

# Traitement antiviral au cours de la grippe: les enseignements de l'épidémie à A(H1N1) pdm 2009

Pr. Xavier Duval

Hôpital Bichat Claude Bernard,  
Université Denis Diderot, Paris 7  
IAME, Inserm U 1178, CIC 007



# Antiviraux – Grippe

- Inhibiteur protéine M2 (amantadine et rimantadine)
- **Inhibiteur de la neuraminidase**
  - Zanamivir (AMM 26 juillet 1999)
  - Oseltamivir (AMM 20 juin 2002 procédure centralisée)
  - Peramivir
  - Laninamivir
- Inhibiteur de la polymérase
- Inhibiteur récepteur hémagglutinine
- Evalués dans la grippe saisonnière,
  - en prophylaxie
  - en traitement curatif des syndromes grippaux (ILI)

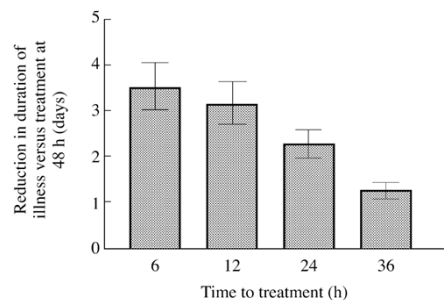
# Mesure de l'efficacité des antigrippaux - Tnt curatif

## Evaluation sur grippe saisonnière

- Durée des symptômes (SRO: 5-7 symptômes)
- Survenue de complications
  - Pneumonie grippale et/ou bactérienne
  - Sinusite
  - Antibiothérapie
  - Hospitalisation
  - Admission en réanimation
  - Recours ventilateur
  - Décès
- Cas secondaires

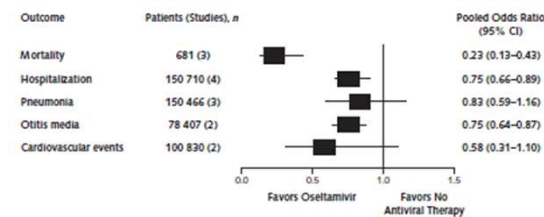
# Inhibiteurs de la neuraminidase

- Trois méta-analyses RCT
- Efficacité: **Grippe saisonnière**
  - confirmée virologiquement
    - Pts tout venant: Diminution durée des symptômes (1J), Intensité des symptômes
    - Pts à haut risque: Diminution hospitalisation
  - sans confirmation viro. : effet peu probant
- Effet optimal si traitement précoce



F. Aoki et al.

Figure. Random-effects meta-analysis of oral oseltamivir versus no antiviral therapy based on studies that provided adjusted effect measures.



Burch J Lancet Infectious Diseases 2009; Jefferson T BMJ 2009; Hsu J Ann Intern Med 2012

# Evaluation des INA pandémie A(H1N1) pdm 2009

- Inhibiteur protéine M2 inefficace
- Inhibiteurs de la neuraminidase
  - Pas d'essais randomisés vs pcb sur pop. importante
  - Pas d'étude de cohorte méthodologiq<sup>ent</sup> solide
  - Etudes observationnelles rétrospectives
    - Efficacité clinique / virologique
    - Tolérance
  - Nombreux biais : biais d'indication; biais de survie, biais d'hospitalisation.....

# Comparaison pts ambulatoires versus hospitalisés (Canada)

- Etude cas – Témoins Manitoba 2 avril au 5 sept 2009
- **795 cas de grippe A(H1N1) pdm 2009 confirmées RT-PCR**
- Délais médians de mise sous INA:
  - 2 j (IQR 1 – 3) pour les pts ambulatoires
  - 4 j (IQR 2 – 6) pour les pts hospitalisés
  - 6 j (IQR 4 – 9) pour les pts admis en réanimation (p < 0.001)
- INA chez
  - 173 (34%) des 511 pts ambulatoires
  - 83 (54%) des 154 pts hospitalisés
  - 42 (95%) des 44 pts de réanimations (p < 0.001)
- **Délai de mise sous antiviral associé (> 2j vs < 2j):**
  - **Hospitalisation** (OR 3.61 IC 95% 1.79 – 7.28)
  - **Admission en réanimation** (OR 3.59, IC 95% 1.32 – 9.80)

# Grippe A(H1N1) pdm 2009 : Apport des INA

- **272 premiers cas hospitalisés** rapportés aux CDC par 24 états, USA,
- du 01/05/2009 au 09/06/2009
- Confirmation : RT-PCR
  
- 67 (**25%**) pts admis **USI**
- INA : 200/268 pts (188 oseltamivir, 19 zanamivir) (**75%**)
  
- Analyse multivariée:  
Le **seul** élément associé à une **évolution favorable** est la mise sous INA dans un **délai  $\leq 2$  j** après le début des symptômes.

