

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



La grippe : un fléau familial

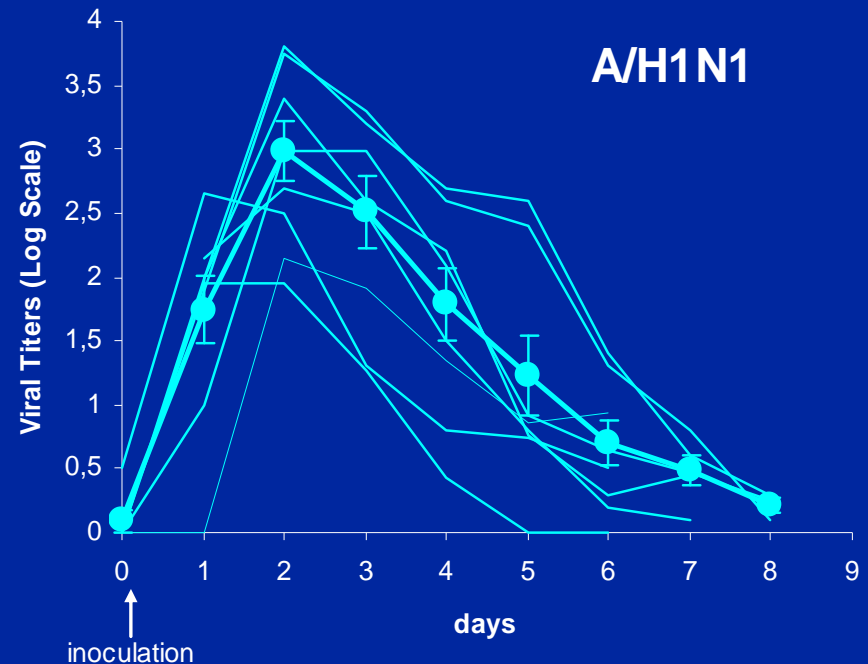
- Infection respiratoire aigue
- Très contagieuse
 - 2-7 10⁶ victimes / hiver
 - 25-50 % < 15 ans
- Épidémies saisonnières
 - Communauté
 - Institution
 - Hôpital
- Complications :
 - Sujets à risque
 - Personnes âgées
 - Fragilisés par comorbidités
- Surmortalité
- Surconsommation médicale
 - ↗ Consultations :
 - 30–50%
 - ↗ Urgences/hospitalisations :
 - 50–100%
 - Majorité pts hospitalisés :
 - > 65 ans
- Surconsommation ABT

Cahier des charges pour un antiviral idéal

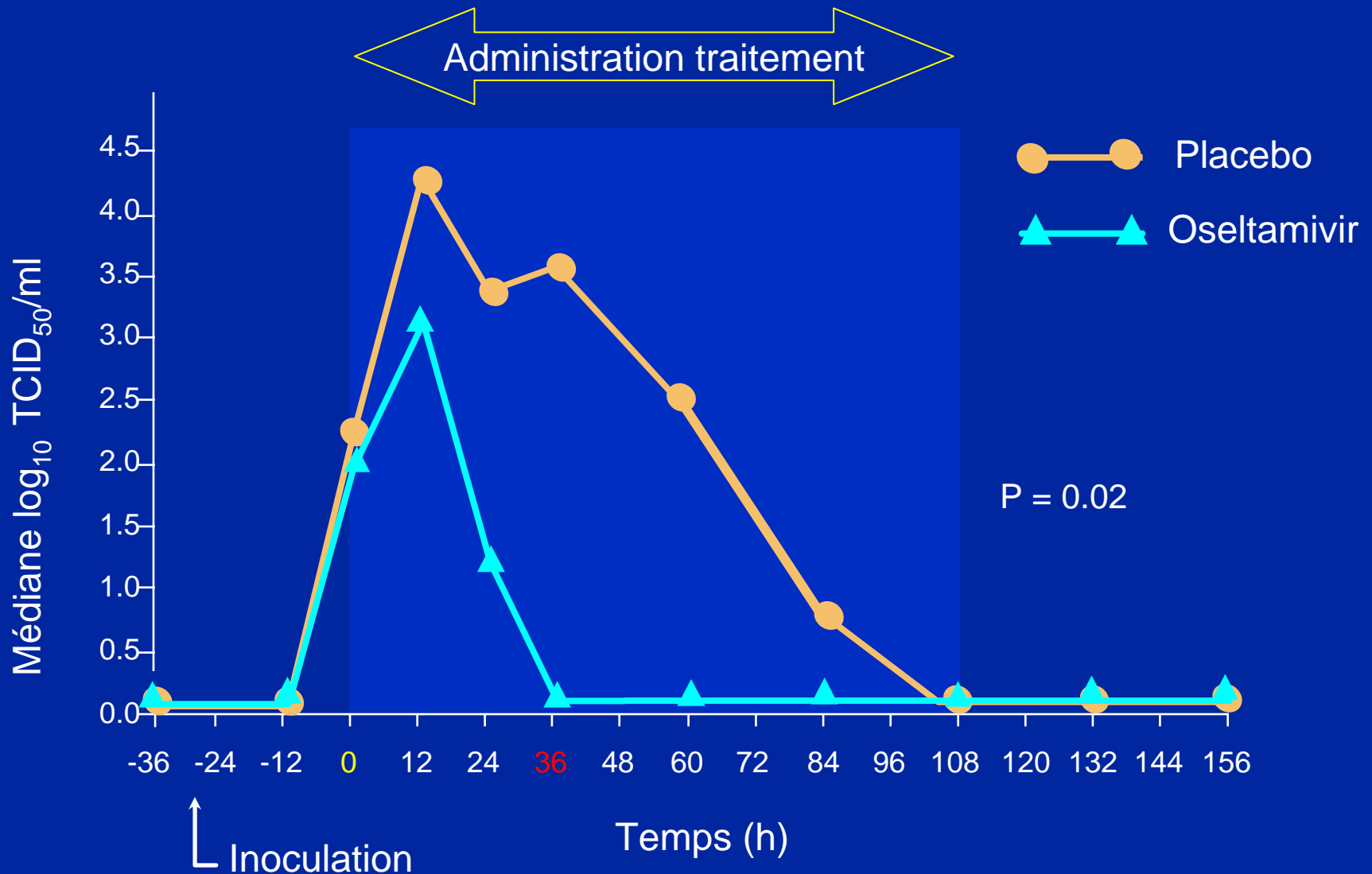
- **Efficacité virologique**
- Pharmacodynamie
- Efficacité clinique curative
- Efficacité prophylactique
- Impact écologique limité
- Absence d'inhibition de la réponse immune
- Tolérance
- Absence d'interaction médicamenteuse
- Commodité d'administration
- Rapport coût/efficacité favorable
- Remboursement

