

# Grippe saisonnière et INA : Traitement et prévention

**Christian Chidiac**

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital de La Croix Rousse – Lyon

INSERM E0230

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



# La grippe : un fléau familial

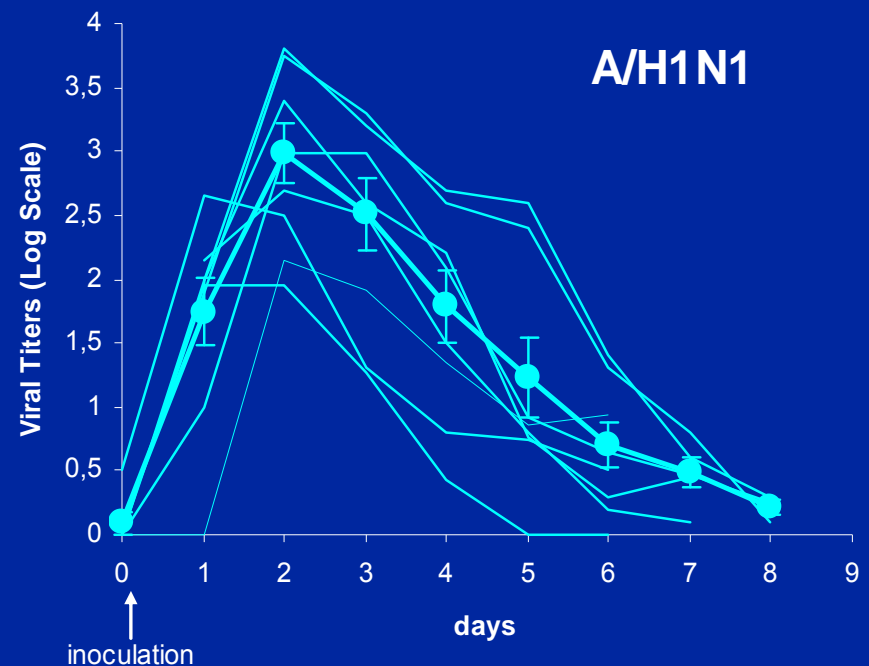
- Infection respiratoire aigüe
- Très contagieuse
  - 2-7 10<sup>6</sup> victimes / hiver
  - 25-50 % < 15 ans
- Épidémies saisonnières
  - Communauté
  - Institution
  - Hôpital
- Complications :
  - Sujets à risque
  - Personnes âgées
  - Fragilisés par comorbidités
- Surmortalité
- Surconsommation médicale
  - ↗ Consultations :
    - 30–50%
  - ↗ Urgences/hospitalisations :
    - 50–100%
  - Majorité pts hospitalisés :
    - > 65 ans
- Surconsommation ABT

# Cahier des charges pour un antiviral idéal

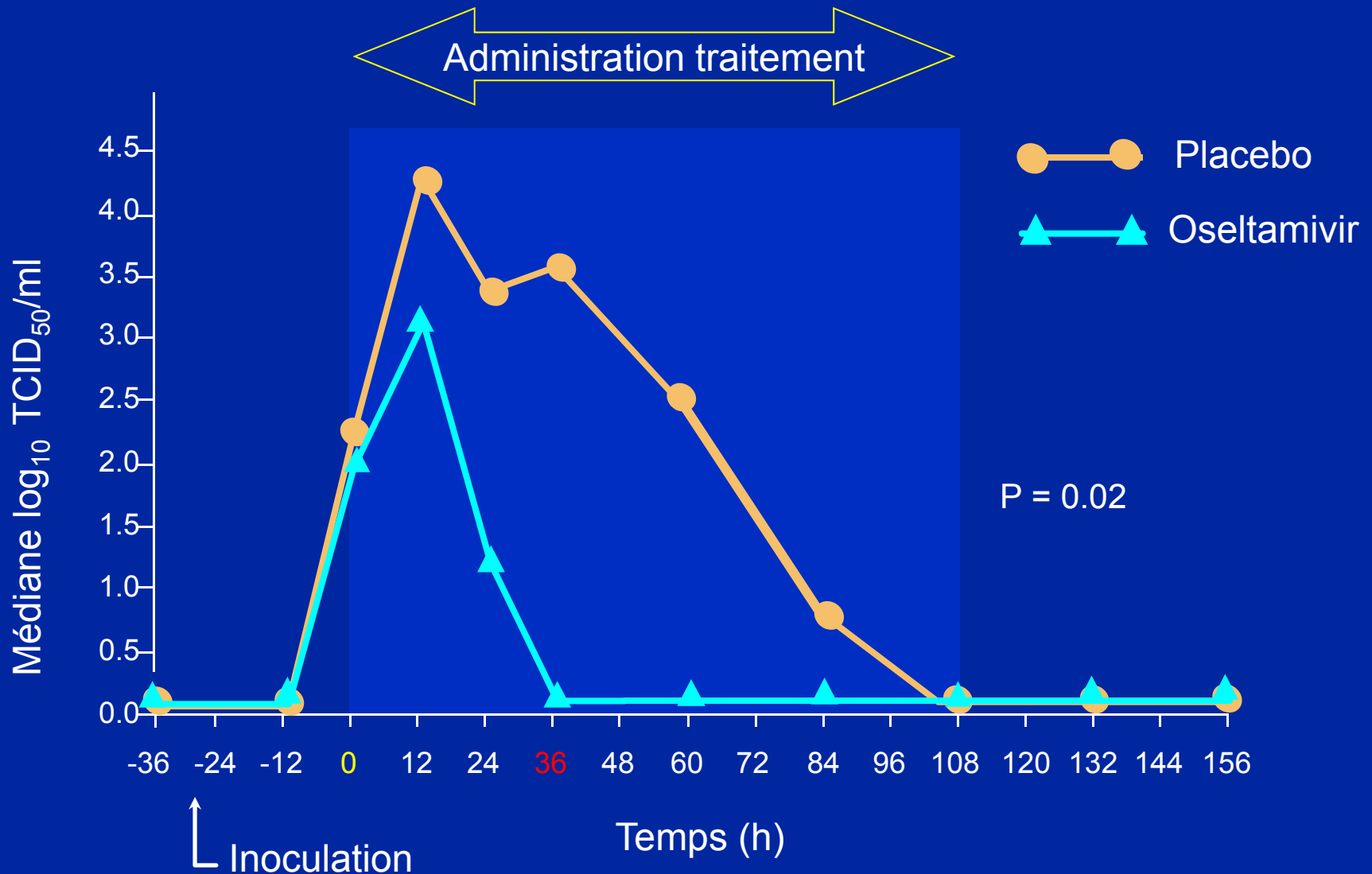
- **Efficacité virologique**
- Pharmacodynamie
- Efficacité clinique curative
- Efficacité prophylactique
- Impact écologique limité
- Absence d'inhibition de la réponse immune
- Tolérance
- Absence d'interaction médicamenteuse
- Commodité d'administration
- Rapport coût/efficacité favorable
- Remboursement