# Patients réanimation ventilés

## Association oseltamivir / mortalité toutes causes (Espagne)

### 385 adultes ventilés

- Étude de cohorte observationnelle prospective
- Pts avec défaillance respiratoire USI/réa
- Grippe confirmée RT-PCR
- Oseltamivir PO
- $\leq 2$  J vs  $> 2$  j
- **Mortalité toute cause:**
  - Traitement précoce par oseltamivir OR 0.44 (IC 95% 0.21 –0.87)



# Patients réanimation (France)

- **1065 adultes** admis en réanimation
- Grippe A(H1N1) pdm 09 confirmée
- Facteurs associés **décès ou ventilation M:**
  - Pts avec comorbidités
    - INA dans **les 2 jours** après le début symptômes:
    - OR : **0,5** (IC 95% : 0,3-0,7) vs patients INA après 2 jours ;
  - Pts sans comorbidités:
    - INA dans **les 2 jours** après le début symptômes:
    - OR : **0,5** (IC 95% : 0,2-1,3)

# PAC / INA A (H1N1) pdm 2009.

- Printemps et Automne 2009
- 451 patients avec radiographie de thorax
- 195 (43%) PAC
- Grippe confirmée RT-PCR
- PAC vs NON PAC
  - INA 78% vs 79%
  - INA < 48h 28% vs 50%; P < .0001

# Unité de soins intensifs pédiatriques

- 41 hôpitaux tertiaires pédiatriques, 23 états USA
- **1257 enfants âgés de 0 à 21 ans**: directement admis en réanimation;
  - Testés pour la grippe dans les 48 h après admission
  - Avec un diagnostic de grippe à la sortie
- 21% (264 /1257) pts oseltamivir dans les 24 h après admission
  - Appariés à des pts non traités.
- **Durée de séjour réduite de 18%** pour les pts traités **time ratio : 0,82 (95% CI 0,69-0,97) ; P = 0,02.**
- Pas de différence pour :
  - Taux de mortalité hospitalière;  $P= 0,67$ ,
  - Taux de réadmission dans les 7 jours après sortie ;  $P= 0,42$ .

# Pédiatrie Japon

- 16% pop japonaise infectée A(H1N1) pdm 2009 (20.7 /128 millions)
- 59% : enfants de moins de 15 ans (12.2 /20.7millions)

**Analyse rétrospective de 1000 enfants hospitalisés pour grippe confirmée**

## **Hospitalisations pour**

- complications respiratoires : 651 cas (65.1%),
- complications neurologiques : 255 cas (25.5%)

INA, essentiellement oseltamivir chez 984 (**98.4%**) des 1000 patients,

- Débutés dans **88.9%** dans les 48 heures
- Ventilation chez 12 (1.2%) des 1000 patients
- **Mortalité: 0,1%**

# Femmes et Grossesses

- Etude observationnelle, **USA**
- **788 grossesses**, 509 hospitalisées, 115 en USI, 77 VM
- Grippe probable: ILI, test positif grippe A et RTPCR
- Grippe confirmée: RTPCR A(H1N1)v + ou culture +
  
- **INA : 589** (oseltamivir : 492)
  - Mise sous traitement différée **> 4 jours vs < 2 j**:
    - **Admission réa:** 56,9% vs 9.4%. RR 6.0; IC 95% 3.5 -10.6.
    - **Ventilation M** 56% vs 5%, RR 12.3; IC 95% 5.4 - 27.7.
    - **Mortalité :** 27% vs 0,5%: RR 53.5; IC 95% 7.3 - 391.7