Histoire naturelle de l'infection par Influenzavirus

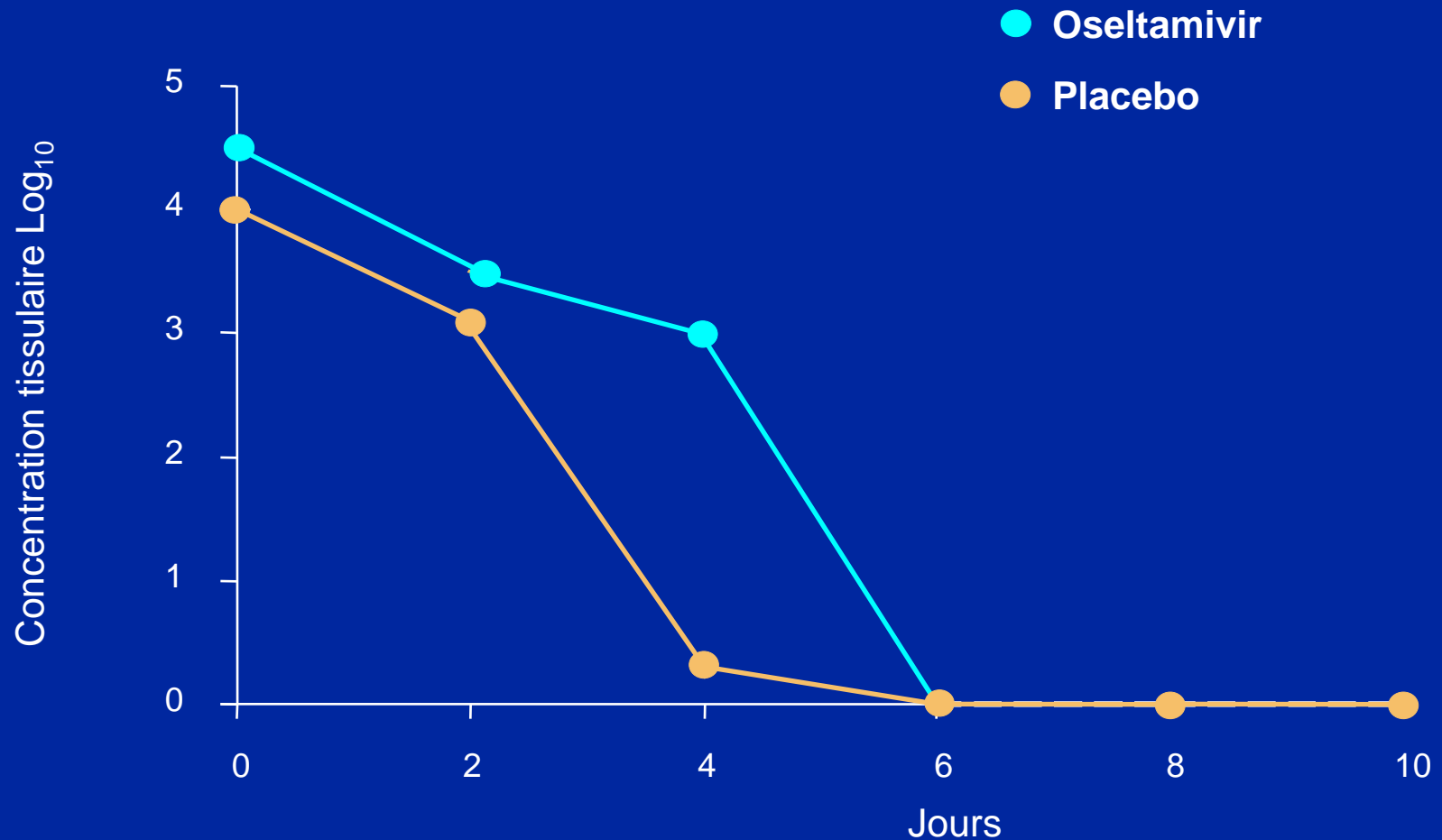
- Pourcentage d'infection après inoculation : 88 %
- Excrétion virale chez 90 % des sujets infectés
- Dynamique de l'excrétion virale
 - pic à J2
 - durée de l'excrétion virale : 4,8 j