# Histoire naturelle de l'infection par Influenzavirus

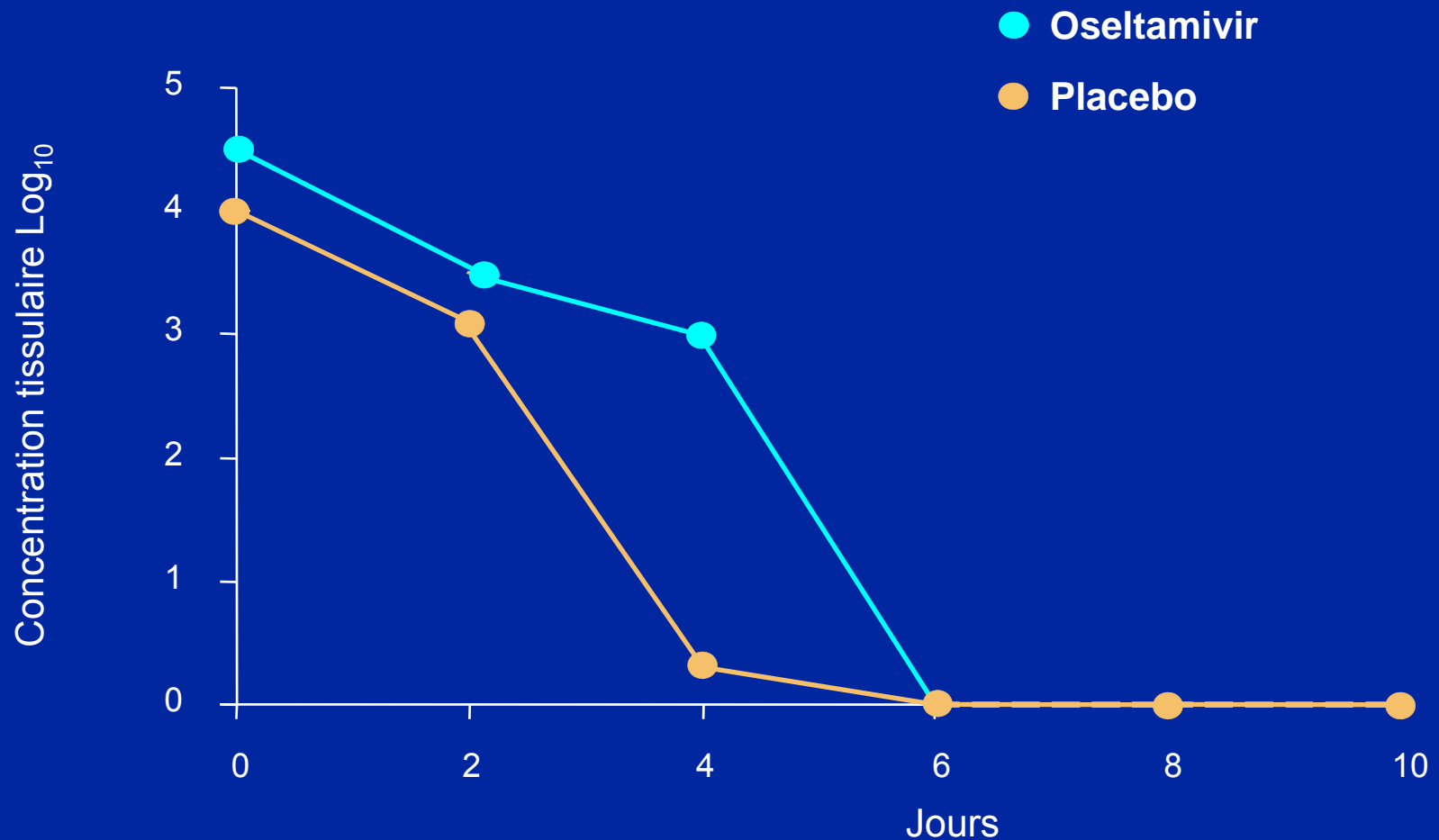
- Pourcentage d'infection après inoculation : 88 %
- Excrétion virale chez 90 % des sujets infectés
- Dynamique de l'excrétion virale
  - pic à J2
  - durée de l'excrétion virale : 4,8 j



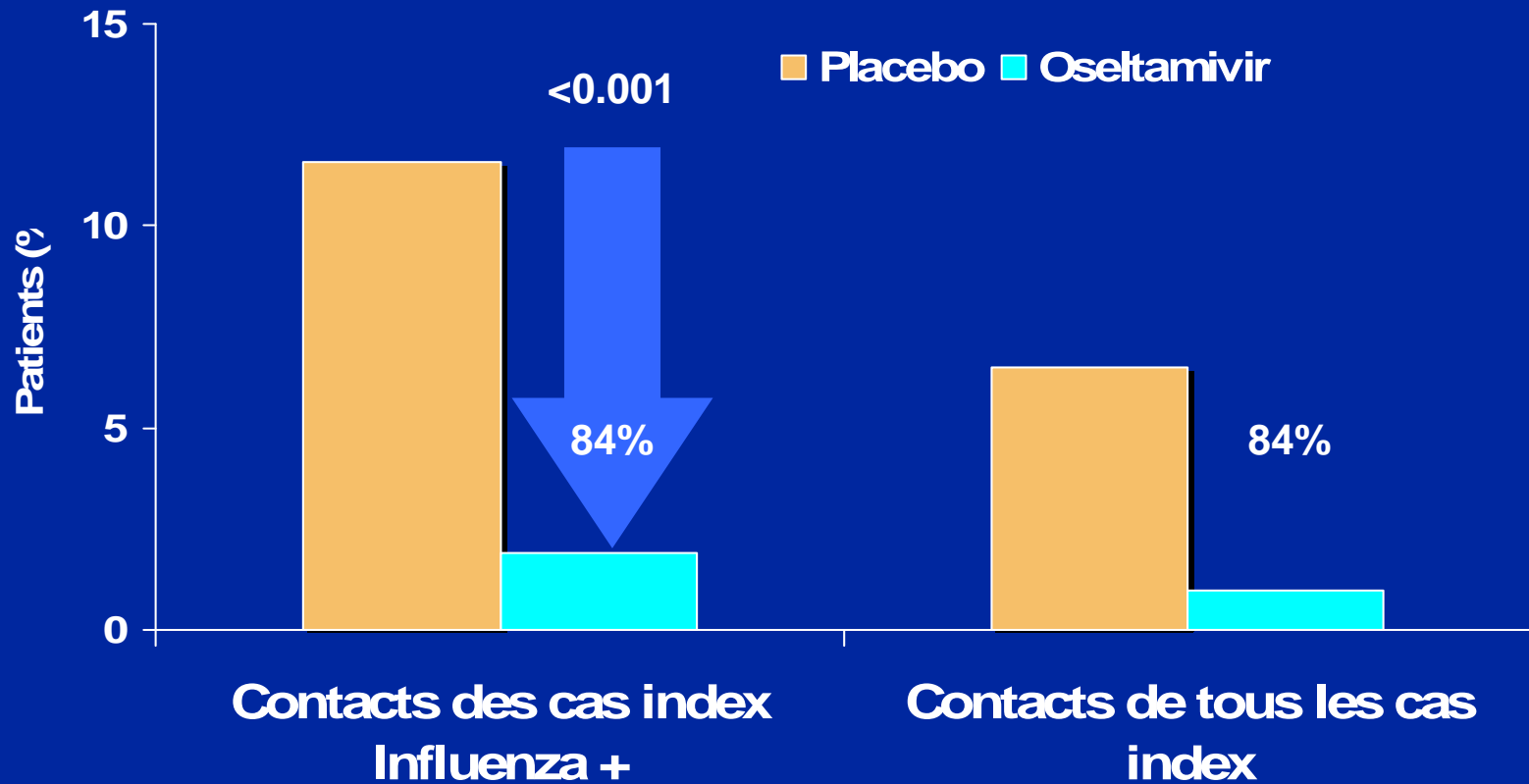
# Grippe A chez le volontaire sain : concentrations virales nasales



