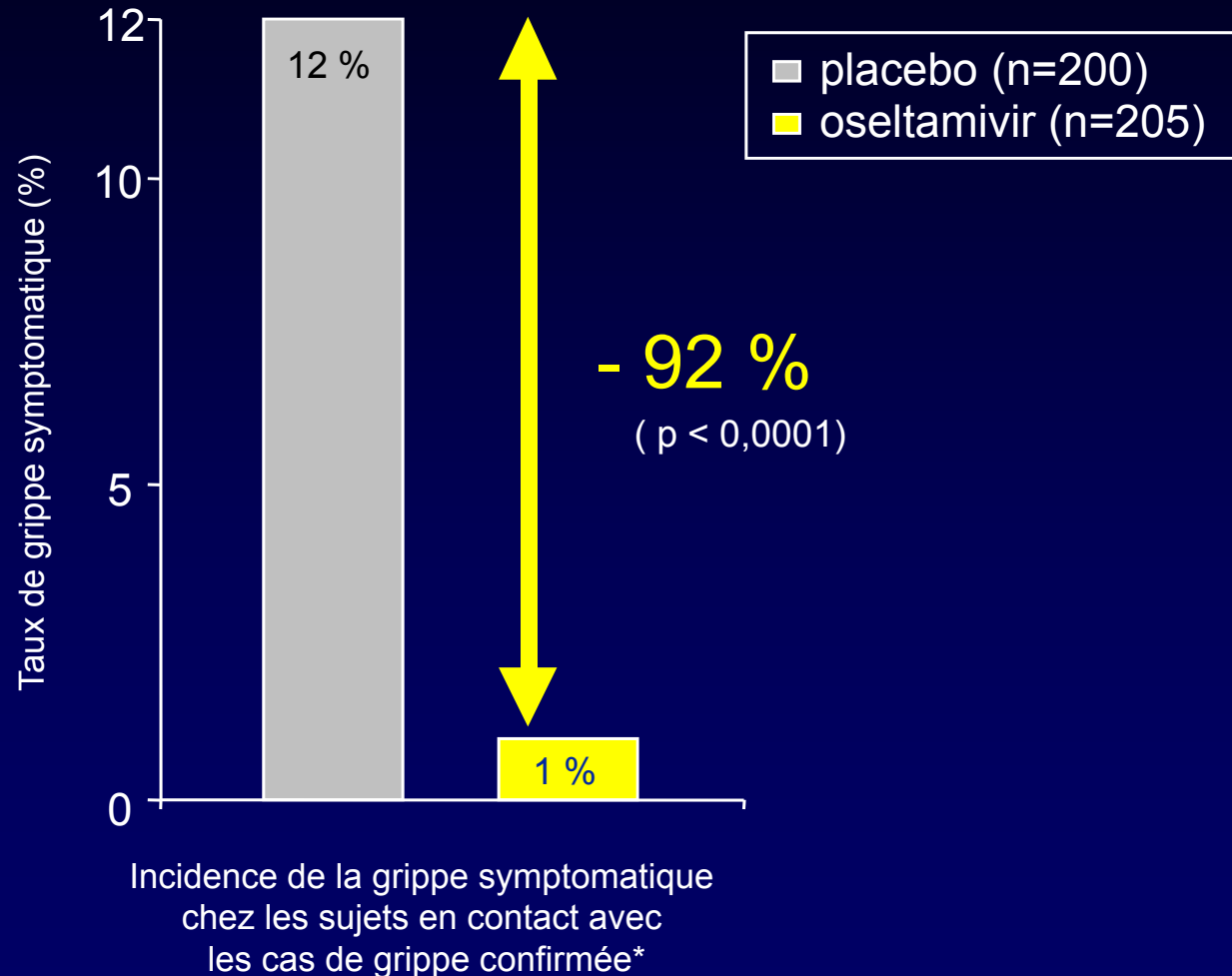
- Réduction de la sévérité des symptômes
- Réduction de la durée de la maladie
- Réduction de l'incidence des complications infectieuses :
  - Enfant :
    - OMA : réduction de 40 % \*
  - Adulte :
    - Sinusites et VRB : réduction de 32 % \*
    - Sujets âgé et VRB : réduction de 37% \*
    - Sujets à risque : réduction de 14 % à 17 % (ns) \*
- Réduction du portage viral nasal
- Contrôle de la réaction inflammatoire