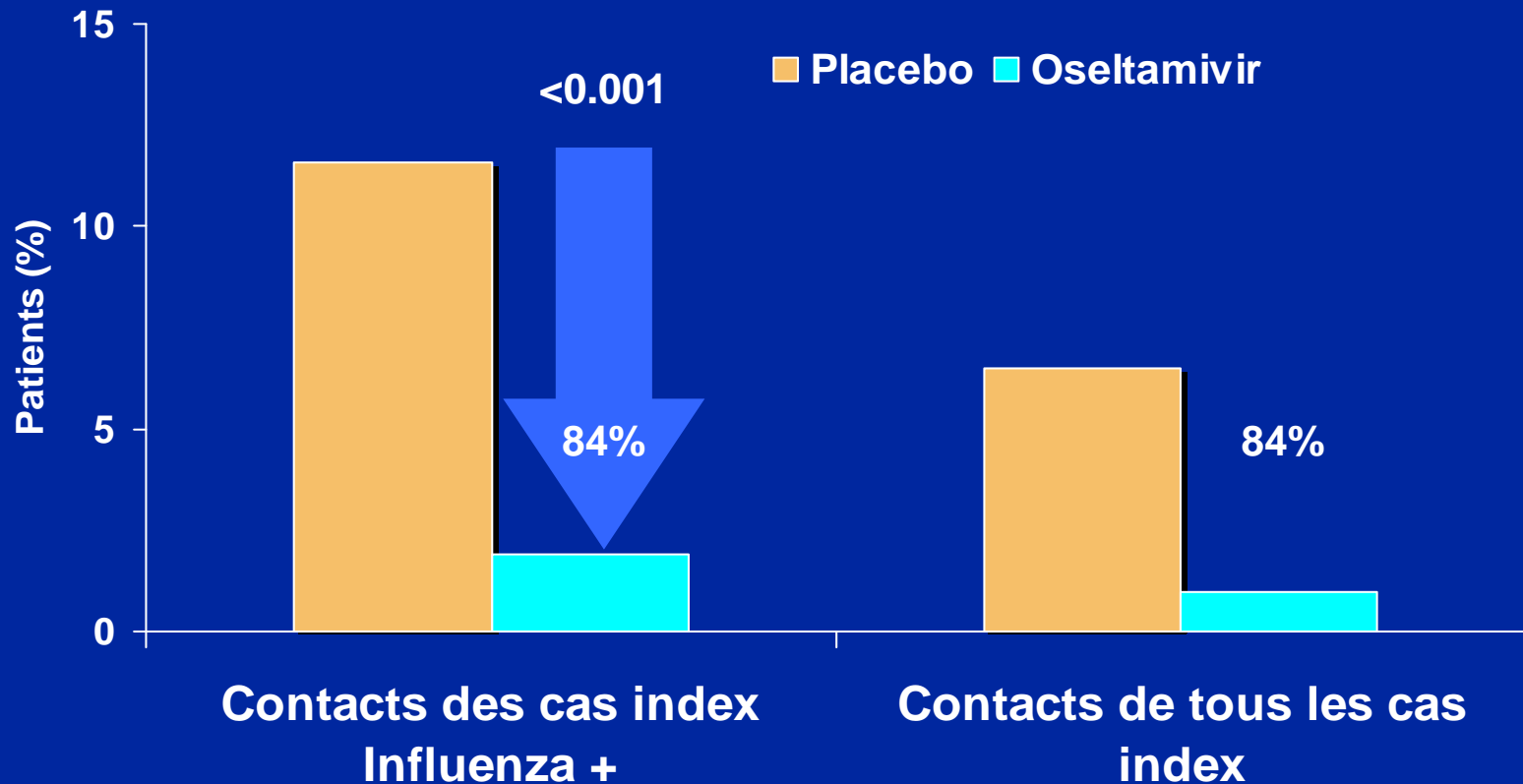
Grippe A chez le volontaire sain : concentrations virales nasales