# Patients transplantés

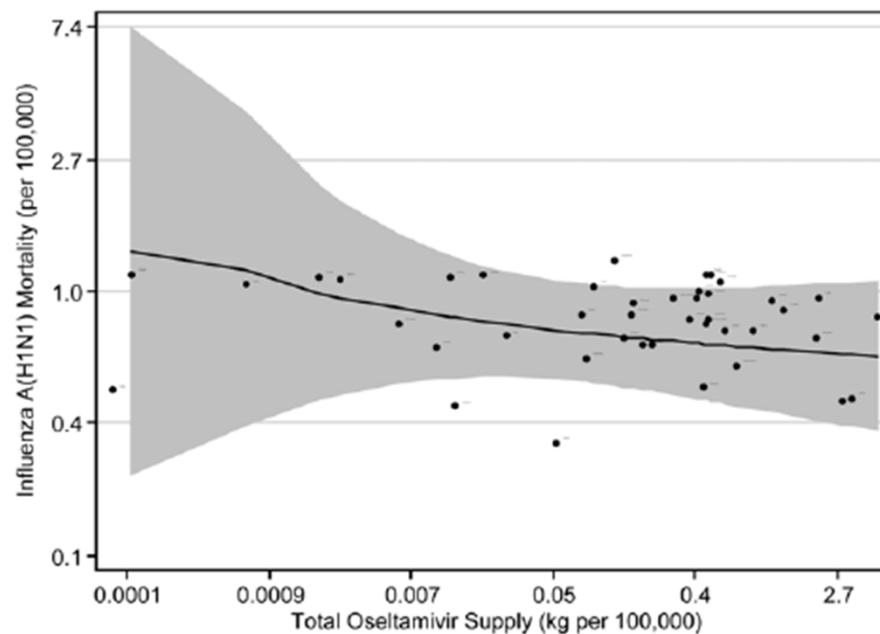
- 26 centres de transplantations
- **242 adultes et enfants transplantés**
- grippe A(H1N1) pdm 2009 RT-PCR,
- Traitement précoce oseltamivir < 48 heures
  - hospitalisation  $p = 0,05$
  - admission en réanimation **8 % vs 22 %**,  $p = 0,07$
  - ventilation mécanique  $p = 0,04$

# Portage viral vs délai initiation INA

- Grippe A(H1N1) pdm 2009 confirmée virologiquement
- Suivi portage viral quotidien
- Sortie si portage négatif (RT-PCR).
- Analyse rétrospective des données
- Durée de portage: début symptômes - dernier spécimen +
  
- **56 patients; 96% sous oseltamivir.**
- Durée médiane Portage viral :
  - 3 jours culture
  - 4 jours RT-PCR
  
- **Début oseltamivir > 48 h après début des symptômes associé à un portage viral plus prolongé (4 jours vs. 2 jours, P=0,014).**

# Supply of Neuraminidase Inhibitors Related to Reduced Influenza A (H1N1) Mortality during the 2009–2010 H1N1 Pandemic: An Ecological Study

Paula E. Miller<sup>1,9</sup>, Aksharananda Rambachan<sup>1,9</sup>, Roderick J. Hubbard<sup>1</sup>, Jiabai Li<sup>1</sup>, Alison E. Meyer<sup>1</sup>, Peter Stephens<sup>2</sup>, Anthony W. Mounts<sup>3</sup>, Melissa A. Rolfes<sup>4\*</sup>, Charles R. Penn<sup>3</sup>