# Oseltamivir : prophylaxie



# Prophylaxie post-exposition familiale (étude Welliver)

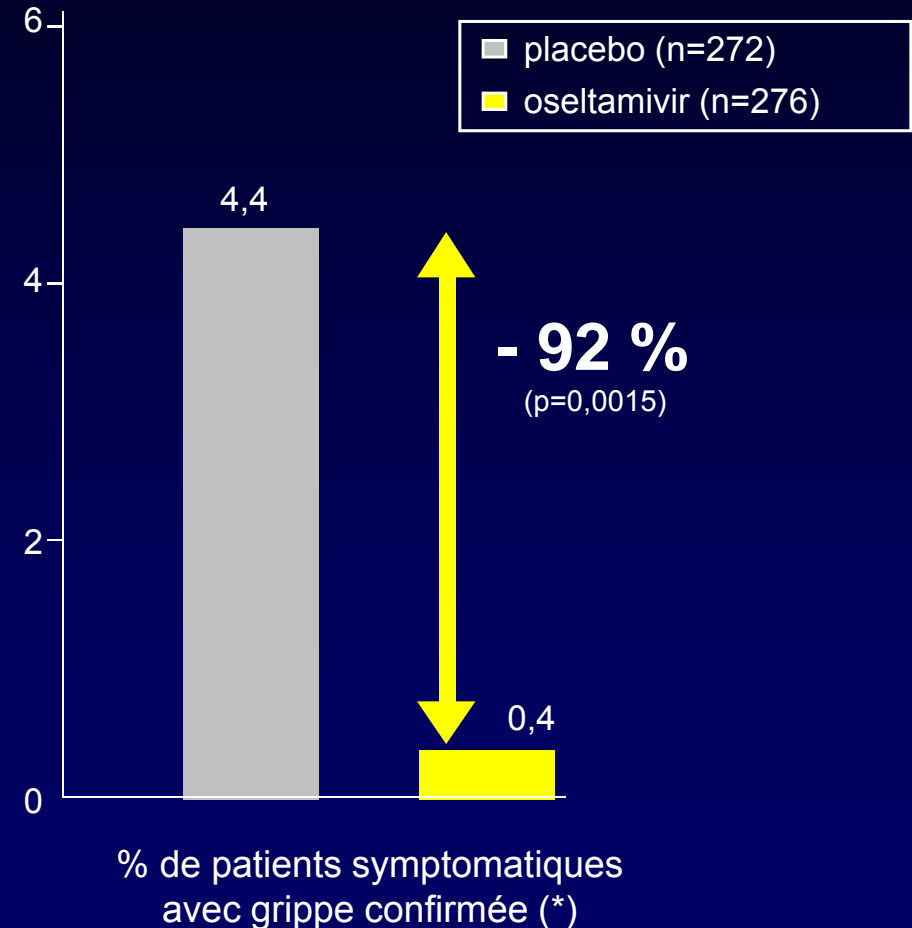


\* RCP : réduction statistiquement significative de l'incidence de la grippe symptomatique (réduction de 92 %)



# Prophylaxie saisonnière chez le sujet âgé en institution

- Foyer déclaré dans 9 centres
- Grippe symptomatique avec confirmation biologique :  
13 sujets (12 placebo, 1 oseltamivir)
- Infection confirmée biologiquement : 38 sujets
- Oseltamivir : administré 6 semaines





# Oseltamivir en milieu institutionnalisé en période épidémique

- Épidémie 1999-2000 : A/H3N2/Sydney/05/97
  - 10 centres en Ontario, Canada
  - 1/10 : amantadine en prophylaxie, oseltamivir en traitement
  - 9/10 : oseltamivir prophylaxie et traitement
  - (5 centres, échecs de l'amantadine : relais par oseltamivir)
- Oseltamivir : arrêt des épidémies pour les 8 centres évaluables



# Oseltamivir en milieu institutionnalisé en période épidémique

	C1	C2	C3	C4	C5
Taux d'attaque	24%	10%	22%	21%	29%
Vaccinés	92%	97%	88%	85%	95%
Amantadine	195	193	80	81	83
Oseltamivir pxie					
n	188	179	65	83	29
j	9	11	7	12	8
Cas grippe					
Avant Os	51	19	18	22	9
< 48 h Os	3	1	1	4	1
3-6 j Os	1	1	0	1	0
Arrêt épidémie	S	S	S	S	S



# Oseltamivir : efficacité sur H5N1

- *In vitro* :
  - Leneva JA, Antiviral Res 2000;48:101-15
  - Govorkova EA, Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2723-32.
- **Expérimental** :
  - modèle furet (Govorkova EA, 2006)
  - 100% de survie (dose et durée de traitement recommandées)
- **Clinique** : absence de données fiables pour l'évaluation
  - WHO (NEJM 2005) :
    - Disparition du virus en 3 j de traitement
    - Effectif limité (25), traitement tardif, gravité : évaluation difficile
  - De Jong :
    - 4/8 pts traités survivants
    - 2/4 échecs porteur résistance H274Y
  - Expérience Turque :
    - 4/13 échecs pts traités précocément
- **Challenge : optimisation de l'utilisation de l'oseltamivir**
- **« Frapper vite.... et fort (?) »**



# Questions actuelles

In vitro

Modèles animaux

Grippe saisonnière  
Données limitées  
H5N1

Efficacité clinique d'oseltamivir sur la grippe humaine H5N1 :  
absence d'étude clinique

Posologie optimale ?

Durée optimale ?

Association I M2 ?