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



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

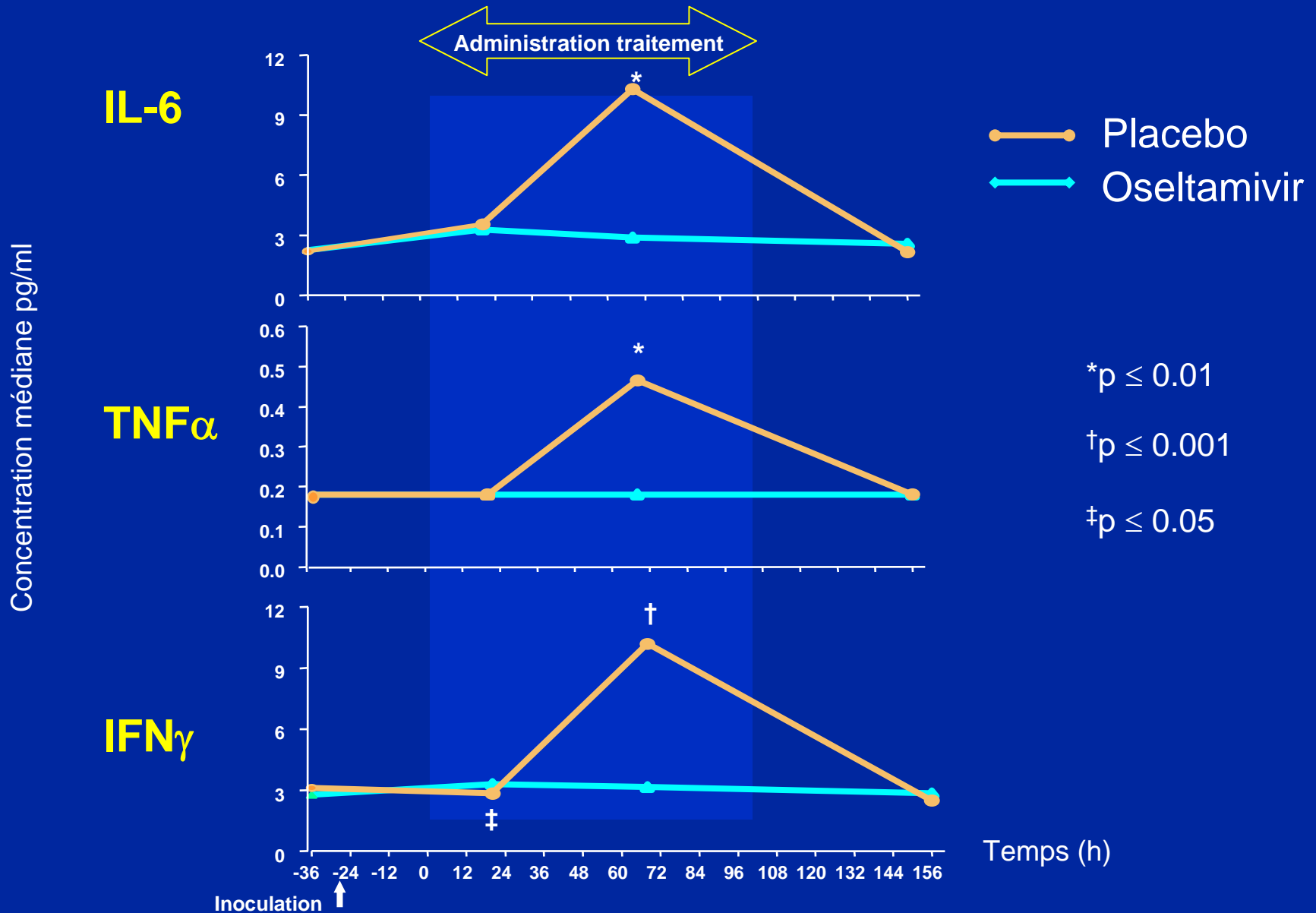


Influenzavirus induit une réponse cytokinique

Hayden FG, 1998	Volontaire sain, H1N1 : ↗ IFN α , TNF α , IL6, IL8
Kaiser L, 2001	Grippe naturelle : ↗ TNF α , IFN α , IFN γ , IL6
Tong HH, 2003	Cellules épithéliales oreille moyenne* ↗ MIP-1 α , MIP-1 β , IL-8, IL-6, TNF α , MCP-1, IL-1 β
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 γ , ↗ 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

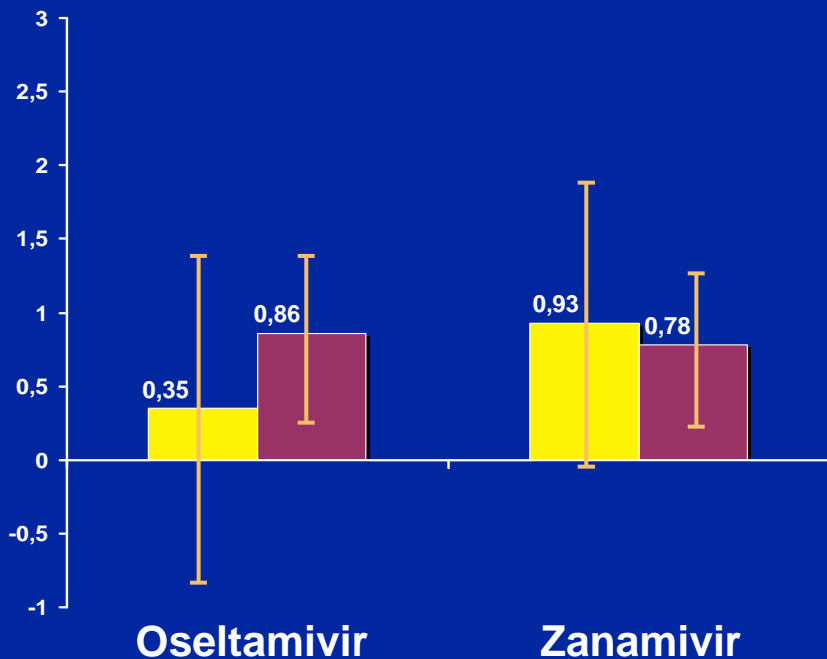
Cahier des charges pour un antiviral idéal

- 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

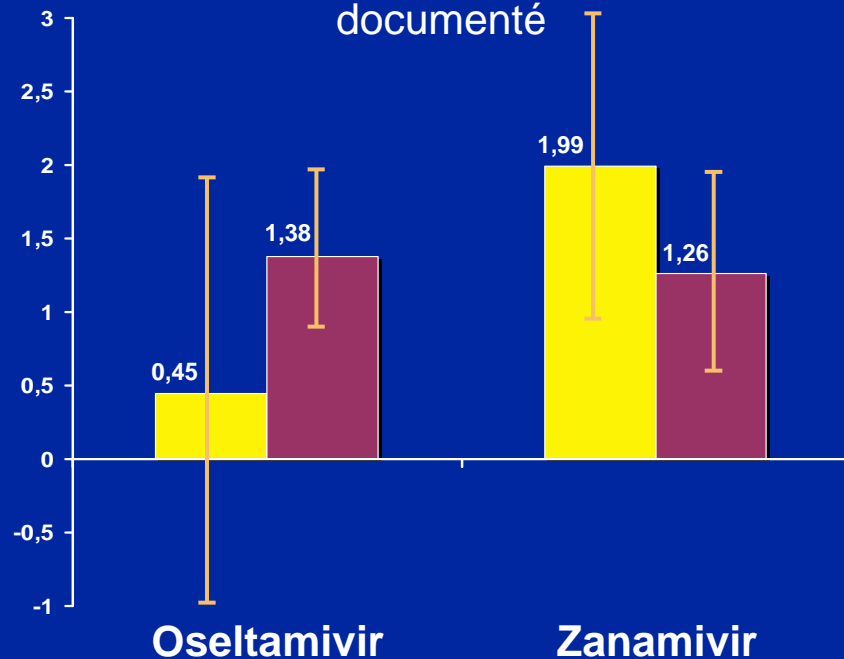
INA vs Placebo : bénéfice clinique (jours)