Consommation INA

Mortalité ajustée A(H1N1) pdm 2009

42 pays

Juillet 2009-Aout 2010

**Augmentation de 10% de la consommation INA (kg) pour 100 000 individus associée à diminution mortalité de 1.6%**

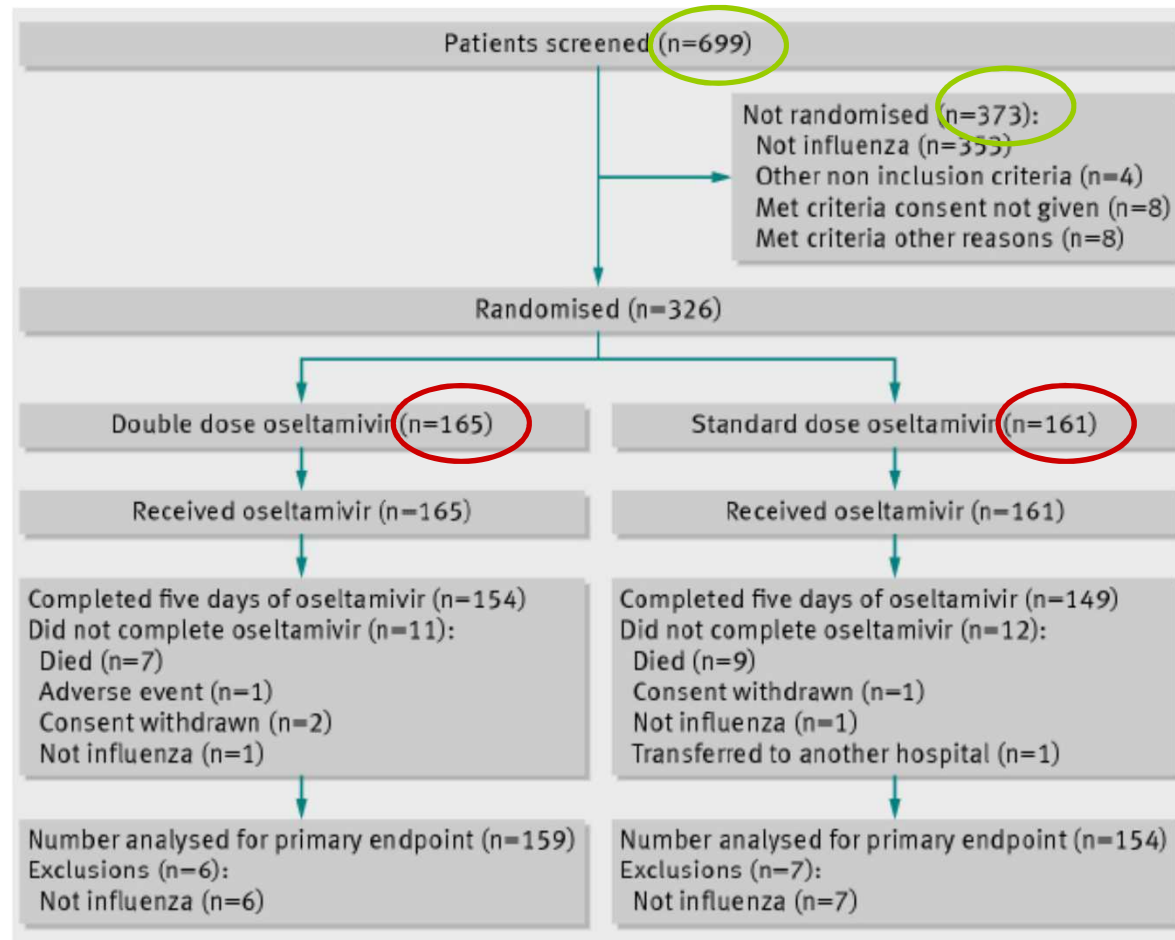


# Triple Combinaison Antiviraux chez patients ventilés pour grippe A(H1N1) pdm 2009

- Etude de cohorte **rétrospective**
- 245 pts grippé A(H1N1) pdm 2009 confirmée, admis en réanimation
- 127 pts sous VM
  - **103 pts** traités par **oseltamivir monothérapie**
  - **24 pts** traités par triple association **oseltamivir+ ribavirine+ amantadine**
- Mortalité à 14 j :
  - **7%** triple association vs **35%** oseltamivir  $p = 0,08$
- Mortalité à 90 j :
  - **46%** triple association vs **59%** oseltamivir  $p = 0,23$
  - OR 0,58 (95% CI, 0,24 to 1,42;  $P = 0,24$ )

**L'issue sous triple association oseltamivir amantadine ribavirine est comparable à celle sous oseltamivir monothérapie**

**Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial** *BMJ 2013;346:f3039*



# Oseltamivir simple dose vs double dose

## Inclusion:

Age > 1 an

grippe confirmée virologiquement; 22% A(H1N1) pdm 2009

Admission hôpital

**Infiltrat radiologique ou tachypnée, ou dyspnée, ou hypoxie (saturation < 92%)**

Asthme: 6-10 %

Peu ou pas d'immunodéprimés

<b>RT PCR jour 5 neg:</b>	double dose	72.3%	(IC 95% 64.9-78.7)
	vs simple dose	68.2%	(IC 95% 60.5-75.0)

<b>Mortalité:</b>	double dose	7.3%	(IC 95% 4.2-12.3)
	vs simple dose	5.6	(IC 95% 3.0-10.3)

Durée O2 NS

Durée réanimation: NS

Durée ventilation: NS



MAJOR ARTICLE

# A Prospective Intervention Study on Higher-Dose Oseltamivir Treatment in Adults Hospitalized With Influenza A and B Infections

N. Lee,<sup>1,2</sup> D. S. C. Hui,<sup>1,2</sup> Z. Zuo,<sup>3</sup> K. L. K. Ngai,<sup>4</sup> G. C. Y. Lui,<sup>1</sup> S. K. Wo,<sup>3</sup> W. W. S. Tam,<sup>5</sup> M. C. W. Chan,<sup>4</sup> B. C. K. Wong,<sup>1</sup> R. Y. K. Wong,<sup>1</sup> K. W. Choi,<sup>1</sup> W. W. Y. Sin,<sup>1</sup> E. L. Y. Lee,<sup>1</sup> B. Tomlinson,<sup>1</sup> F. G. Hayden,<sup>6</sup> and P. K. S. Chan<sup>2,4</sup>