Nécessité études prospectives



# Résistance et oseltamivir



# Oseltamivir et résistance : grippe saisonnière

- Mécanisme connu
  - Développement clinique
  - 0,4% chez l'adulte
  - 4% chez l'enfant
- Souches moins virulente (fitness)
- Pas de concordance avec la clinique
- Réseau de surveillance : Neuraminidase Inhibitors Surveillance Network



# Oseltamivir et résistance : grippe saisonnière

- 2004, Japon :
  - 9/50 (18%) enfants grippe A/H3N2 : R292K, N294S, ou E119V
- 2000-2001, Japon:
  - 7/43 (16%) enfants grippe A/H1N1: H274Y
- **Posologies insuffisantes et échec d'éradication virale**

- Étude US, 147 enfants (26 < 5 ans) : pas de R
- **Posologies adaptées au poids et supérieures**

- Japon : 11.000.000 de traitements 2003-2004
- 4/1180 (0,4%) isolats R chez pts naifs infectés. NISN



# Oseltamivir et résistance : H5N1

- Kiso M
  - 1 fillette 14 ans,
  - Oseltamivir en prophylaxie et curatif,
  - Souche R IC50 > 763, (mut 274Y)
  - Guérison
- De Jong
  - 8 pts traités par oseltamivir
  - 4 survivants, virus éliminés dès J3
  - 4 décès : 2 isolats R (H274Y) sur 3 isolés en fin de traitement



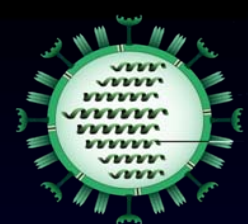
# Stratégie d'utilisation des INA (1)

- INVS : 9 à 21  $10^6$  malades en **période pandémique** selon le taux d'attaque
- OMS : stock d'INA pour traiter 25 % de la population
- Capacités de production et quantité d'INA stockée ( $14 \cdot 10^6$  traitements)
- Avis du CSHPF (16 février 2004)
- Le stock national d'INA doit être utilisé en priorité en traitement curatif dans les conditions suivantes :
  - oseltamivir en traitement par voie orale, préférentiellement
  - zanamivir en traitement par inhalation orale (difficultés)



# Stratégie d'utilisation des INA (2)

- Prophylaxie:
- Les décisions se fonderont
  - sur les avis des experts
  - notamment de la cellule d'aide à la décision
  - en particulier au vu des caractéristiques du virus
  - des données épidémiologiques disponibles
  - de l'efficacité des traitements
  - des quantités disponibles d'antiviraux.





**Merci !**



# Backup



# Aspects réglementaires



# Indications : Curatif

- Traitement de la grippe :
- Chez l'adulte et l'enfant  $\geq 1$  an
  - Présentant des symptômes typiques de la grippe,
  - En période de circulation du virus.
- L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes



# Indications : Prophylaxie post exposition

- Prophylaxie post-exposition :
  - Chez l'adulte et l'adolescent  $\geq 13$  ans
  - Chez l'enfant  $> 1$  an
  - Après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué
  - En période de circulation du virus.
- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger.



# Indications : Prophylaxie saisonnière

- Dans des situations exceptionnelles :
  - vaccin inadapté ou pandémie
- Une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée
  - Chez l'adulte et l'adolescent  $\geq 13$  ans.
  - Chez l'enfant à partir de 1 an depuis janvier 2005 (EMA et FDA)
- L'utilisation appropriée de Tamiflu dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger.



# Posologie chez l'adulte (curatif)

- 1 gélule à 75 mg matin et soir,
- Pendant 5 jours
- A prendre le plus tôt possible
- Au maximum dans les 48 h suivant le début des symptômes
- Les sujets qui ne peuvent avaler de gélules peuvent prendre la dose équivalente en suspension buvable
- (1 mesure 30 mg + 1 mesure 45 mg de suspension buvable)



# Posologie chez l'adulte (prophylaxie)

- Prophylaxie post exposition :
  - 75 mg 1 fois par jour
  - Pendant au moins 7 jours (10 jours)
- Prophylaxie saisonnière :
  - 75 mg 1 fois par jour
  - Pendant 6 semaines



# Adaptation posologique

- En cas d'insuffisance rénale sévère  
(Clairance de la créatinine 10 à 30 ml/min)
  - Réduire la posologie
  - 75 mg 1 fois par jour
  - Pendant 5 jours
- Contre-indication chez les patients hémodyalysés
- Pas d'adaptation posologique
  - insuffisance hépatique
  - personne âgée



# Posologie chez l'enfant $\geq 1$ an (curatif et prophylaxie)

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours
$\leq 15$ kg	30 mg deux fois/j
16 kg à 23 kg	45 mg deux fois/j
24 kg à 40 kg	60 mg deux fois/j
$> 40$ kg	75 mg deux fois/j

A prendre le plus tôt possible,  
au maximum dans les 48 h suivant le début des symptômes<sup>47</sup>