Gain en jours sur la durée des symptômes

ITT



Grippe virologiquement documenté

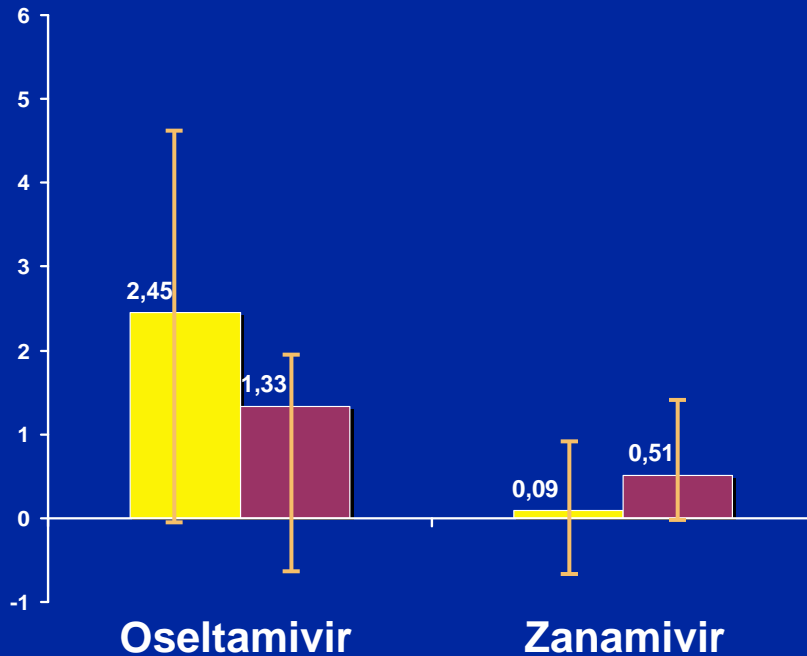


(1,4 ; -0,71)	(1,9 ; -0,035)	Sujets à risque	(1,88 ; -0,97)	(3,08 ; 0,9)
(1,41 ; 0,31)	(1,31 ; 0,26)	Sujets sains	(1,96 ; 0,8)	(1,93 ; 0,59)
Intervalle de confiance (IC) 95%				

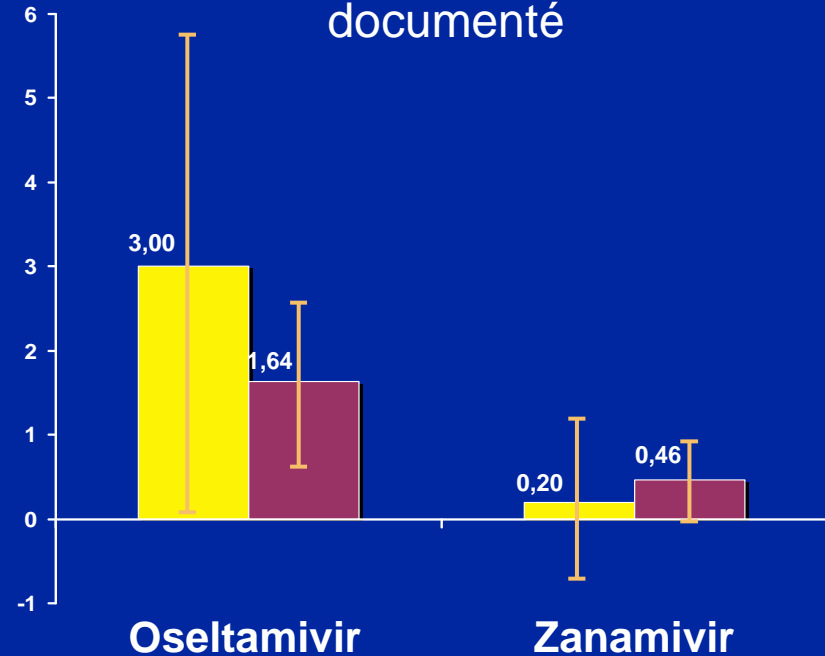
INA vs Placebo : bénéfice clinique (jours)