# Oseltamivir : Réduction du portage viral chez l'enfant en curatif



# Oseltamivir : Réduction du portage viral en prophylaxie post contact, chez l'adulte

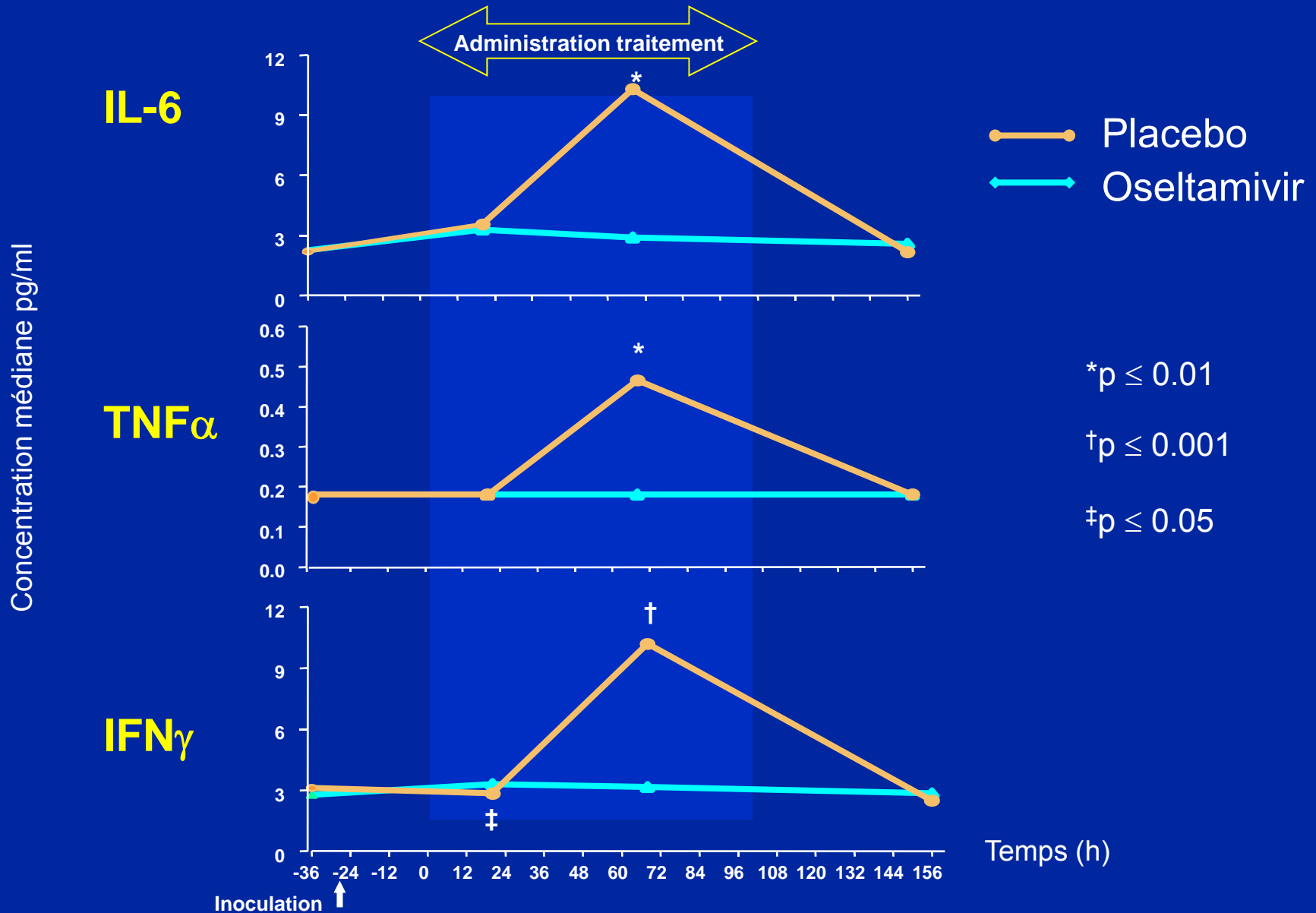


# Influenzavirus induit une réponse cytokinique

Hayden FG, 1998	Volontaire sain, H1N1 : ↗ IFN $\alpha$ , TNF $\alpha$ , IL6, IL8
Kaiser L, 2001	Grippe naturelle : ↗ TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL6
Tong HH, 2003	Cellules épithéliales oreille moyenne* ↗ MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, TNF $\alpha$ , MCP-1, IL-1 $\beta$
Jakab GJ, 1982	Souris infectée par influenza virus A Inhibition phagocytose de <i>S.aureus</i> par MA
Akaine T, 1996	Modèle souris H2N2 : activité NOS*, ↗ médiation par IFN $\gamma$ , ↗ activité phagocytaire intra-alvéolaire, NO + O2 = peroxy-nitrites

\*Expression génique et sécrétion

# L'oseltamivir réduit la sécrétion nasale de cytokines (grippe A chez le volontaire sain)



# Cahier des charges pour un antiviral idéal

- Efficacité virologique
- **Pharmacodynamie**
- Efficacité clinique curative
- Efficacité prophylactique
- Impact écologique limité
- Absence d'inhibition de la réponse immune
- Tolérance
- Absence d'interaction médicamenteuse
- Commodité d'administration
- Rapport coût/efficacité favorable
- Remboursement

# Oseltamivir et Zanamivir : principales caractéristiques

## Oseltamivir phosphate

- **Forme systémique**
- Forte biodisponibilité (78%)
- Distribution tous les sites infectés (ratio sérum/tissu : 100%)
- Demi-vie : 6 à 10 h

## Zanamivir

- **Forme topique**
- Faible biodisponibilité orale (2%)
  - 10-20% de la dose inhalée absorbée
- Pas d'exposition systémique mais concentrations locales élevées:
  - Oropharynx : 78%
  - Poumons : 8-12%
- Demi-vie : 2 à 6 h

# Cahier des charges pour un antiviral idéal

- Efficacité virologique
- Pharmacodynamie
- **Efficacité clinique curative :**
  - Symptômes
  - Morbi mortalité
- Efficacité prophylactique
- Impact écologique limité
- Absence d'inhibition de la réponse immune
- Tolérance
- Absence d'interaction médicamenteuse
- Commodité d'administration
- Rapport coût/efficacité favorable
- Remboursement

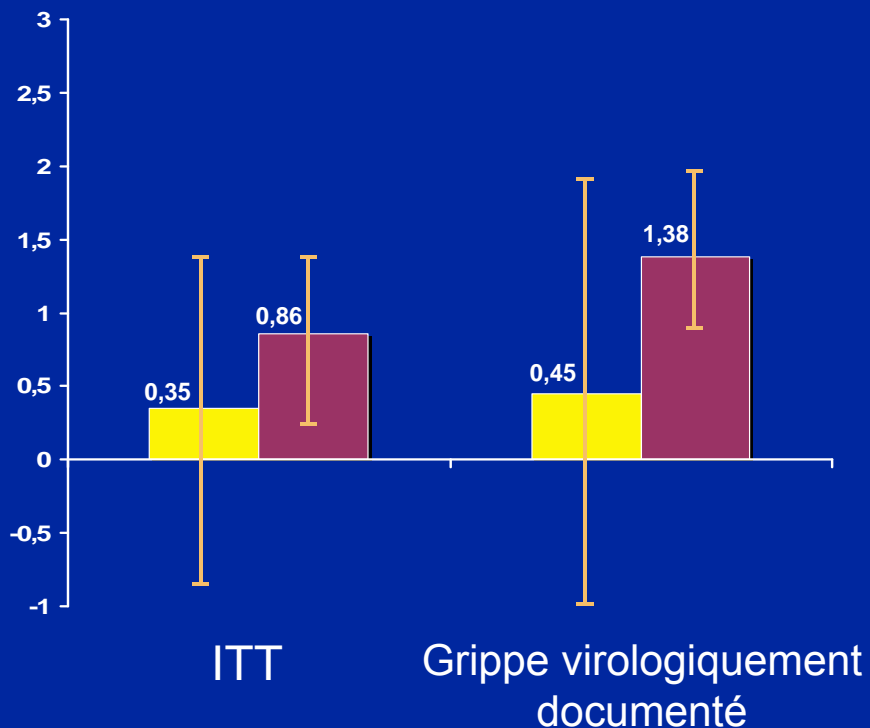
# INA vs Placebo : bénéfice clinique (jours)