**Pas de bénéfice dans le traitement de la grippe A**

**Bénéfice virologique pour la grippe B**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

## Assessment report on the renewal of the marketing authorisation for Tamiflu

15 March 2012  
EMA/CHMP/104274/2012  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

PSUR number	Estimated No. of Patients Exposed	PSUR Reporting Period
PSUR 9	10,399,635	21 September 2008 to 20 September 2009
PSUR 10	14,689,982	21 September 2009 to 20 September 2010
PSUR addendum	6,957,000	21 September 2010 to 15 August 2011

**Profil de toxicité comparable à ce qui est connu**

**Pas de manifestations psychiatriques**

# Toxicité psychiatrique oseltamivir

- Patients **ambulatoires** traités par oseltamivir
- Vaccine Safety Datalink Project.
- **Etudes cas – témoins: traités / non traités**
- Appariés sur date, age, sexe, lieu, et propensity à être traité
- **27 684 paires appariées**
  - **Pas d'associations entre traitement par oseltamivir et effets indésirables**
  - Manifestations psychiatriques 1-7 jours
    - 0.126% pts recevant oseltamivir
    - 0.105% témoins (odds ratio = 1.21, IC 95 0.74 - 1.97)
  - Manifestations psychiatriques 1-2 jours ou 1-14 j : mêmes résultats

# Pharmacovigilance Roche

Comparaison incidence / types d'effets indésirables (EI) période pandémie  
(1<sup>er</sup> mai 2009 – 31 dec 2009) et pré-pandémique

USA, Japon

**Exposition globale:** 18.3 millions pts pandémie vs 64.7 pré-pandémie  
15.5 millions USA 62.0 millions Japon

**Evènements:** USA 1382 cas, 2225 événements  
Japon 8387 cas, 12 749 événements

**Incidence EI:** plus élevées pandémie mais EI en lien avec la maladie

**Mortalité :** plus élevée pandémie (2.83; IC 95%, 2.23-3.59)

**EIG:** La plupart en rapport avec terrain sous jacent et/ou grippe

**Pas de lien de causalité retenu avec exposition à l'oseltamivir**

**EI rapportés : Incidence augmentée ( gravité de la grippe)  
Types d'EI = préalablement connus**

# Devenir des enfants exposés in utero aux INA

624 enfants de 619 femmes oseltamivir

50 enfants, 50 femmes zanamivir

**Femmes exposées pdt 22 premières semaines de grossesse: 3 FC**

Incidence des malformations: 2.1% (14/670).

Exposition pendant le 1<sup>er</sup> trimestre: 1.3% (2/156) oseltamivir

Exposition pendant 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre: 2.6% (12/464) oseltamivir

Fausse couche: 0.9% [3/322]

Prématuré : 5.5% [33/600]

Mortalité précoce : 0.15% [1/670]

Hypotrophie (<2500 g) 8.7% [58/670]

Retard de croissance : 8.4% [56/670]

**Comparables aux enfants de mères non exposées**

**Pas de modification de l'évolution habituelle des grossesses**



# ZANAMIVIR intraveineux

Zanamivir IV chez les patients en réanimation sous ventilateur

**10<sup>ème</sup> de patients** ayant reçu du zanamivir IV

**Evolution favorable dans la majorité**

**Alternative chez les patients en réanimation ?**

# PERAMIVIR

**Avril-octobre 2009**

**31 patients**

**Pneumonie virale**

**Ventilation mécanique chez 30/31**

**Progression de la maladie chez 30/31 malgré oseltamivir**

Peramivir administré entre 1-14 jours (durée médiane 10 j)

Survie à

- J14: 76.7%,
- J28: 66.7%,
- J56: 59.0%,

Bonne tolérance

Evolution favorable chez la plupart des patients

# Peramivir - emergency use authorization (EUA) tolérance

- Demande électronique de Peramivir par cliniciens au CDC
- Du 23 Octobre 2009 au 23 Juin 2010,
  - **1371 demandes de peramivir par cliniciens**
  - CDC délivre **2129 cinq-jour de traitement** de peramivir
  - **Nombre potentiel de patients traités 1185 (IC 95%= 1076-1293) à 1490 (IC 95%= 1321-1659).**
- Approximativement **1274 patients hospitalisés** ont reçu du péramivir au cours de la pandémie A(H1N1) pdm 2009 via l'EUA
- Déclaration de **344 patients avec effets indésirables**
- **Eruption: seul EI « émergent » attribuable au péramivir.**