Retour à l'activité normale

ITT

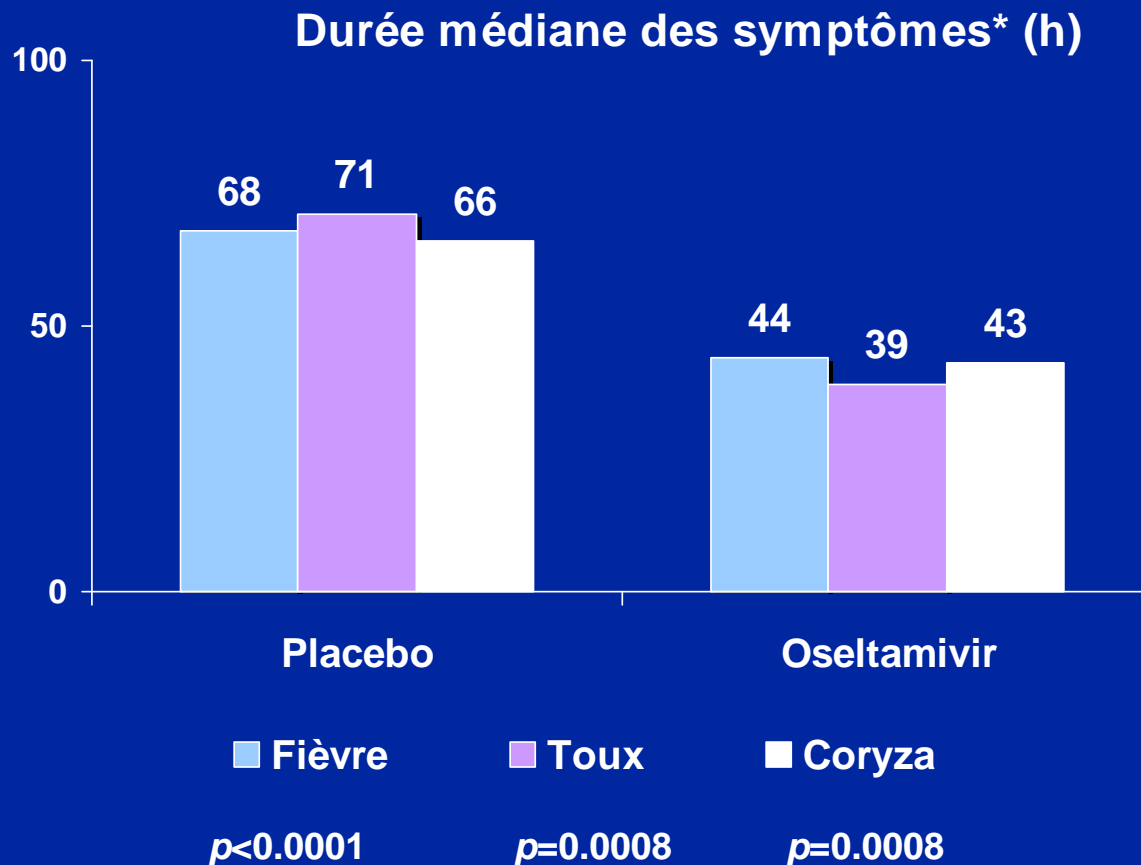


Grippe virologiquement documenté



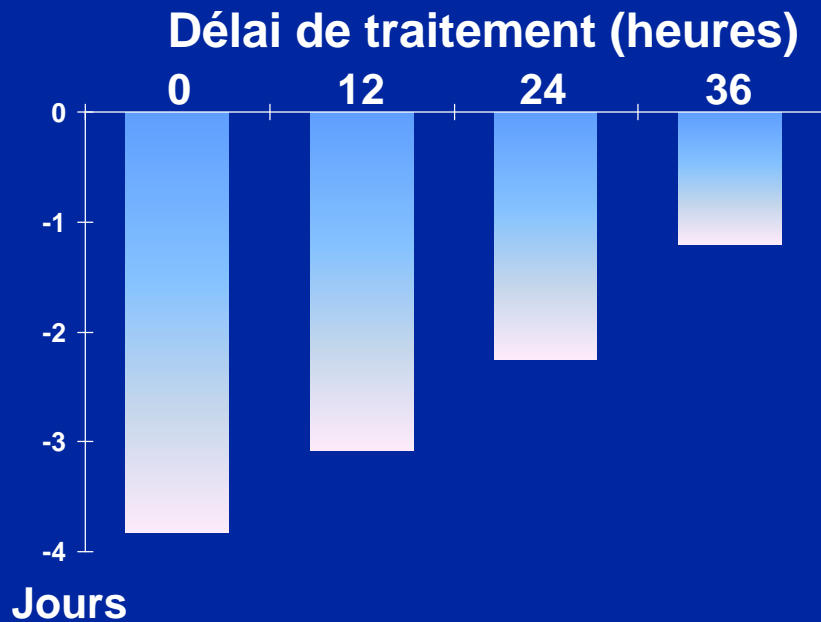
(4,86 ; -0,05)	(0,95 ; -0,78)	Sujets à risque	(5,88 ; 0,13)	(1,19 ; -0,79)
(1,96 ; -0,71)	(1,04 ; -0,02)	Sujets sains	(2,58 ; 0,69)	(0,9 ; -0,02)
Intervalle de confiance (IC) 95%				