## Oseltamivir

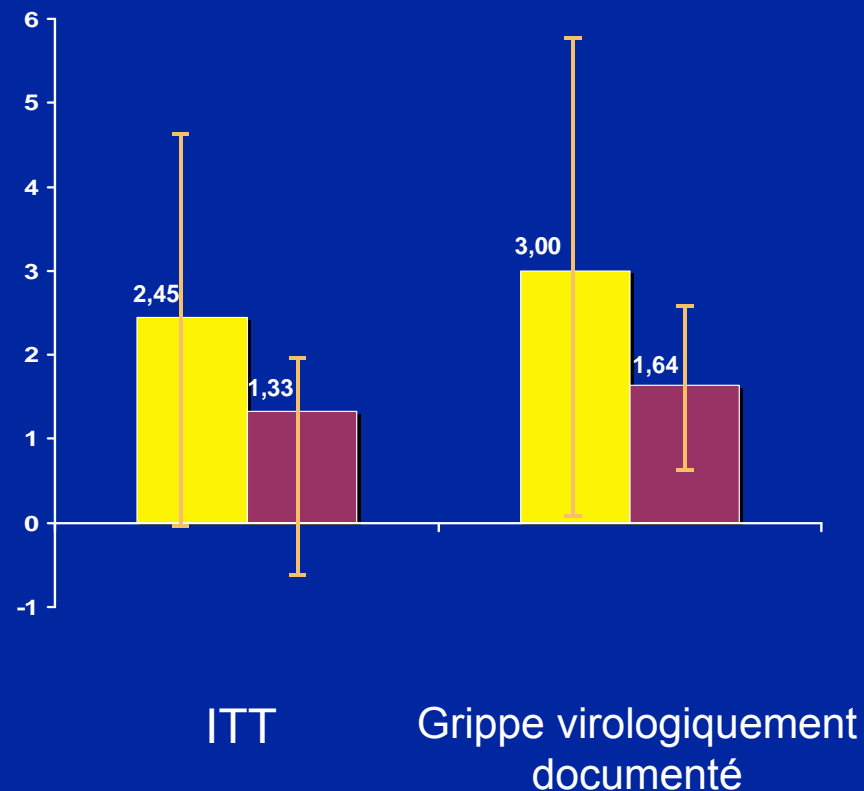
■ Sujets à risque

■ Sujets sains

Gain en jours sur la durée des symptômes



Retour activité normale

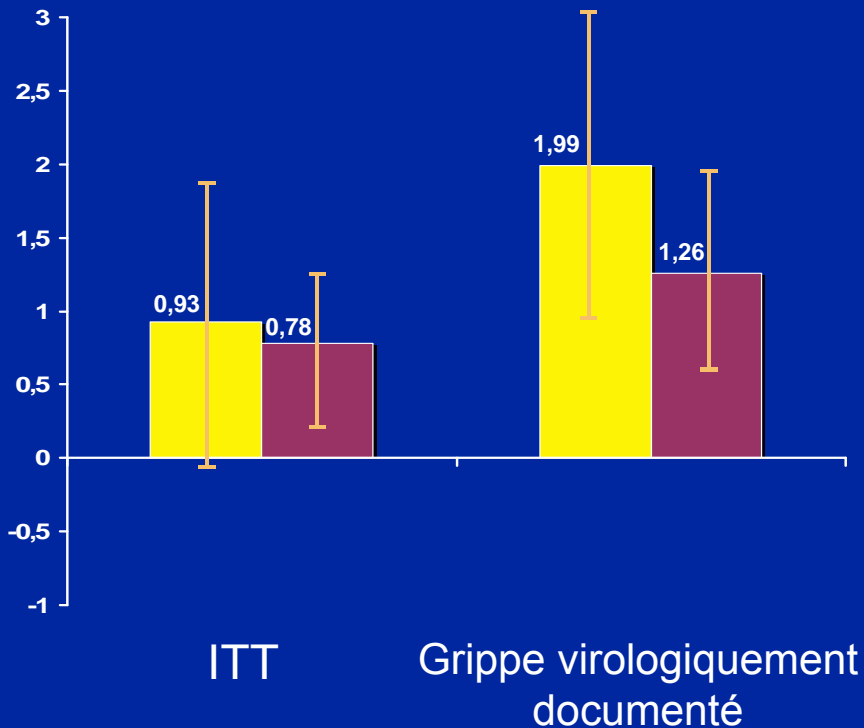


# INA vs Placebo : bénéfice clinique (jours)

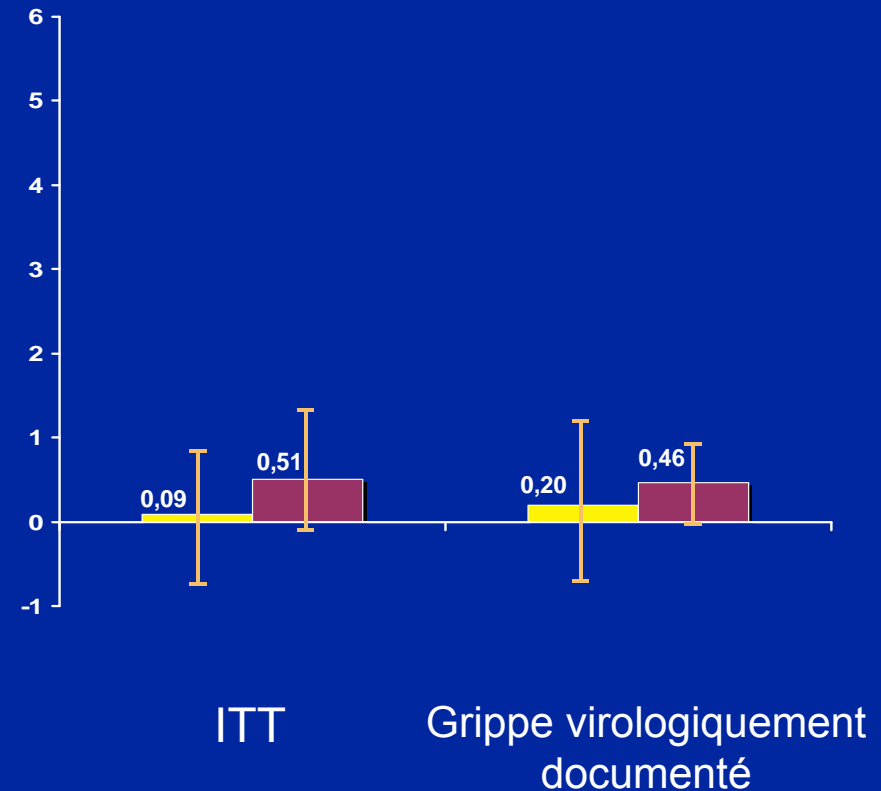
## Zanamivir

■ Sujets à risque    ■ Sujets sains

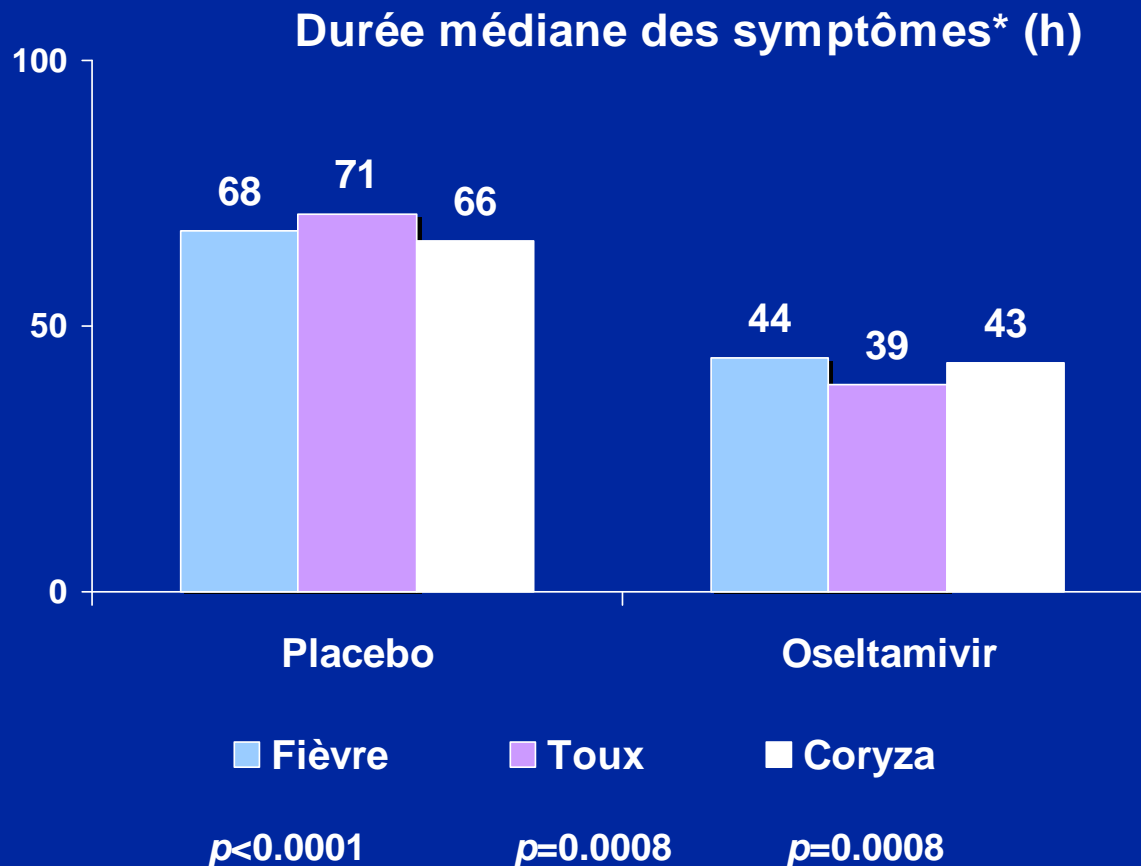
Gain en jours sur la durée des symptômes



