

**TRAITEMENT ANTIVIRAL DES  
PATIENTS ATTEINTS D'UNE  
FORME GRAVE DE LA GRIPPE A  
(H1N1) D'ORIGINE PORCINE  
(VGOP)**

**Fred Y. Aoki, M.D.  
Université du Manitoba**

**Septembre 2009**

# APERÇU

- Efficacité et innocuité des inhibiteurs de neuraminidase (IN)
- Sensibilité du VGOP aux IN in vitro
- Problèmes de pharmacocinétique – administration du médicament
- Effets thérapeutiques de l'oseltamivir chez les patients hospitalisés
- Chez le furet, certains clades de H5N1 nécessitent une plus grande dose
- Immunopathogénèse de la forme sévère de la grippe
  - « Tempête » de cytokines
- Conclusions

**L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ DE  
L'OSELTAMIVIR ET DU ZANAMIVIR POUR LE  
TRAITEMENT D'ADULTES (ET D'ENFANTS)  
PRÉSENTANT UNE GRIPPE NON  
COMPLIQUÉE NE FONT AUCUN DOUTE.**

- Oseltamivir, chez l'adulte, dose de 75 mg p.o., bid, pendant 5 jours
- Zanamivir, chez l'adulte, dose de 10 mg par inhalation bid, p.o.

# SENSIBILITÉ DU VGOP AUX ANTIVIRAUX

- Le VGOP est résistant aux adamantanes.
- Le VGOP est sensible aux IN.

| CI <sub>50</sub> médian (nM) |      |      |      |
|------------------------------|------|------|------|
|                              | H1N1 | H3N2 | VGOP |
| Oseltamivir                  | 1.21 | 0.69 | 0.54 |
| Zanamivir                    | 0.39 | 2.02 | 0.50 |
| Peramivir                    | 0.67 | 0.58 | 0.08 |

Bantia et coll. 2001, Boivin & Goyette 2002, Gubareva et coll. 2009

# L'ADMINISTRATION DE L'ANTIVIRAL AUX POUMONS DE PATIENTS ATTEINTS D'UNE PNEUMONIE CAUSÉE PAR LE VGOP SERA DIFFICILE.

- Zanamivir
  - Chez des sujets en bonne santé, 13 % du médicament administré par inhalation atteint les bronches et les poumons<sup>1</sup>.
  - Zanamivir a été administré sous la forme d'un aérosol à l'aide d'une sonde endotrachéale à 41 patients hospitalisés<sup>2</sup>.
  - Les doses pouvant aller jusqu'à 600 mg bid administrées par voie intraveineuse ont été bien tolérées et se sont avérées efficaces contre la grippe induite expérimentalement<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Cass et coll. 1999; <sup>2</sup>Ison et coll. 2003; <sup>3</sup>Calfee et coll. 1999

- **Oseltamivir**

- **77 % de biodisponibilité orale chez les cas de grippe non compliquée<sup>1</sup>**
- **? bien absorbé chez 3 patients présentant des insuffisances respiratoire et rénale causées par le H5N1<sup>2</sup>**
- **Aucune interaction entre médicaments signalée**
- **Besoin d'une formulation IV**

<sup>1</sup>He et coll. 1999; <sup>2</sup>Taylor et coll. 2008

- **Peramivir**

- **La dose unique de 600 mg par voie intraveineuse a été bien tolérée et était efficace par rapport au placebo.**

# EFFETS DU TRAITEMENT PAR L'OSELTAMIVIR D'ADULTES ATTEINTS DE GRIPPE HOSPITALISÉS

- Six études prospectives observationnelles :

## 1. Toronto

- Chez 103 patients, le traitement par Oseltamivir était associé avec une baisse significative de la mortalité (RC : 0,21; IC à 95 % : 0,06-0,80;  $p = 0,03$ ); le groupe témoin était composé de 403 patients non traités.
- Oseltamivir 75 mg bid pendant 5 jours
- 72 % ont entamé le traitement par oseltamivir dans les 96 heures suivant l'apparition des symptômes.

## 2. Hong Kong

- Le traitement par Oseltamivir amorcé à 96 heures ou moins après l'apparition des symptômes était associé à une baisse de la mortalité (RC : 0,26; IC à 95 % : 0,08-0,87;  $p = 0,03$ ).
- La présence d'une comorbidité importante (ICC, AVC, néoplasie, affections hépatiques ou rénales chroniques) était associée avec une augmentation de la mortalité (RC : 9,3; IC à 95 % : 2,4-36,3;  $p = 0,001$ )
- Oseltamivir 75 mg bid pendant 5 jours

### **3. Autres études chez des patients à risque élevé :**

**Cancers hématologiques et transplantations de cellules souches**

**Oseltamivir a diminué un ou plusieurs des éléments suivants : mortalité, durée du séjour et évolution vers la pneumonie**

**Bowles et coll. 2002, Nichols et coll. 2004, Chemaly et coll. 2006 & 2007**

# LES FURETS INFECTÉS PAR UN VIRUS REPRÉSENTATIF D'UN CLADE DE VIRUS H5N1 ASSOCIÉ À UNE GRANDE PATHOGÉNICITÉ ONT NÉCESSITÉ UNE DOSE D'OSELTAMIVIR PLUS FORTE.

- Lorsque le traitement est retardé à 24 heures après l'infection, de plus grandes doses bid sont nécessaires pour obtenir une efficacité.

| Dose d'Oseltamivir (mg/kg/jour) | Survivants/ Total | Nbre de jour moyen avant le décès |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 0                               | 0/3               | 6,7 $\pm$ 0,4                     |
| 10                              | 0/3               | 7,3 $\pm$ 0,3                     |
| 25                              | 3/3               | > 21                              |

# IMMUNOPATHOGÉNÈSE DE LA FORME SÉVÈRE DE LA GRIPPE?

Hypercytokinemia and Hyperactivation of Phospho-p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Severe Human Influenza A Virus Infection

« La corrélation positive entre la charge virale mesurée dans le nez et le pharynx et l'hypercytokinémie indique qu'un traitement antiviral précoce et efficace peut ... atténuer ces réactions éventuellement nuisibles. »

# CONCLUSION

- Confirmer que la biodisponibilité orale de l'oseltamivir est bonne chez les patients gravement malades;
- Actuellement, il est probable que les essais contrôlés permettant d'établir clairement et rigoureusement l'efficacité des antiviraux dans le cas d'infections graves causées par le VGOP ne satisfont pas les exigences éthiques.
- Peut-être que les doses et la durée du traitement pourront être déterminées de façon rationnelle en étudiant attentivement l'excrétion virale et les ? cytokines

**LE PERAMIVIR INHIBE  
GÉNÉRALEMENT LES VIRUS H1N1  
(excepté VGOP) ET H3N2  
RÉSISTANTS À L'OSELTAMIVIR  
CHEZ LES PATIENTS EN ÉCHEC DE  
TRAITEMENT PAR OSELTAMIVIR**

Médiane (intervalle) des multiples de l'augmentation de la  $CI_{50}$  des isolats obtenus avant le traitement ( $n = 5$ )

| <b>Oseltamivir</b>   | <b>Zanamivir</b> | <b>Peramivir</b>   |
|----------------------|------------------|--------------------|
| <b>277 (130-463)</b> | <b>1 (1-3)</b>   | <b>3,5 (1-100)</b> |