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

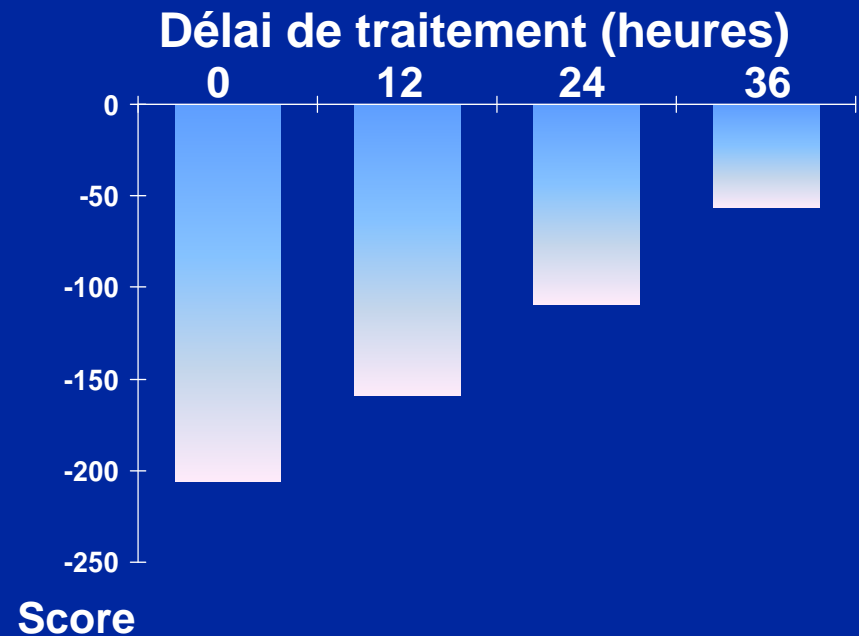


Réduction du délai de retour à une activité normale (grippe virologique)

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
Adulte		
Réduction des complications respiratoires chez le sujet sain	50 % Treanor JJ ¹	28 % Monto AS ⁷
Réduction des infections respiratoires chez le sujet à risque	34 % Kaiser L ² 58 % (> 60 ans) Nordstrom BL ³	38 – 40 % Lalezari J ⁸
Réduction du risque d'hospitalisation	59 % Kaiser L ²	ND
Réduction du risque de mortalité à 15 jours	71 % McGeer A ⁴	ND

Enfant

Réduction des OMA	44 % Whitley RJ ⁵	ND
Réduction des pneumonies	53 % Iacuzo DA ⁶	ND

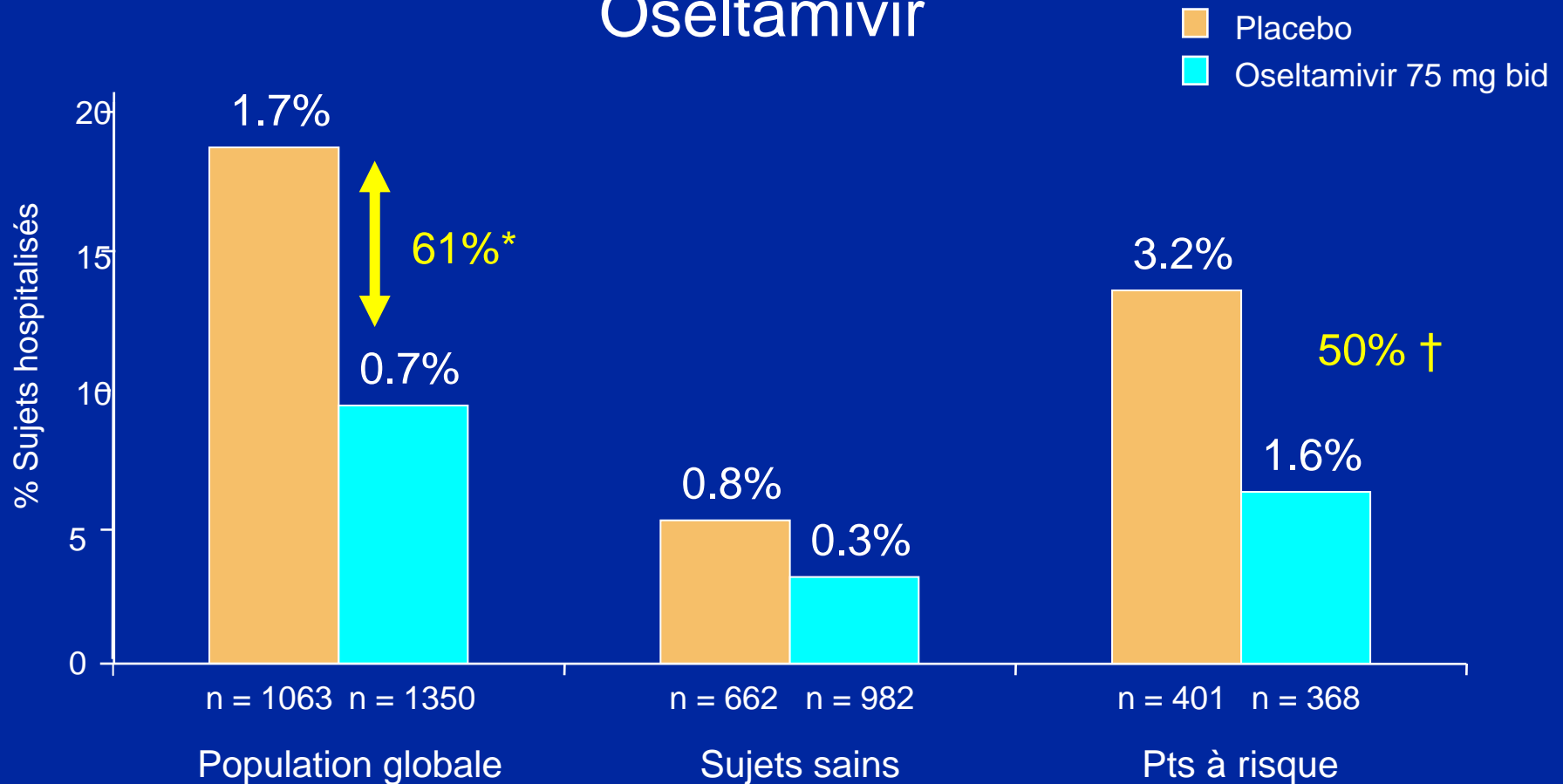
1 : JAMA 2000 23:283:1016-24 2 : Arch Intern Med 2003 ;163:1667-1672 3: Curr Med Res 2005 21:761-768