Retour activité normale

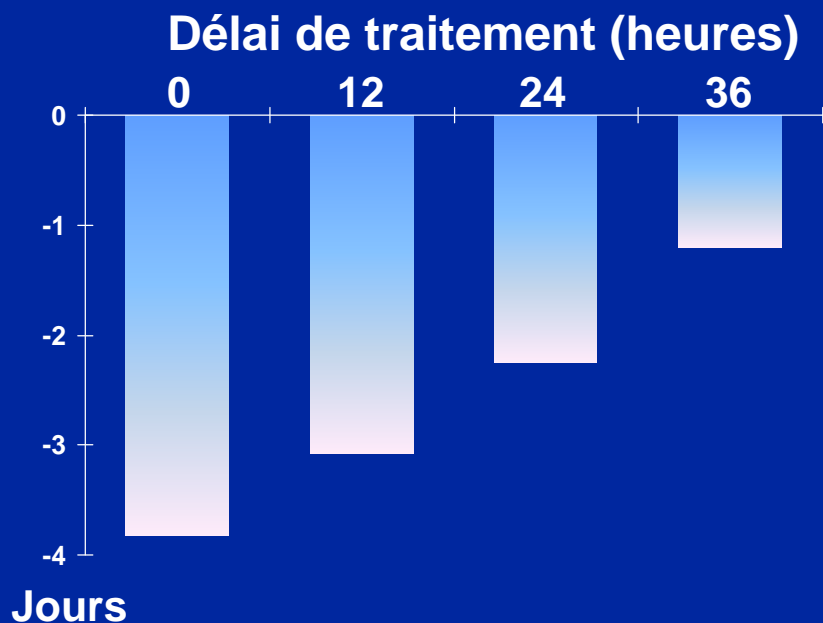


# Oseltamivir et traitement de la grippe de l'enfant : Résultats en ITT

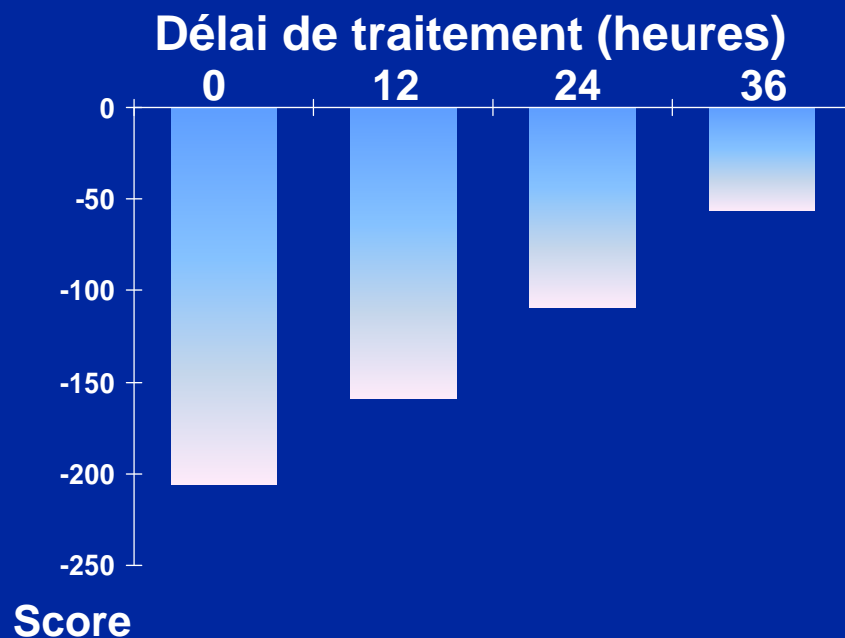


Réduction du délai de retour à une activité normale (grippe virologique)

# Étude IMPACT : Durée de la Maladie et Sévérité des Symptômes sous Oseltamivir



Réduction de la durée de la maladie (j)  
*versus* intervention à 48 h  
 $p < 0,0001$



Réduction du score de symptômes  
AUC *versus* intervention à 48h  
 $p = 0,023$

# Bénéfice des INA : impact sur la morbi-mortalité

	oseltamivir	zanamivir
<b>Adulte</b>		
Réduction des complications respiratoires chez le sujet sain	<b>50 %</b> Treanor JJ <sup>1</sup>	<b>28 %</b> Monto AS <sup>7</sup>
Réduction des infections respiratoires chez le sujet à risque	<b>34 %</b> Kaiser L <sup>2</sup> <b>58 % (&gt; 60 ans)</b> Nordstrom BL <sup>3</sup>	<b>38 – 40 %</b> Lalezari J <sup>8</sup>
Réduction du risque d'hospitalisation	<b>59 %</b> Kaiser L <sup>2</sup>	ND
Réduction du risque de mortalité à 15 jours	<b>71 %</b> McGeer A <sup>4</sup>	ND
<b>Enfant</b>		
Réduction des OMA	<b>44 %</b> Whitley RJ <sup>5</sup>	ND
Réduction des pneumonies	<b>53 %</b> Iacuzo DA <sup>6</sup>	ND

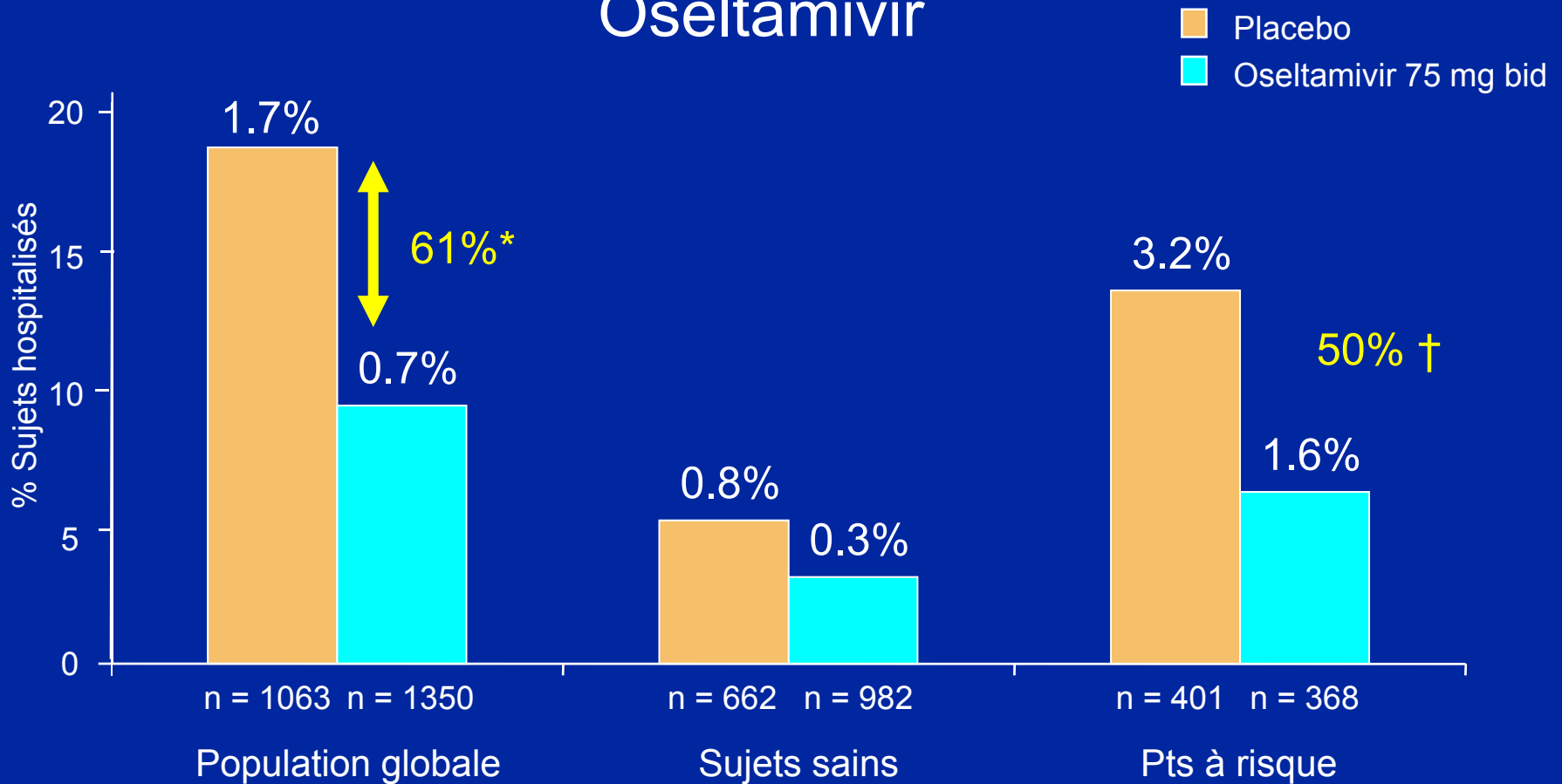
1 : JAMA 2000 23:283:1016-24 2 : Arch Intern Med 2003 ;163:1667-1672 3: Curr Med Res 2005 21:761-768