# Peramivir IV chez patients hospitalisés - efficacité virologique

## Etude randomisée en ouverte

A(H1N1) pdm 2009

**5-10 jours de peramivir IV**

Patients hospitalisés pour grippe clinique

**Critère de jugement principal:** culture viral sur prélèvement nasopharyngé et PCR quanti

Critères secondaires: critère composite Saturation O2 et Signes vitaux

**234 patients** hospitalisés randomisés **Peramivir : 300 mg bid VS 600 mg od**

**127 gripes A(H1N1) pdm 2009** confirmées par RT PCR

Pas de différence significative dans la décroissance virale

Pas de différence critère composite clinique

Bonne tolérance

**Diminution du portage viral et amélioration clinique sous peramivir IV**

**Comparable avec les 2 régimes d'administration**

# Acceptabilité de la prescription des INA par pts

- Acceptabilité des INA pendant la pandémie de grippe A(H1N1)2009. juin-juillet 2009
- Echantillon représentatif de la population générale aux USA (n=1543).
- **L'acceptabilité du Tamiflu® dépend :**
  - 1) de l'autorisation d'utilisation en urgence du Tamiflu® par la FDA (*EUA : Emergency Use Authorization*) : 57,2 % avec l'accompagnement de la notice d'EUA vs 13,5 % sans notice ;
  - 2) du professionnel prescrivant le Tamiflu® :
    - 68,4 % avec le médecin traitant ;
    - 55,4 % avec un autre professionnel de santé ;
    - 10,8 % sans professionnel de santé.
- Acceptabilité Tamiflu® (avec notice EUA) versus acceptation du vaccin
  - 54,4 % acceptent le Tamiflu® pour eux-mêmes
  - 48,8 % pour leur enfant
  - vs 8,7 % acceptent le vaccin
- **Déterminants de l'acceptabilité:**
  - Adhésion habituelle à la vaccination contre la grippe saisonnière (OR=2,2, p<0,001)
  - Inquiétude pour sa santé en cas d'infection grippale A(H1N1) pdm2009 (OR=1,5, p<0,001)
  - Confiance dans le gouvernement pour gérer la pandémie (OR=1,6, p<0,001)
  - Inquiétude vis-à-vis du Tamiflu® (OR=0,15, p<0,001)

# Conclusion

- Efficacité curative des INA: essentiellement oseltamivir
  - Arguments indirects tous consistants
    - Pneumonies, Admission en réanimation; ventilation, durée d'hospitalisation, décès
    - Portage viral
  - Dans différentes populations
    - Population générale
    - Enfants
    - Femmes enceintes
    - Immunodéprimés
  - Dans différents pays
    - **Effets temps: d'autant plus efficace que précoce**
- L'essai randomisé en ville aurait il conclu à l'efficacité ?
- Pas d'arguments en faveur des doubles doses curatives d'oseltamivir, ou association d'antiviraux

# Conclusion 2

- Autres antiviraux: Expérience bcp plus limitée pour
- Nouvelles indications INA: femmes enceintes, pts obèses
- Toxicité: pas de signal dans la population générale, grossesse
- Acceptabilité par les patients: reste très limitée
  
- Balance bénéfique / risque: différentes
  - Toxicité connue, pas plus fréquente
  - Efficacité très probable morbi/mortalité
  - Toujours environ 50% de patients « ILI » sans grippe

# Devenir des enfants exposés in utero aux INA

624 enfants de 619 femmes oseltamivir

50 enfants, 50 femmes zanamivir

**Femmes exposées pdt 22 premières semaines de grossesse: 3 FC**

Incidence des malformations: 2.1% (14/670).

Exposition pendant le 1<sup>er</sup> trimestre: 1.3% (2/156) oseltamivir

Exposition pendant 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre: 2.6% (12/464) oseltamivir

Fausse couche: 0.9% [3/322]

Prématuré : 5.5% [33/600]

Mort-né: 0% [0/670]

Mortalité précoce : 0.15% [1/670]

Hypotrophie (<2500 g) 8.7% [58/670]

Retard de croissance : 8.4% [56/670]

Epilepsie: 0.15% [1/670]

**Comparables aux enfants de mères non exposées**

**Pas de modification de l'évolution habituelle des grossesses**