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

Oseltamivir



*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

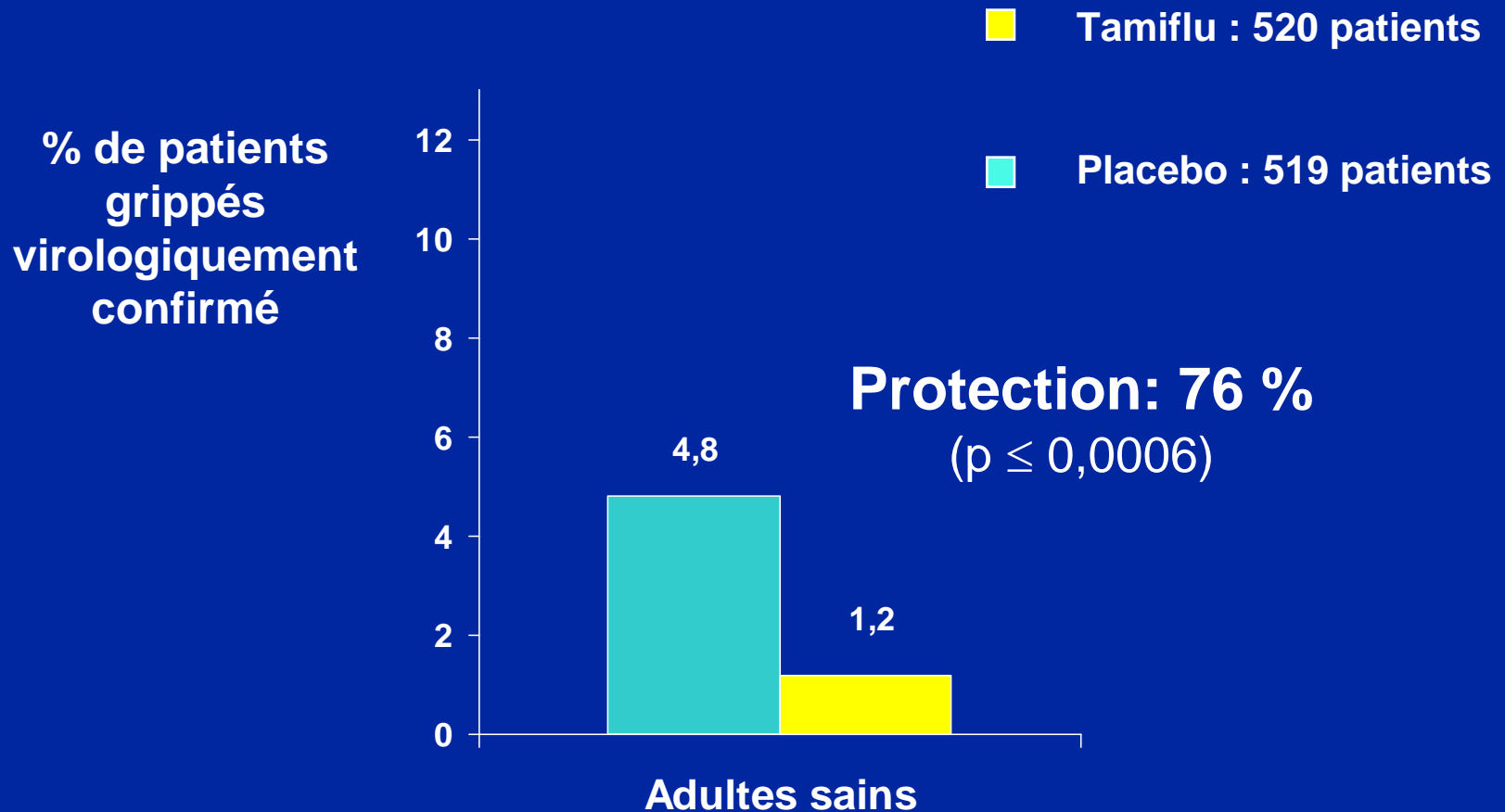
Infection symptomatique virologiquement confirmée

	Efficacité	IC 95%	TT	Placebo
Zanamivir Hayden FG, NEJM 2000	80%	53,91	6/195	33/215
Zanamivir Monto AS, JID 2002	80%	61,90	9/368	51/398
Oseltamivir Hayden FG, JID 2003	85%	59,94	4/228	28/248
Oseltamivir Welliver R, JAMA 200	92%	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 [®] prophylaxie (n)	188	179	65	83	29
(jours)	(9)	(11)	(7)	(12)	(8)
Taux d'attaque (%)	24	10	22	21	29
Cas grippe					
• avant Tamiflu [®]	51	19	18	22	9
• < 48 h post-Tamiflu [®]	3	1	1	4	1
• 3 - 6 j post-Tamiflu [®]	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 cliniques¹
 - 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-dosage²
 - Traitement tardif avec charge virale élevée³

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

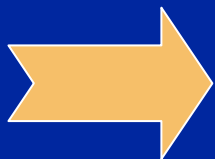
Equiv. à 2.5 x dose humaine de 75 mg bid

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

- 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

- 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[®] (topique)
- Sialidase conjuguée
 - Fludase[®] (topique)
- Inhibiteurs HA
 - Cyanovirin-N, sialyl glycopolymer
- Inhibiteurs de la polymérase
 - siRNA; ribavirine (aérosol/IV/PO); T-705; viramidine
- Inhibiteurs des protéases
 - Aprotinin