4 : abst V-1696 ICAAC 2006 5 : Pediatr Infect Dis J 2001;20:127-33 6 : abst V-1697 ICAAC 2006

7 : Infect Dis 1999;180:254-261 8: Arch Intern, Med 2001;161:212-217

# Réduction des hospitalisations liées à la grippe confirmée

## Osetamivir



\*p = 0.019

†p = 0.169

# Facteurs de risque de mortalité à J15 des patients Influenza +, hospitalisés

- Étude rétrospective, 23 hôpitaux
  - Cas : 512 pts hospitalisés avec grippe confirmée
- Mortalité à J15 :
  - 0 - 14 ans : 0,0%
  - 14 - 64 ans : 3,5 %
  - > 65 ans : 0,9 %
- Analyse univariée
  - Age > 65
  - Durée des symptômes avant l'admission
  - Vie en institution
  - Admission en USI
  - Oseltamivir à l'admission : réduction de mortalité de 60 %
- Analyse multivariée :

Oseltamivir à l'admission :  
Réduction du risque de mortalité à J 15 : 71 % ( $p < 0,001$ )

# Cahier des charges pour un antiviral idéal

- Efficacité virologique
- Pharmacodynamie
- Efficacité clinique curative
- **Efficacité prophylactique :**
  - Post contact ( PPE)
  - En collectivité
  - Saisonnière
- Impact écologique limité
- Absence d'inhibition de la réponse immune
- Tolérance
- Absence d'interaction médicamenteuse
- Commodité d'administration
- Rapport coût/efficacité favorable
- Remboursement

# Prophylaxie Post Exposition

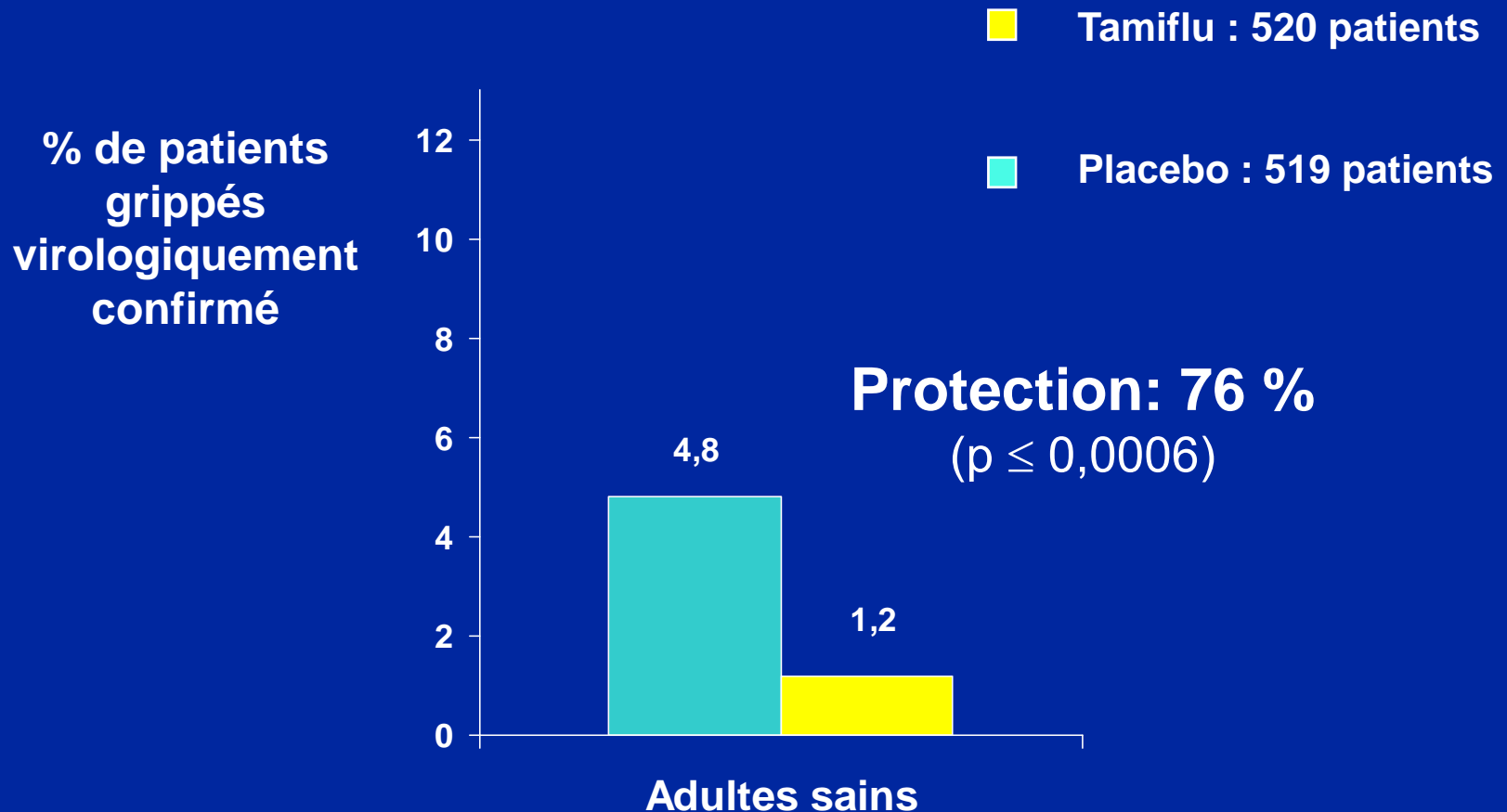
## Infection symptomatique virologiquement confirmée

	Efficacité	IC 95%	TT	Placebo
Zanamivir Hayden FG, NEJM 2000	<b>80%</b>	53,91	6/195	33/215
Zanamivir Monto AS, JID 2002	<b>80%</b>	61,90	9/368	51/398
Oseltamivir Hayden FG, JID 2003	<b>85%</b>	59,94	4/228	28/248
Oseltamivir Welliver R, JAMA 200	<b>92%</b>	71,98	2/205	21/200

# Utilisation d'oseltamivir en prophylaxie en milieu institutionnalisé en périodes épidémiques

	C1	C2	C3	C4	C5
Vaccinés (%)	92	97	88	85	95
Amantadine (n)	195	193	80	81	33
Tamiflu <sup>®</sup> prophylaxie (n)	188	179	65	83	29
(jours)	(9)	(11)	(7)	(12)	(8)
Taux d'attaque (%)	24	10	22	21	29
<b>Cas grippe</b>					
• avant Tamiflu <sup>®</sup>	51	19	18	22	9
• < 48 h post-Tamiflu <sup>®</sup>	3	1	1	4	1
• 3 - 6 j post-Tamiflu <sup>®</sup>	1	1	0	1	0
Arrêt épidémie	S	S	S	S	S

# Prophylaxie saisonnière chez l'adulte sain non vacciné



**Prophylaxie de 6 semaines en  
période épidémique**

# Cahier des charges pour un antiviral idéal

- Efficacité virologique
- Pharmacodynamie
- Efficacité clinique curative
- Efficacité prophylactique
- **Impact écologique limité**
- Absence d'inhibition de la réponse immune
- Tolérance
- Absence d'interaction médicamenteuse
- Commodité d'administration
- Rapport coût/efficacité favorable
- Remboursement

# Resistance à l'oseltamivir

- Résistance dans les études cliniques<sup>1</sup>
  - Adultes 4/1245 (0.32%)
  - Enfants 19/464 (4.10%)
  - Résistance supérieure chez l'enfant
    - Supériorité de la charge virale chez l'enfant vs adulte
    - Réponse immunitaire inférieure chez l'enfant
    - Portage viral prolongé
- Pas de concordance avec la clinique : guérison
- Non observée dans les études de prophylaxie
- Les cas observés de résistance avec H5N1
  - Sous-dosage<sup>2</sup>
  - Traitement tardif avec charge virale élevée<sup>3</sup>

# Infection H5N1 létale modèle furet :

## Oseltamivir : traitement précoce vs différé, 5 j

- Inoculation létale A/Vietnam/1203/04
- Traitement précoce : **5 mg/kg/j\***, initié **4 h** post infection, bid
  - Survie : 100 %
  - Absence de portage viral
  - Inhibition de la diffusion virale pulmonaire
- Traitement différé : **25 mg/kg/j#**, initié **24 h** post infection, bid
  - Survie : 100 %
  - Réduction du portage viral à 7 j post infection
  - Inhibition de la diffusion virale aux organes internes (sauf cerveau)
- Re-infection avec dose létale H5N1 à j21
  - Survie : 100%
  - Titres Ac HI : 1/20-1/40

\* Equiv. à 1/2 x dose humaine de 75 mg bid

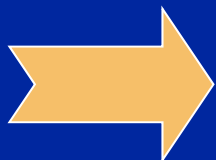
# Equiv. À 2.5 x dose humaine de 75 mg bid

# Cahier des charges pour un antiviral idéal

- Efficacité virologique
- Pharmacodynamie
- Efficacité clinique curative
- Efficacité prophylactique
- Impact écologique limité
- **Absence d'inhibition de la réponse immune**
- Tolérance
- Absence d'interaction médicamenteuse
- Commodité d'administration
- Rapport coût/efficacité favorable
- Remboursement

# INA et réponse immune

- Cox RJ Vaccine 2001;19:4743–4749
  - Population jeune saine : vaccin trivalent
  - Zanamivir vs placebo
  - Délai apparition et taux Ac H3N2 et B : NS
- Ward P JAC 2005;55(S1): i5-i21
  - Analyse de 3 études de prophylaxie oseltamivir
  - Welliver, 2001, Hayden, 1999, Peters, 2001
  - Absence d'inhibition de la réponse immune humorale à l'infection grippale
- Withley RJ Pediatr Infect Dis J 2001;20:127-33
  - Comparaison de la réponse Ac HAI au cours de la grippe naturelle de l'enfant
  - Absence de différence dans la réponse oseltamivir vs placebo



**Absence d'interférence entre INA et réponse immune vaccinale ou grippe naturelle**

# Cahier des charges pour un antiviral idéal

- Efficacité virologique
- Pharmacodynamie
- Efficacité clinique curative
- Efficacité prophylactique
- Impact écologique limité
- Absence d'inhibition de la réponse immune
- **Tolérance**
- **Absence d'interaction médicamenteuse**
- **Commodité d'administration**
- Rapport coût/efficacité favorable
- Remboursement

# INA et effets secondaires

## Oseltamivir

(<0,5%)

- Les plus fréquents:
  - troubles gastro-intestinaux
  - améliorés si prise alimentaire concomitante
- Troubles neurologiques
  - vertiges, céphalées, insomnies
- Très rares réactions cutanées
- Très rares réactions d'hypersensibilité
- Très rares cas de perturbation de la fonction hépatique

## Zanamivir

(<5%)

- Les plus fréquents :
  - troubles gastro-intestinaux
- Troubles neurologiques
  - céphalées
- Très rares réactions cutanées
- Très rares réactions d'hypersensibilité
- Rares cas de broncho-spasmes
  - essentiellement sur antécédent de BPCO,
  - prévenus si prise de bronchodilatateur avant prise de zanamivir

# Interactions médicamenteuses

- Études *in vitro*
- Oseltamivir et son métabolite actif :
  - Ni substrats, ni inhibiteurs des principales isoenzymes du cytochrome P450.
- Zanamivir :
  - Pas de modification du métabolisme de toute une gamme de substrats spécifiques des isoenzymes (CYP1A/2, 1A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) du cytochrome P450 au niveau des microsomes hépatiques humains.

Interaction métabolique entre INA et autres médicaments  
peu probable *in vivo*

# Cahier des charges pour un antiviral idéal

- Efficacité virologique
- Pharmacodynamie
- Efficacité clinique curative
- Efficacité prophylactique
- Impact écologique limité
- Absence d'inhibition de la réponse immune
- Tolérance
- Absence d'interaction médicamenteuse
- Commodité d'administration
- **Rapport coût/efficacité favorable**
- **Remboursement**

# Perspectives

# Agents anti-influenza en évaluation

- Inhibiteurs de la neuraminidase (INA)
  - Peramivir (IV/IM), A-315675 (oral)
- INA de longue durée d'action (LANI)
  - R-118858 (topique), Flunet<sup>®</sup> (topique)
- Sialidase conjuguée
  - Fludase<sup>®</sup> (topique)
- Inhibiteurs HA
  - Cyanovirin-N, sialyl glycopolymer
- Inhibiteurs de la polymérase
  - siRNA; ribavirine (aérosol/IV/PO); T-705; viramidine
- Inhibiteurs des protéases
  - Aprotinin

# **Inhibiteurs de la Neuraminidase Aspects Réglementaires**

# AMM Oseltamivir : Tamiflu®

- **Traitement de la grippe :**
  - Adulte et l'enfant  $\geq$  un an
  - Présentant des symptômes typiques de la grippe
  - En période de circulation du virus.
  - Le traitement doit être instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes ;
- **Prophylaxie de la grippe :**
- **Au cas par cas, selon les circonstances et la population à protéger :**
  - **Prophylaxie postexposition**
    - Adulte et l'enfant  $\geq$  un an
    - Après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué,
    - En période de circulation du virus ;
  - **Prophylaxie saisonnière : situations exceptionnelles**
    - (inadéquation antigénique entre souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin ou en situation pandémique),
    - Adulte et l'adolescent  $\geq$  13 ans.
    - Indications précisées par les autorités de santé

# AMM Zanamivir : Relenza®

- **Traitement de la grippe :**
  - Adulte et enfant  $\geq$  un an (6-12 mois si pandémie)
  - Présentant des symptômes typiques de la grippe
  - En période de circulation du virus.
  - Le traitement doit être instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes ;
- **Prophylaxie de la grippe :**
- **Au cas par cas, selon les circonstances et la population à protéger :**
  - **Prophylaxie postexposition**
    - Adulte et l'enfant  $\geq$  un an
    - Après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué,
    - En période de circulation du virus ;
  - **Prophylaxie saisonnière : situations exceptionnelles**
    - (inadéquation antigénique entre souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin ou en situation pandémique),
    - Adulte et l'enfant  $\geq$  1 an.
    - Indications précisées par les autorités de santé

# INA : Mode d'Administration, Posologies Usuelles chez l'Adulte

<b>Osetamivir Tamiflu®</b>	
Curatif	Prophylaxie
PO 75 mg x 2/j Pendant 5 jours	PO 75 mg/j Pendant 10 j
<b>Zanamivir Relenza®</b>	
2 inhalations (2 x 5 mg) x 2/j Pendant 5 j	2 inhalations (2 x 5 mg) x 1/j Pendant 5 j

Recommandations du Comité de lutte contre la grippe 12 aout  
2009

# Oseltamivir® : Mode d'Administration, Posologies Usuelles chez l'Enfant

Curatif, Voie orale	Prophylaxie, Voie orale
<p><b>13 ans et plus</b> 75 mg x 2/jour pendant 5 jours</p>	<p><b>13 ans et plus</b> 75 mg x 1/jour pendant 10 jours</p>
<p><b>1-12 ans :</b>                      ≤ 15 kg: 30 mg x 2/j                      &gt;15-23 kg: 45 mg x 2/j                      &gt; 23-40 kg: 60 mg x 2/j                      &gt; 40 kg: 75 mg x 2/j                      pendant 5 jours</p>	<p><b>1-12 ans :</b>                      ≤ 15 kg: 30 mg x 1/j                      &gt;15-23 kg: 45 mg x 1/j                      &gt;23-40 kg: 60 mg x 1/j                      &gt; 40 kg: 75 mg x 1/j                      pendant 10 jours</p>
<p><b>6-11 mois :</b> 3 mg /kg x 2/jour pendant 5 jours</p>	
<p><b>0-5 mois :</b> 2 à 3 mg /kg x 2/jour pendant 5 jours</p>	

Recommandations du Comité de lutte contre la grippe 12 aout

2009

# Relenza® : Mode d'Administration, Posologies Usuelles chez l'Enfant

<b>Curatif, Voie inhalée</b>	<b>Prophylaxie, Voie inhalée</b>
2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour pendant 5 jours	2 inhalations (2 x 5 mg) x 2 /jour pendant 5 jours

**RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DE TAMIFLU® (Oseltamivir)  
CHEZ LES NOURRISSONS DE MOINS DE 1 AN ET  
POUR LA PREPARATION EXTEMPORANEE D'UNE SOLUTION BUVABLE**

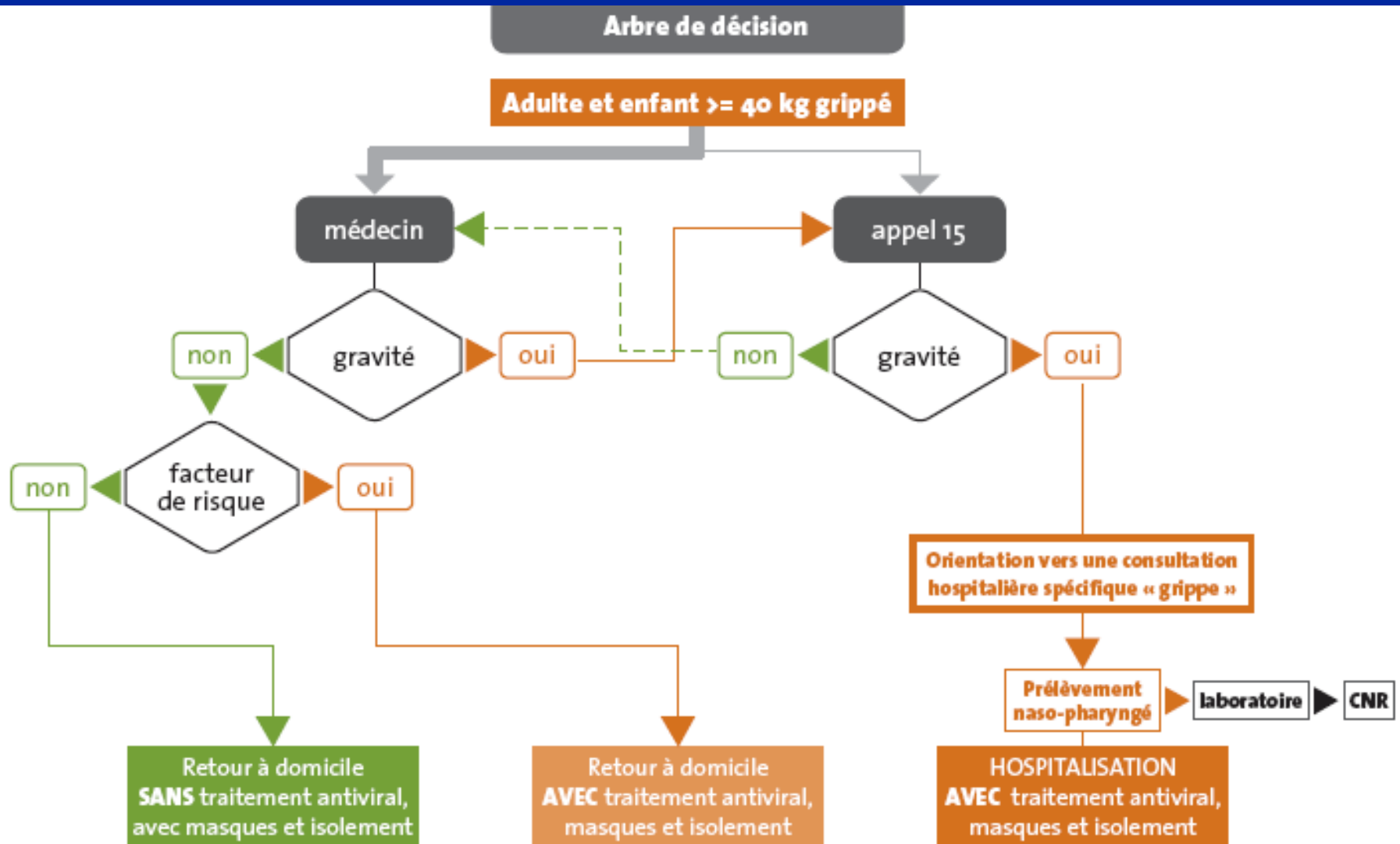
**AFSSAPS**

*7 septembre 2009*

# Préparation Solution Buvable à partir des Gélules 75 mg

- Absence de disponibilité de la solution buvable de 12 mg/ml de Tamiflu®
- Réservée aux enfants < 1 an pour lesquels une dose < à 30 mg par prise doit être administrée (patients < 10 kg)
- Verser 7,5 ml d'eau à l'aide d'une seringue de 10 ml dans un petit récipient pouvant être fermé.
- Ouvrir délicatement la gélule et verser toute la poudre.
- Mélanger par agitation l'ensemble (récipient fermé) pendant 2 minutes.
- **La concentration obtenue est de 10 mg par ml de solution.**
- **Cette solution doit être obligatoirement conservée dans le récipient au réfrigérateur (entre 2 et 8° C).**
- **Elle doit être utilisée dans les 11 jours suivant sa préparation.**

# Prise en Charge d'un Cas de Grippe A( H1N1) : Adulte ou Enfant > 40 kg



# Prise en charge Adulte ou Enfant > 1 an

- Examen par médecin, en consultation ou visite
  - Pas de signes de gravité, ni facteur de risque de complications
    - Ttt symptomatique **SANS** ttt antiviral systématique ni ATB
    - Port de masques anti-projections
    - Repos domicile
    - Recommandations d'isolement jusqu'à fin symptômes
  - Si “infection sévère, à début brutal”  
ou Si facteur risque de complications (femme enceinte ; préltv)
    - Ttt symptomatique **PLUS** ttt antiviral
    - Cas complexe : appel au centre 15
  - Si signes de gravité
    - Consultation hospitalière spécifique ‘grippe’ via le 15

# Indication du Traitement Antiviral

- Patient à risque de complications :
  - âge > 65 ans, SSR, USLD
  - surpoids morbide (BMI>40), diabète, alcoolisme
  - insuffisants respiratoires et cardiaques, néphropathies, AVC
  - immuno-déprimés, y compris les transplantés, néoplasies, déficits immunitaires cellulaires, infections par le VIH (CD4 < 350), asplénie
  - ttes femmes enceintes après cs hosp. et réalisation d'un prlt
  - tous les nourrissons < 6 mois après cs hosp. et réalisation d'un prlt
  - nourrissons 6 mois – 1 an avec FDR
- mise en place traitt < 48h suivant apparition symptômes

**TAMIFLU 75 mg 1 cp matin et soir x 5/j**

+ Fiche conduite à tenir pour patient et entourage

# Indication du Traitement Antiviral

- Patient avec syndrome grippal caractérisé

Et forme grave = hospitalisation

- Situation clinique avec au moins 1 facteur de gravité
  - $T^{\circ} < 35^{\circ}$  ou  $> 38.5^{\circ}$  malgré antipyrétique,
  - pulsations  $> 120$ ,
  - Fréq resp  $> 30$ ,
  - troubles vigilance,
  - détresse respiratoire

TAMIFLU 75 mg 1 cp matin et soir x 5 j

+ Fiche conduite à tenir pour patient et entourage

# Cas Particuliers

## Nourrissons < 1 an grippés

- Age < 6mois et 6-12 mois avec FDR
  - Via centre 15 ⇒ consultation hospitalière spécifique 'grippe'
  - Prélèvement
  - Mise en route traitement antiviral par établissements de soins

**TAMIFLU 5 mg** gélule

en préparation hospitalière ou suspension  
buvable

2-3 mg/kg x 2/j pendant 5 jours

# Contacts Etroits

- 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'1 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

**Contage avéré < 48H + Facteur de risque**

**=> TAMIFLU 75 mg 1 cp/j x 10 j**

+ Fiche conduite à tenir pour patient et entourage

# Nourrissons Contacts : Conduite à Tenir

	Nourrisson < 1 an non malade		Entourage familial	
	Traitement antiviral	Hospitalisation	Cas index	Prophylaxie autres personnes
0-5 mois avec FDR	Préemptif	Hospitalisation en présence du moindre signe d'aggravation par rapport à son état de base	Prélèvement et traitement antiviral curatif	Oui
0-5 mois sans FDR	Non	Conseiller de reconsulter rapidement en cas de fièvre $\pm$ symptômes respiratoires pour mise en route <b>rapide</b> d'un ttt ARV curatif		Oui
6-11 mois avec FDR	Préemptif	Hospitalisation en présence du moindre signe d'aggravation par rapport à son état de base		Oui
6-11 mois sans FDR	Non	Conseiller de reconsulter rapidement en cas de fièvre $\pm$ symptômes respiratoires pour mise en route <b>éventuelle</b> d'un ttt ARV curatif		non

## Femmes Enceintes Contacts : Conduite à Tenir

- Le zanamivir (Relenza® 2 inhalations (2 x 5 mg) une fois par jour pendant 10 jours ) peut être prescrit, quel que soit le trimestre de grossesse et la présence ou non de facteurs de risque.
- Du fait de bronchospasmes, l'oseltamivir sera préféré au zanamivir chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO.