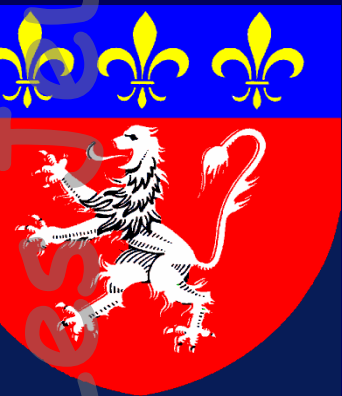


Forum Médical Lyonnais

Lyon, 20 novembre 2004

Place des antiviraux dans le traitement de la grippe



Professeur Christian Chidiac

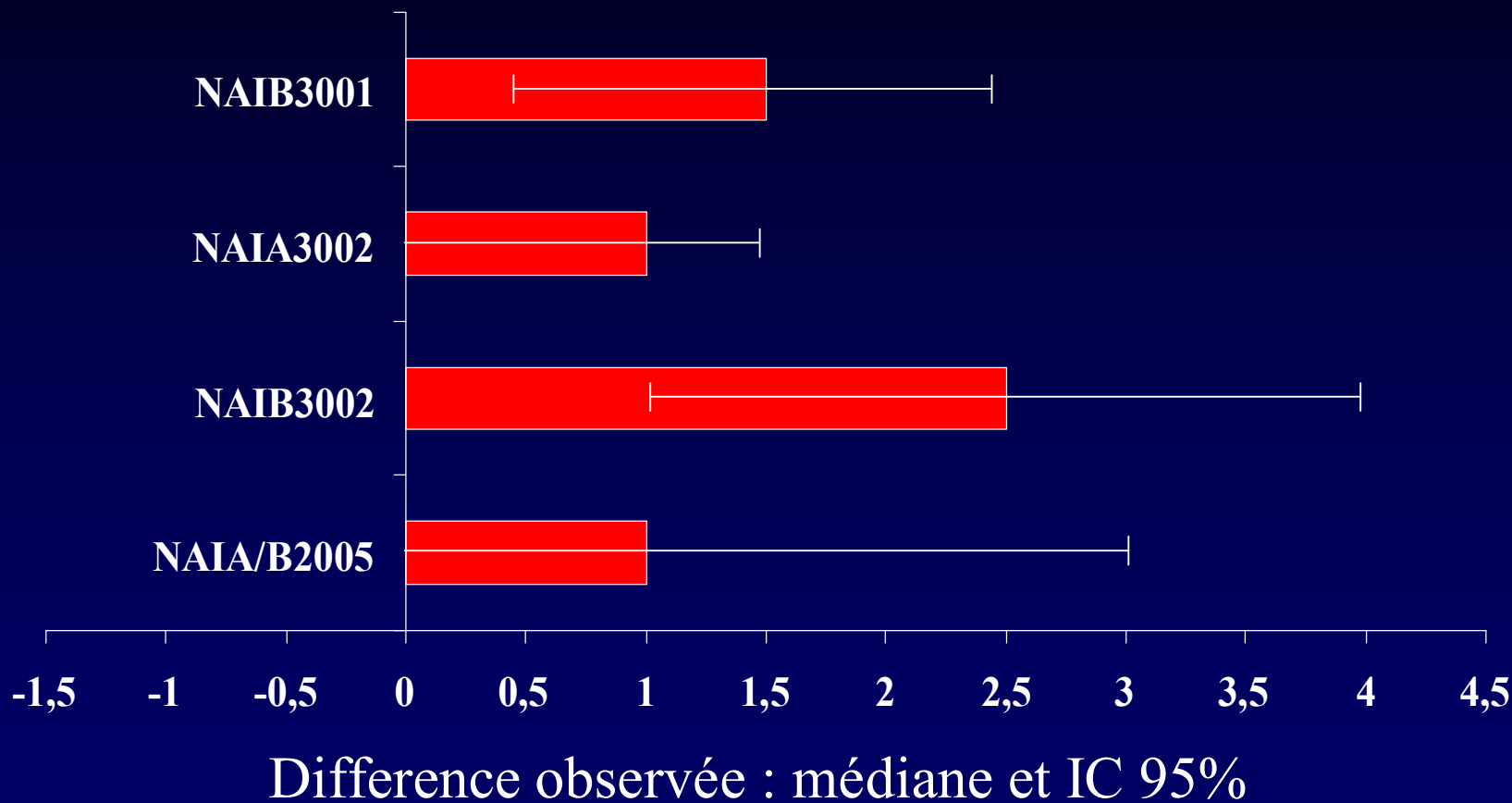
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital de la Croix Rousse

Lyon

INA : résultats cliniques

Zanamivir : efficacité sur le délai d'amélioration des symptômes population influenza

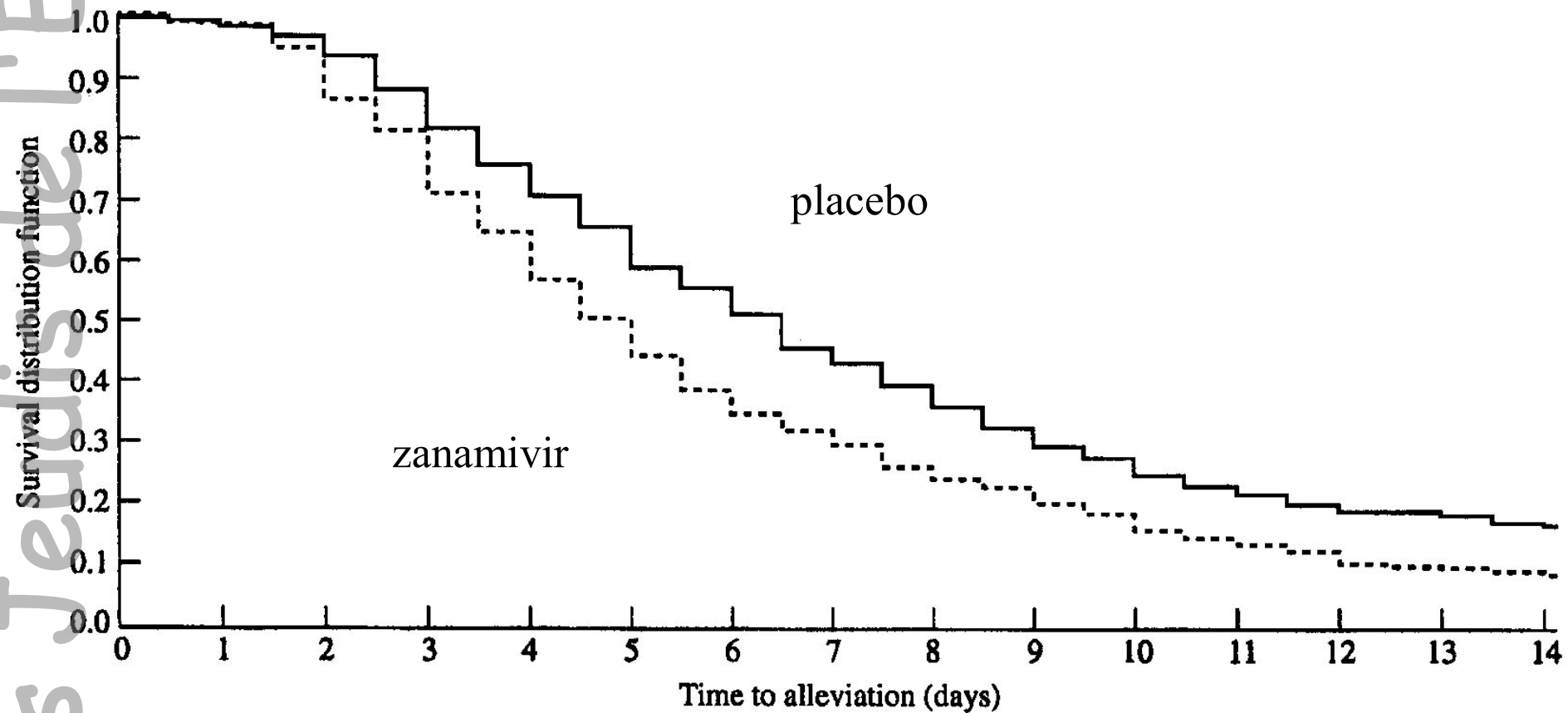


Monto AS JAC 1999;44:23-29

Efficacité du zanamivir dans le traitement de la grippe

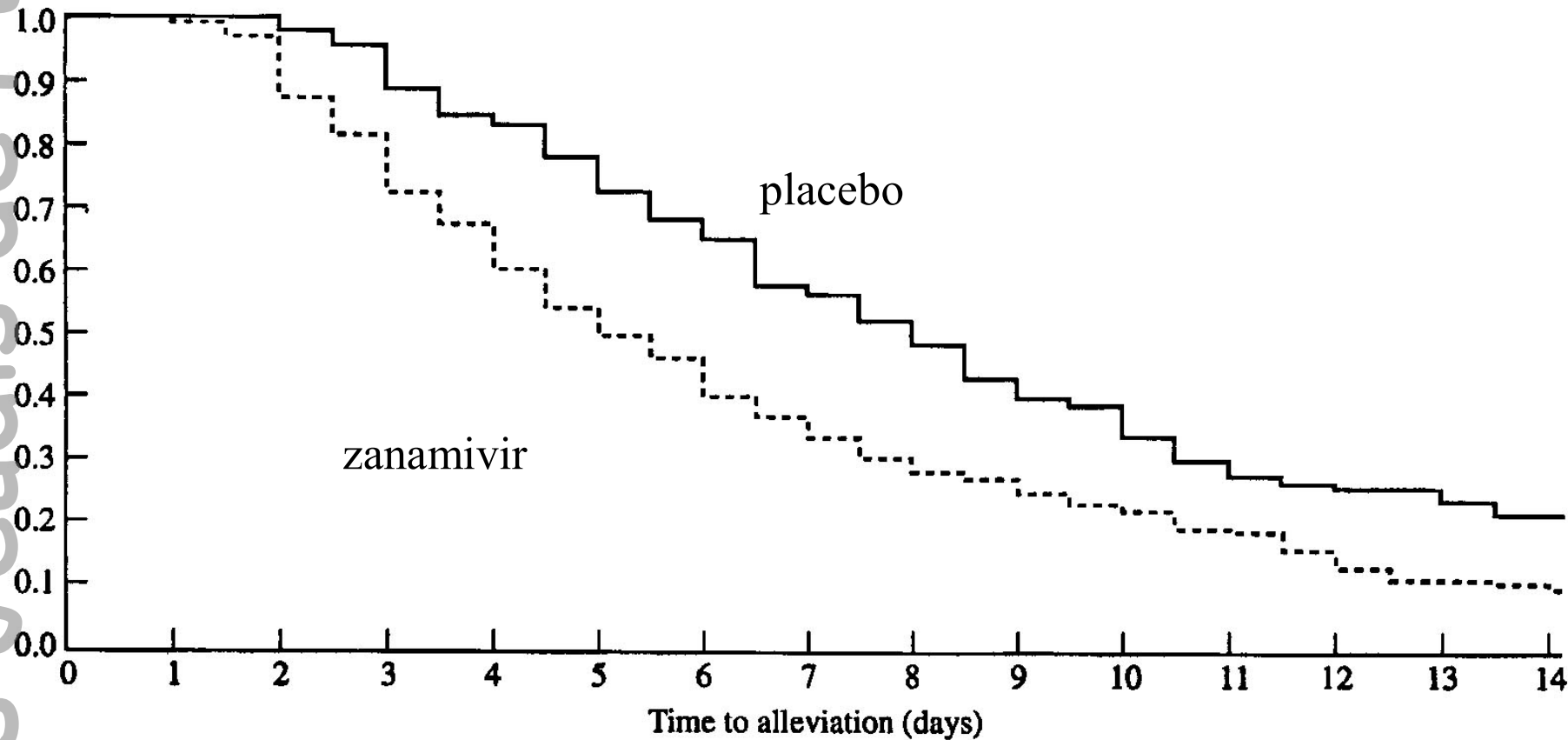
	placebo	zanamivir	différence (95%CI)	p
Retour à une activité normale (jours)				
ITT	9.0	< 7.0	2.0 [0 à 4.0]	< 0.001
Influenza +	9.0	< 7.0	2.0 [0.25 à 4.0]	< 0.001
Troubles du sommeil				
ITT	3.0	3.0	0 [-1.0 à 1.0]	0.088
Influenza +	3.0	2.0	1.0 [0 à 1.5]	0.047
Consommation de paracétamol (comprimés j 1-4)				
ITT	12	14	-2 [-6 à 0]	0.291
Influenza +	13	14	-1 [-5 à 2]	0.854
Sirop pour la toux (cuillerées j 1-14)				
ITT	9	7.0	2 [-3 à 5]	0.738
Influenza +	12	7.0	5 [-1 à 9]	0.045

Délai d'amélioration des symptômes population fébrile influenza + (zanamivir : 630, placebo : 59)

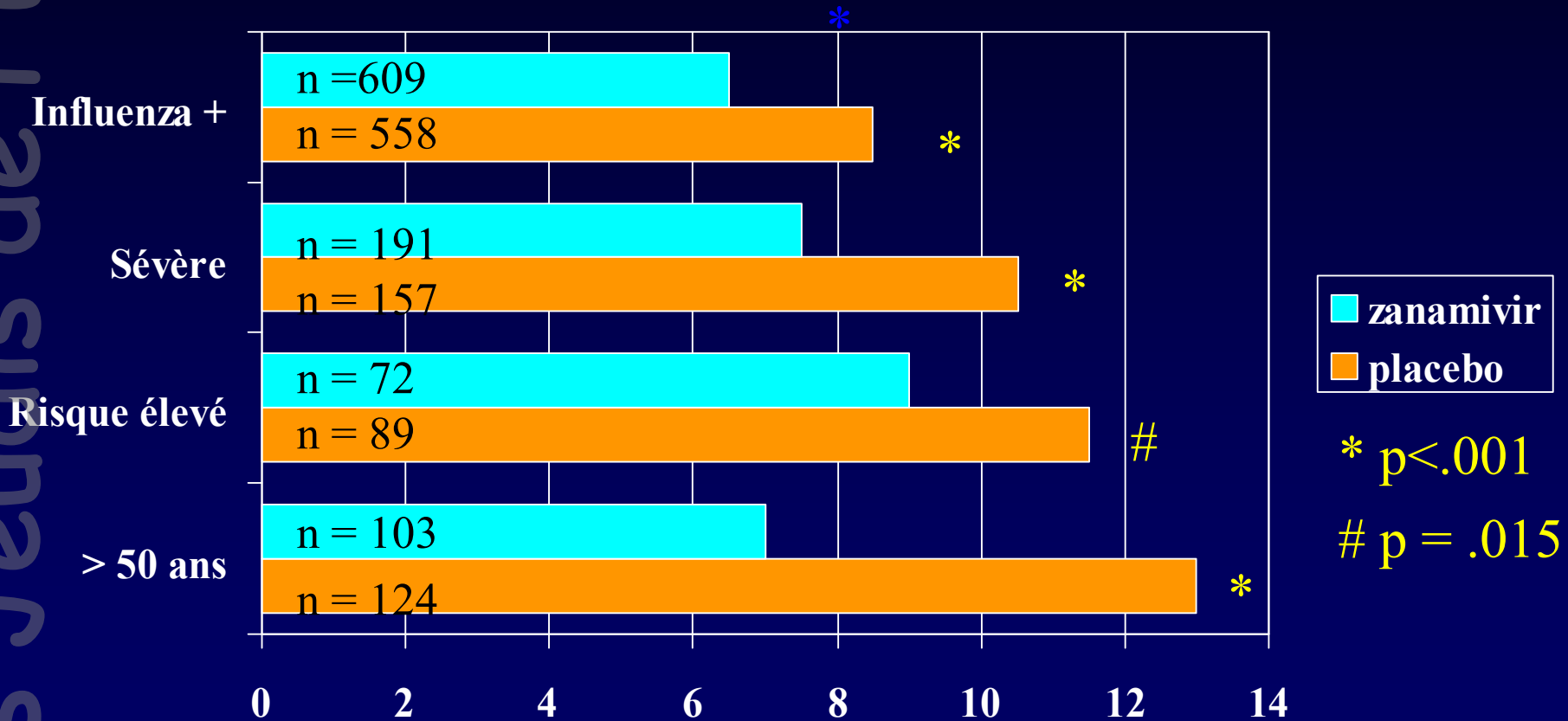


Délai d'amélioration des symptômes : patients avec maladie sévère à l'état de base (zanamivir : 252, placebo : 222)

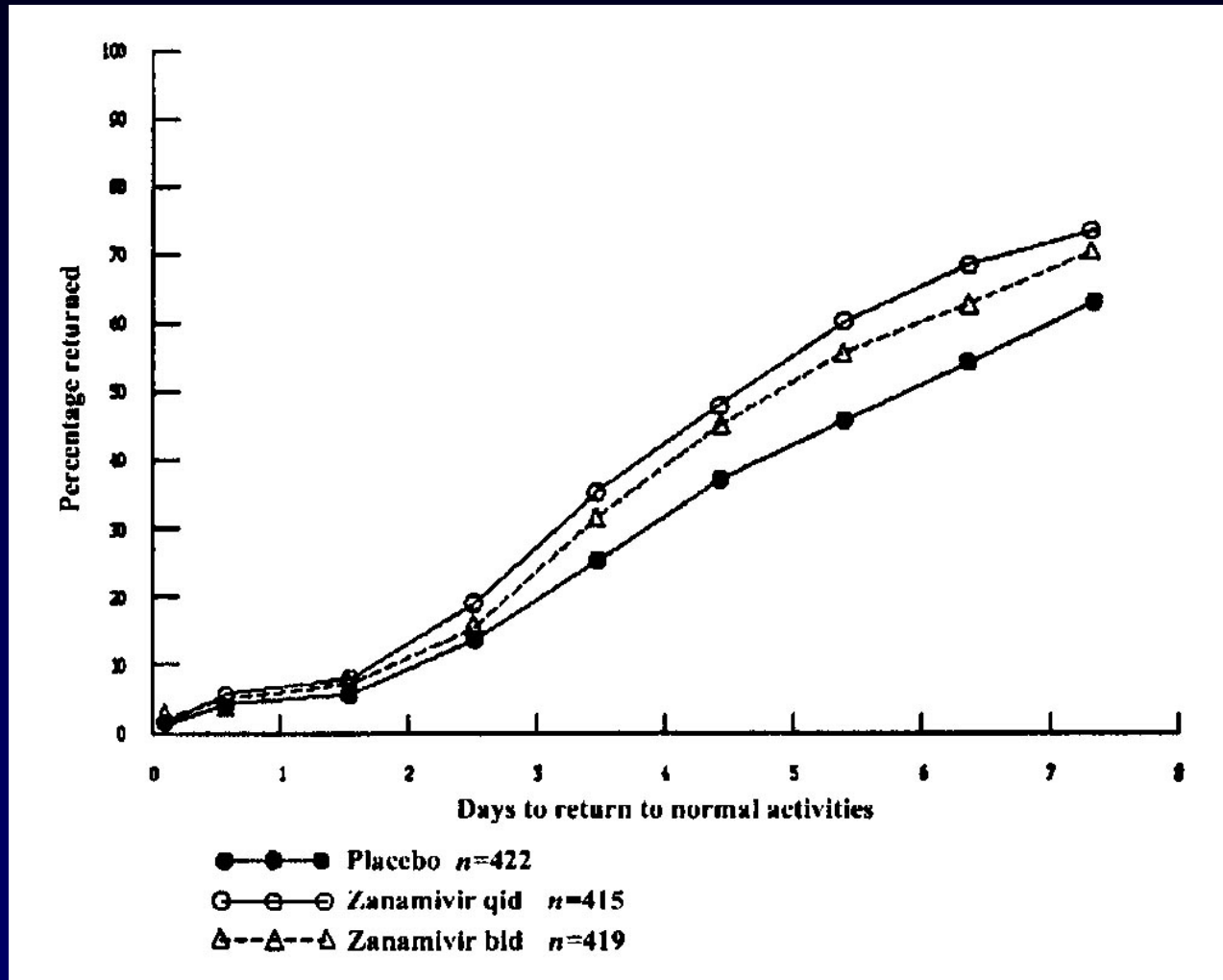
Les Jédis Euro



délagi d'amélioration des symptômes

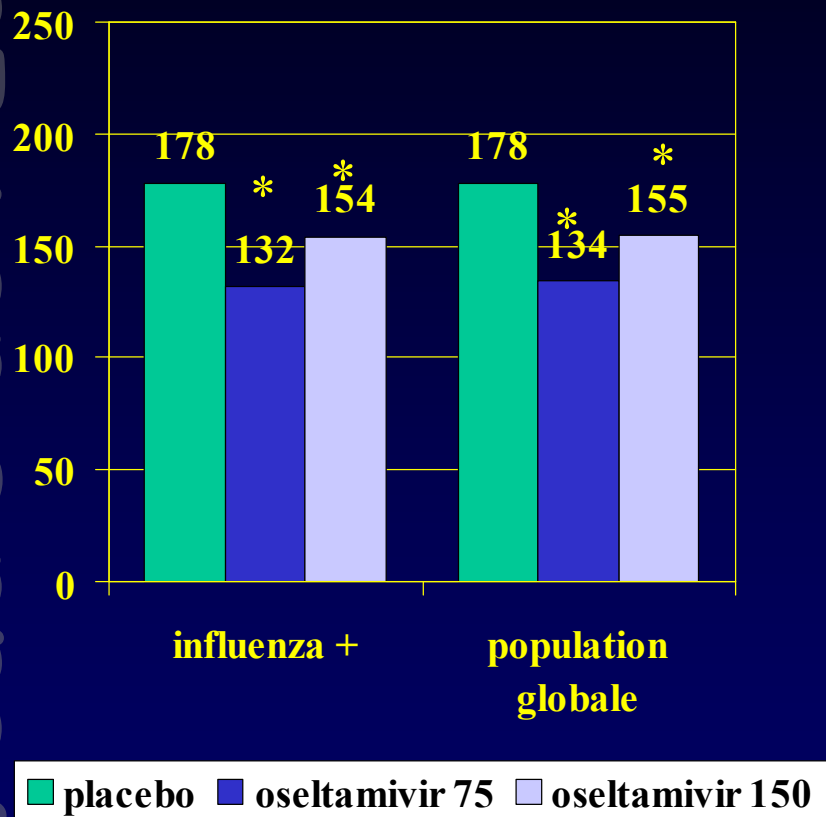


Zanamivir dans le traitement de la grippe délai de retour à une activité normale

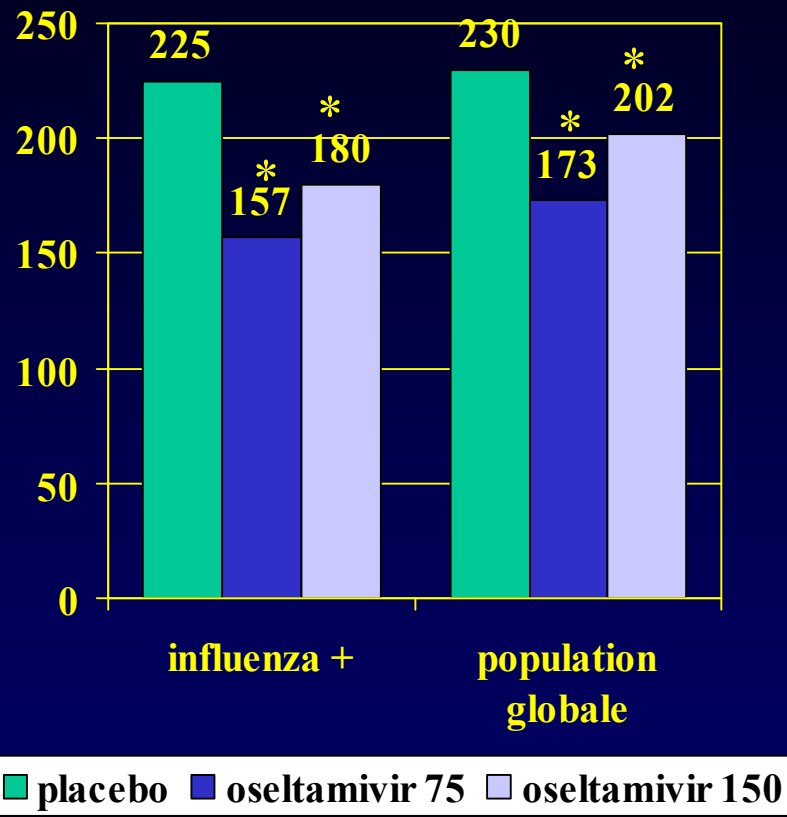


Monto AS JID 1999;180:254-61

Efficacité de l'oseltamivir dans le traitement de la grippe retour à un état de santé normal et une activité normal



Retour à une santé normale



Retour à une activité normale

placebo
P = S

Treanor JJ JAMA 2000;283:1016-1024

Oseltamivir et traitement de la grippe de l'enfant

Résultats en ITT

	placebo	oseltamivir	p	Δ h
durée médiane				
de la maladie	137	101	< 0.0001	36 (26)
< 2 ans	161	139		23 (14)
2-5 ans	137	99		38 (28)
> 5 ans	125	90		35 (28)
durée médiane				
des symptômes* (h)				
fièvre	68	44	< 0.0001	25 (36)
toux	71	39	= 0.0008	32 (45)
rhinorrhée	66	43	= 0.0008	23 (34)

*CARIFS : Canadian Acute Respiratory Infection and Flu Scale

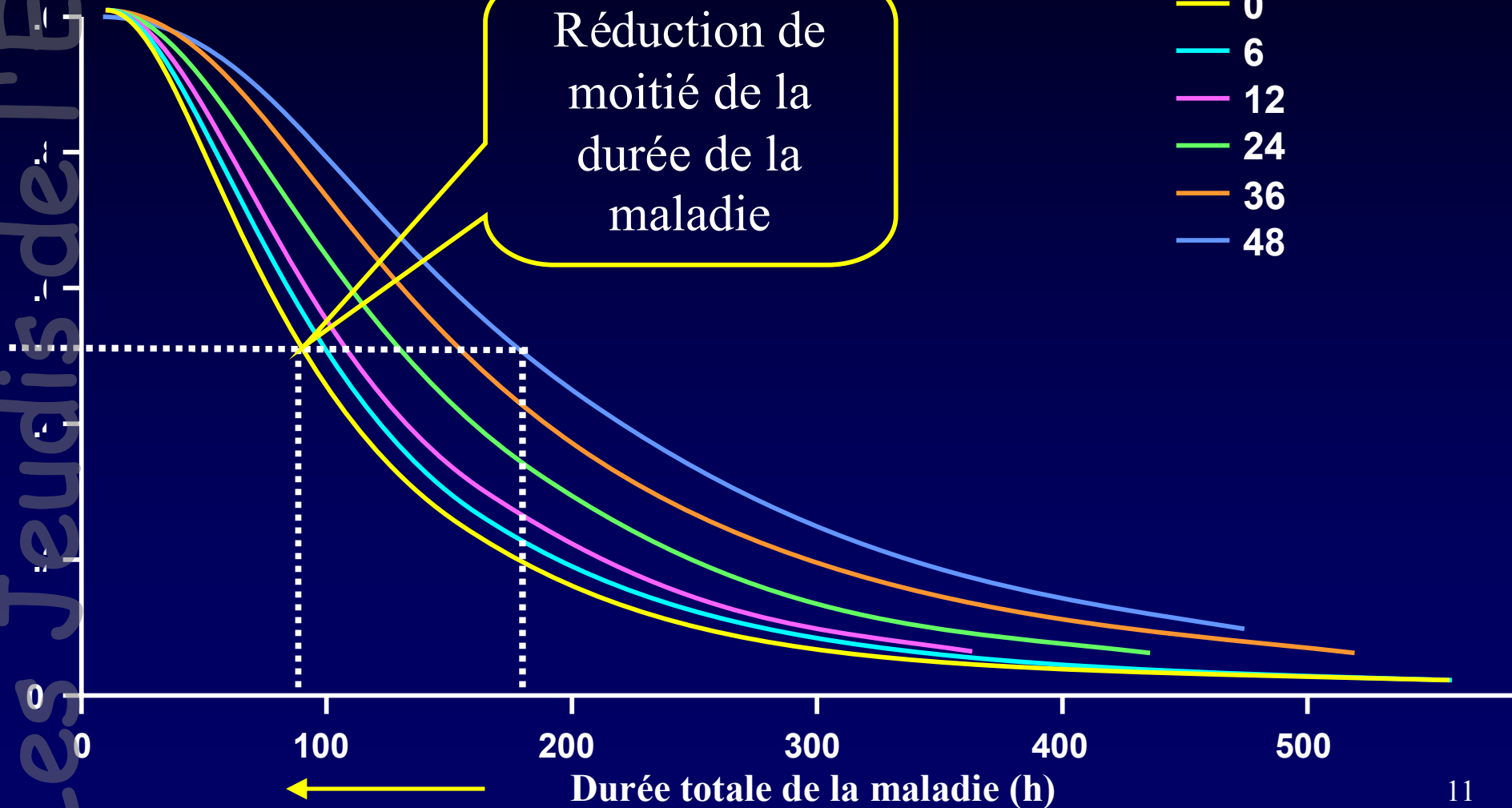
Etude "IMPACT" : Critère principal

Proportion

Délai de traitement (h)

- 0
- 6
- 12
- 24
- 36
- 48

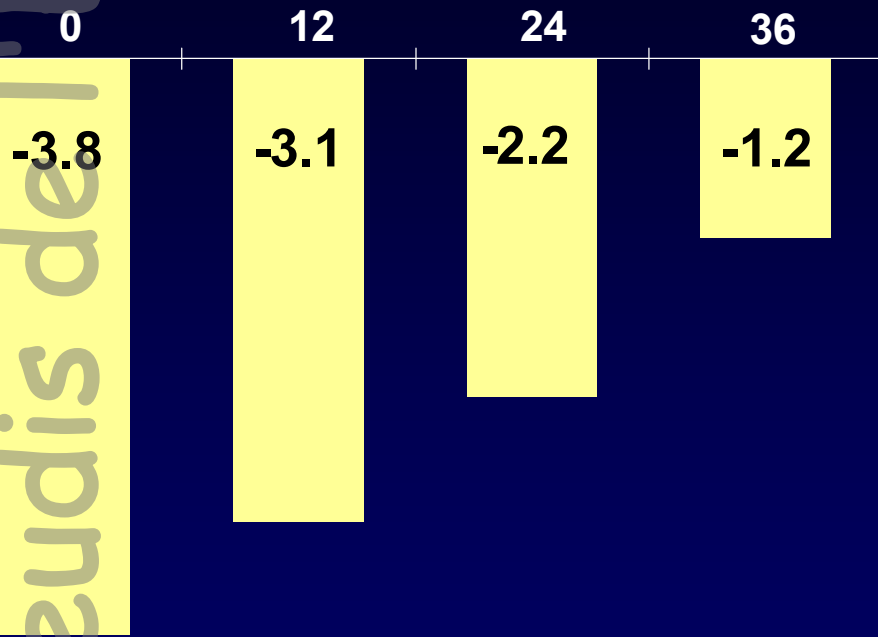
Réduction de moitié de la durée de la maladie



Durée totale de la maladie (h)

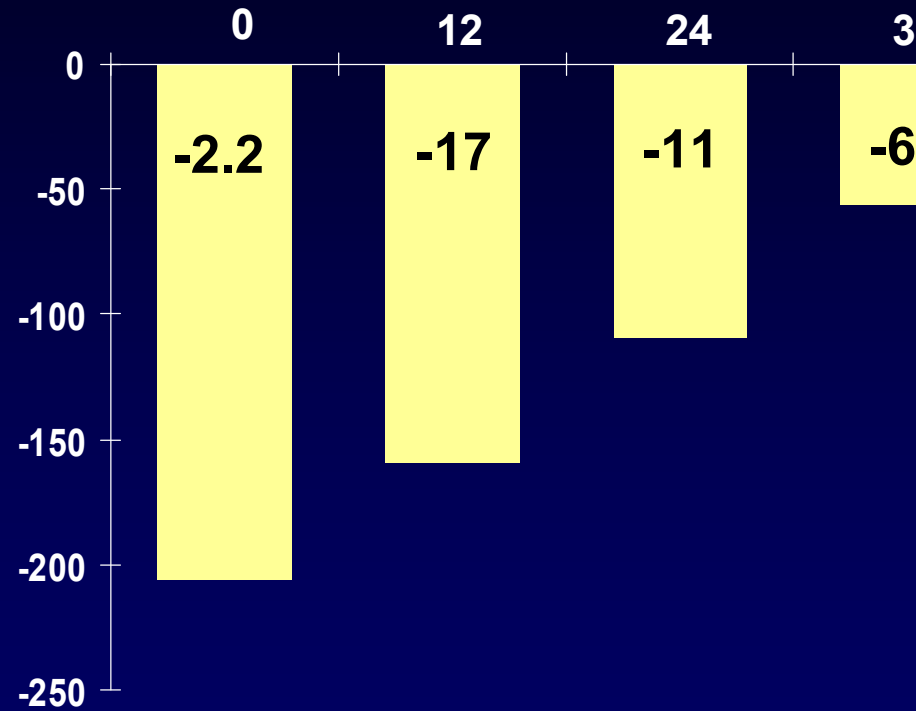
Étude "IMPACT" : Durée et sévérité de la malade selon le délai de début du traitement

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)

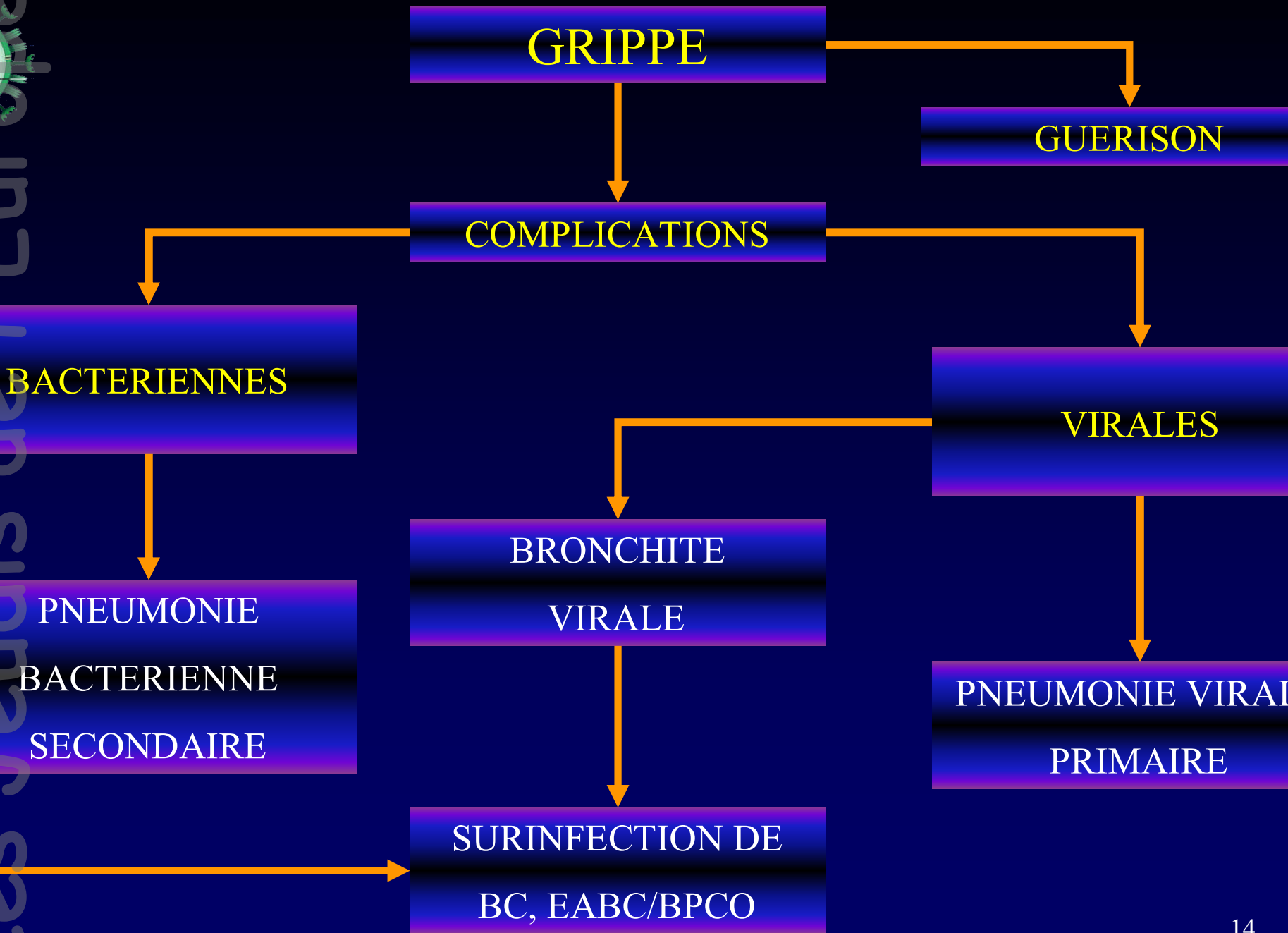


Réduction de la sévérité (AUC du score)
versus début à 48 h
 $P = 0,023$

Complications respiratoires de la grippe



Les Jours de l'Europe



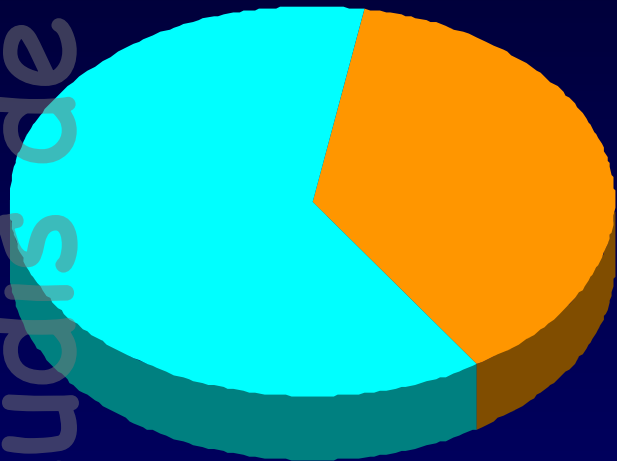
Complications dans les 30 j d'une grippe

	cas	contrôles	RR (IC95%)
N	141 293	141 293	
Bronchite	1,48%	0,24%	6,1 (5,5-6-9)
Pneumonie	0,38%	0,02%	19,3 (13,2-28,2)
VRI-NS	5,51%	1,71%	3,2 (3,1-3,4)
Sinusite	0,03%	0,01%	3,0 (1,7-7,4)
OMA	1,05%	0,4%	2,6 (2,4-2,9)

Grippe : du risque de complications aux prescriptions

Sujets sains
62%

Sujets à risque
38%



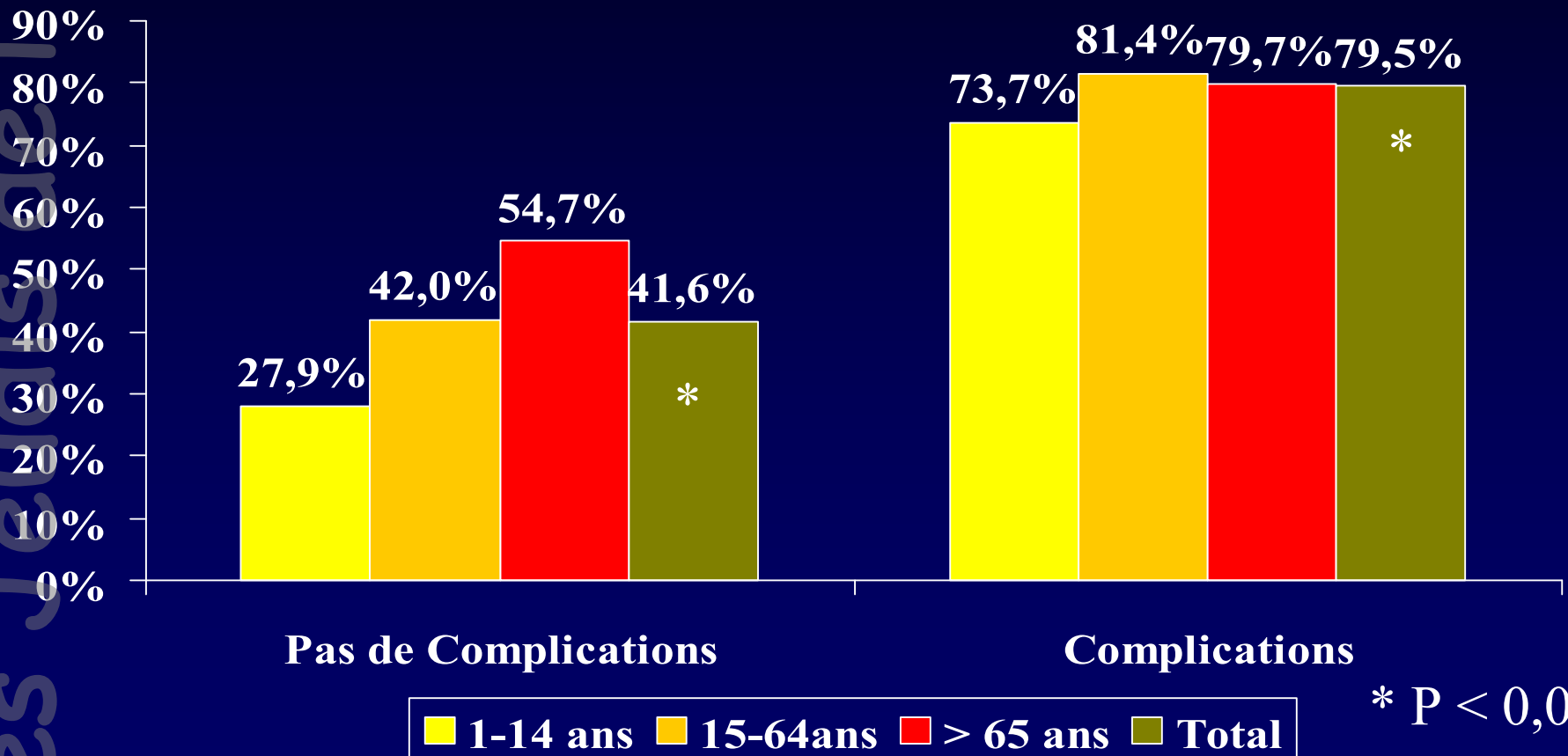
- Les plupart des complications surviennent chez des sujets sains ¹
 - Bronchite, pneumonie
 - Sinusite
 - Exacerbation d'une pathologie sous-jacente
- ≈ 60% à 80% des patients présentant des complications reçoivent un antibiotique^{1,2}
- ≈ 30% à 45% des patients présentant une grippe ou un syndrome grippal reçoivent des antibiotiques^{1,2}

1 Meier Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19:834-842.

2 Monto AS 9^e ICID Avril 2000; Buenos Aires

Utilisation des Antibiotiques en fonction des complications au décours d'une grippe, par tranche d'âge

141 297 sujets. 9,5% complications associées à la grippe
42,5% pts reçoivent des antibiotiques



Avec quelle fréquence les médecins prescrivent-ils les antibiotiques en cas de grippe

	MG	pédiatre
<i>1^e consultation ou visite</i>		
Pas d'antibiotique	60%	79%
Antibiotique en cas de besoin	4%	3%
Prescription d'antibiotique	36%	18%
<i>2^e consultation ou visite (complication)</i>		
Pas d'ABT si le pt en prend déjà	21%	-
1 ^e prescription	34%	60%
2 ^e prescription	11%	40%
Pas de prescription	33%	-

Étude observationnelle 1^e trimestre 1998
 9439 pts diagnostic de grippe, $37,7 \pm 15,3$ ans

	Surinfection N = 766	Pas de surinfection N = 8673
ABT	446 58%	5578 64,3%
TT symptomatique	281 37%	2814 32,5%
Aucun TT	39 5%	281 3,2%

Avec quelle fréquence les médecins prescrivent-ils les antibiotiques en cas de grippe ?

ère consultation ou visite	MG	Pédiatres
prescription d'antibiotique	36%	18%

GROG Juillet 2000

	Surinfection N = 766	Pas de surinfection N = 8673
prescription d'antibiotique	446 58%	5578 64,3%

M Pappo JAG 1999

Pourquoi prescrire un ABT au cours de la grippe

- Incertitude diagnostique
 - Symptômes polymorphes, peu spécifiques
 - Intriqués avec ceux d'une complication bactérienne
- Présence d'une complication d'origine potentiellement bactérienne :
 - OMA, PAC
- Prévention de la surinfection bactérienne :
 - 40 % (étude SOFRES)
 - 57% (étude S Piccoli)

Ellebogen C, *Am J Med* 1974;56:169-178

- Il n'y a pas de preuve que l'utilisation prophylactique des ABT soit utile au cours des pneumonies virales...

Nicholson KG In: textbook of influenza,

- Pas de réduction de mortalité liée aux ABT et grippe

Schaberg T, *DMW* 1993;118:1663

- Une telle pratique ne doit pas être proposée

Fahey T, *BMJ* 1998;316:906-10

- ABT et toux aiguë de l'adulte : absence de bénéfice et EI

AFFSAPS : absence d'indication d'ABT au cours des

- Infections virales saisonnières
- rhinopharyngites

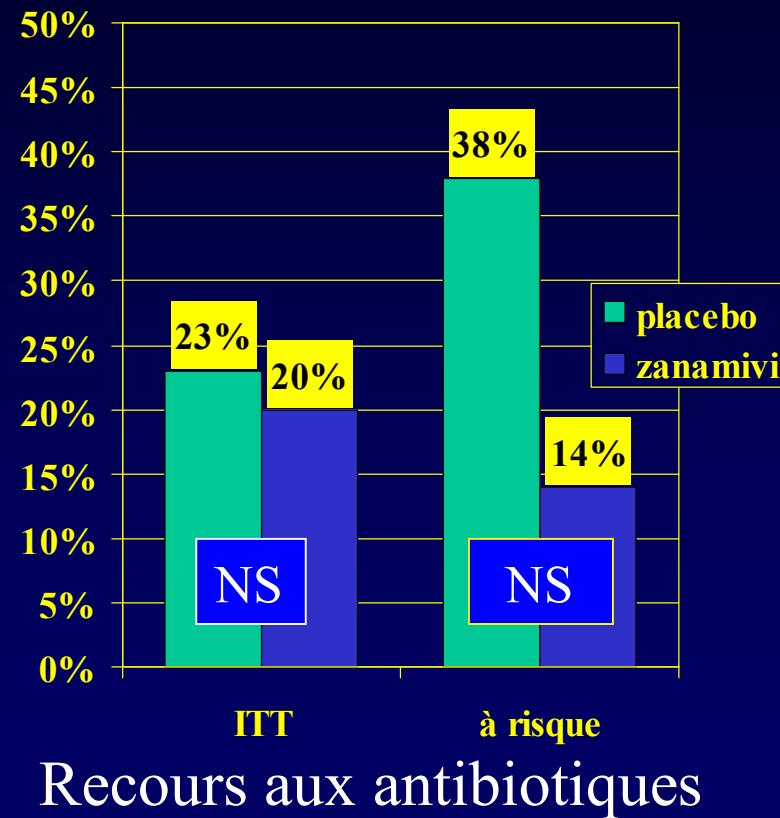
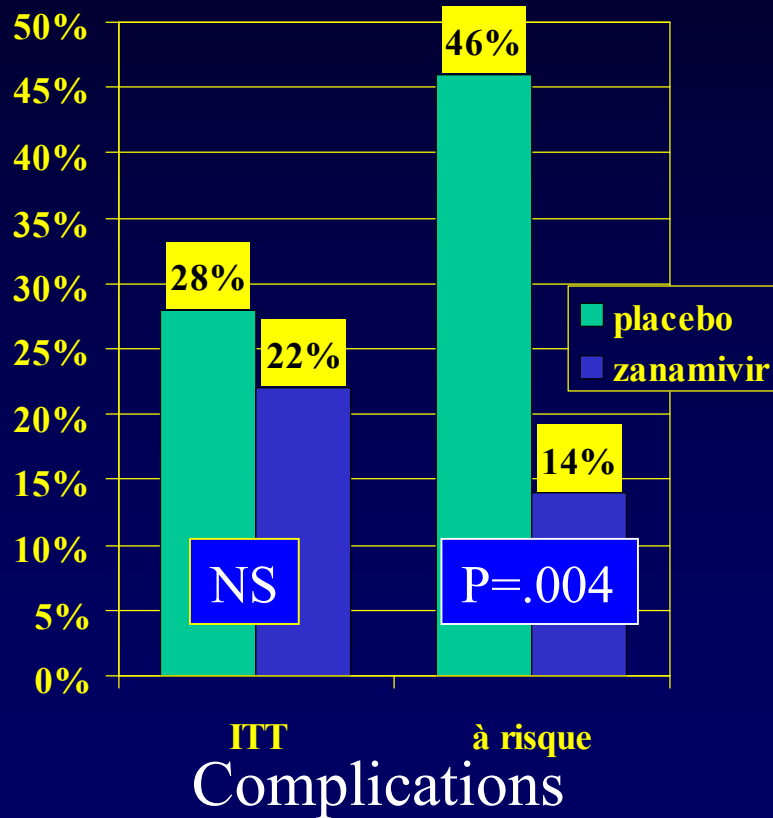
Evolution des patients avec syndrome grippal selon l'existence d'une antibiothérapie initiale

	Traitement Initial		P
	ABT (n = 291)	Pas d'ABT (n = 410)	
Délai d'amélioration des symptômes – jours (Med 95% CI)	7 (7-8)	8 (7-8)	0.31
Site secondaire - %	24	27	0.22
Jours de travail perdus - moyennes ± DS	3.7 (2.7)	3.8 (2.8)	0.97
Délai de retour à une activité de travail normale - jours (Med 95% CI)	7 (6-7)	7 (7-8)	0.16

Les INA et les complications bactériennes de la grippe

Effacité du zanamivir dans le traitement de la grippe

Complications et recours aux antibiotiques en ITT et patients à risque



Effacité de l'oseltamivir dans le traitement de la grippe

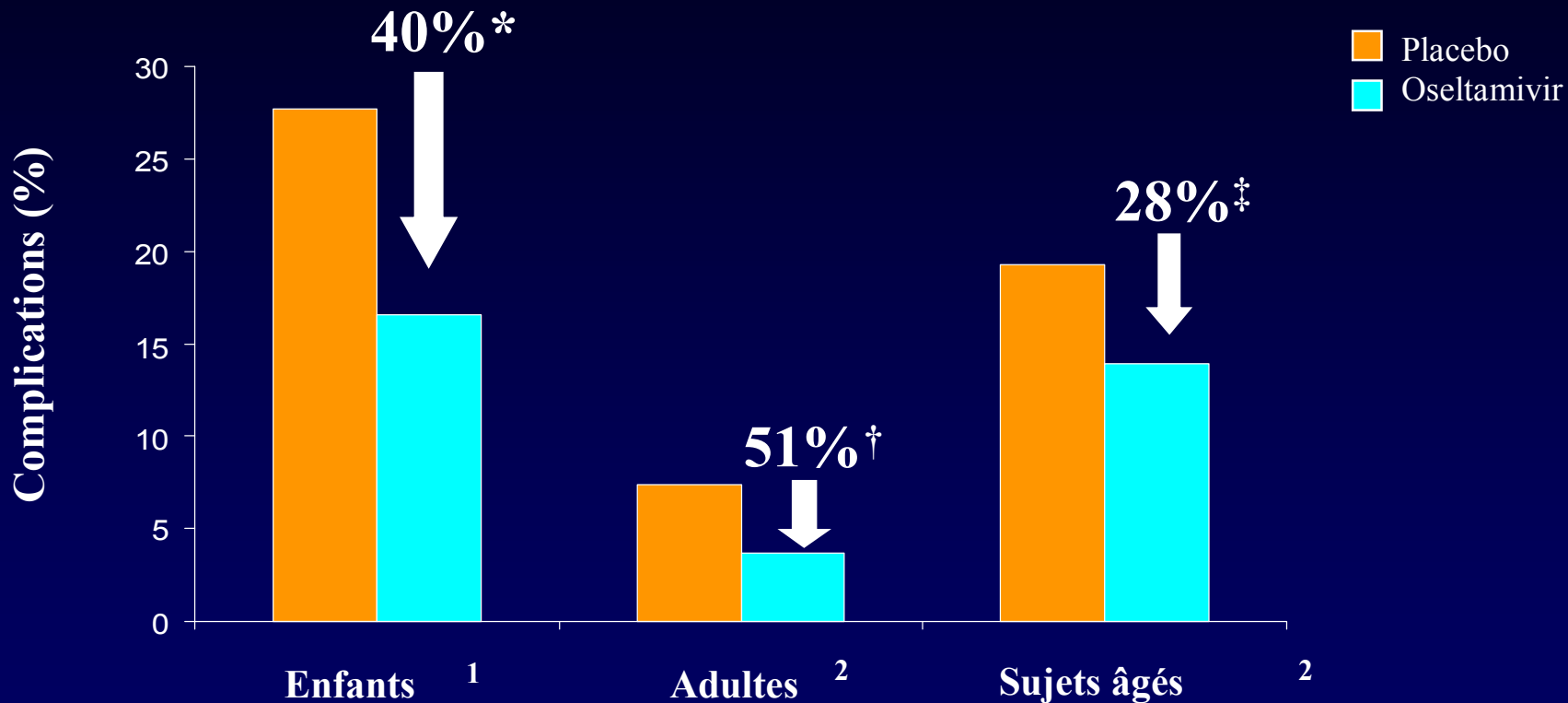
Complications et utilisation des antibiotiques chez les pts influenza

	placebo n=129	oseltamivir, 75 n=124	oseltamivir, 150 n=121
Ausite	1	0	0
usite	11	6	4
nchite	8	5	2
eumonie	1	0	0
outes complications (%)	19 (15)	11 (9)*	6 (5)*
cours aux antibiotiques (%)	14 (11)	8 (6)‡	4 (3)‡

oseltamivir *versus* placebo, p = 0.03

oseltamivir *versus* placebo, p = 0.05

Oseltamivir : Réduction des complications secondaires dans différents groupes d'âge



= 0.005

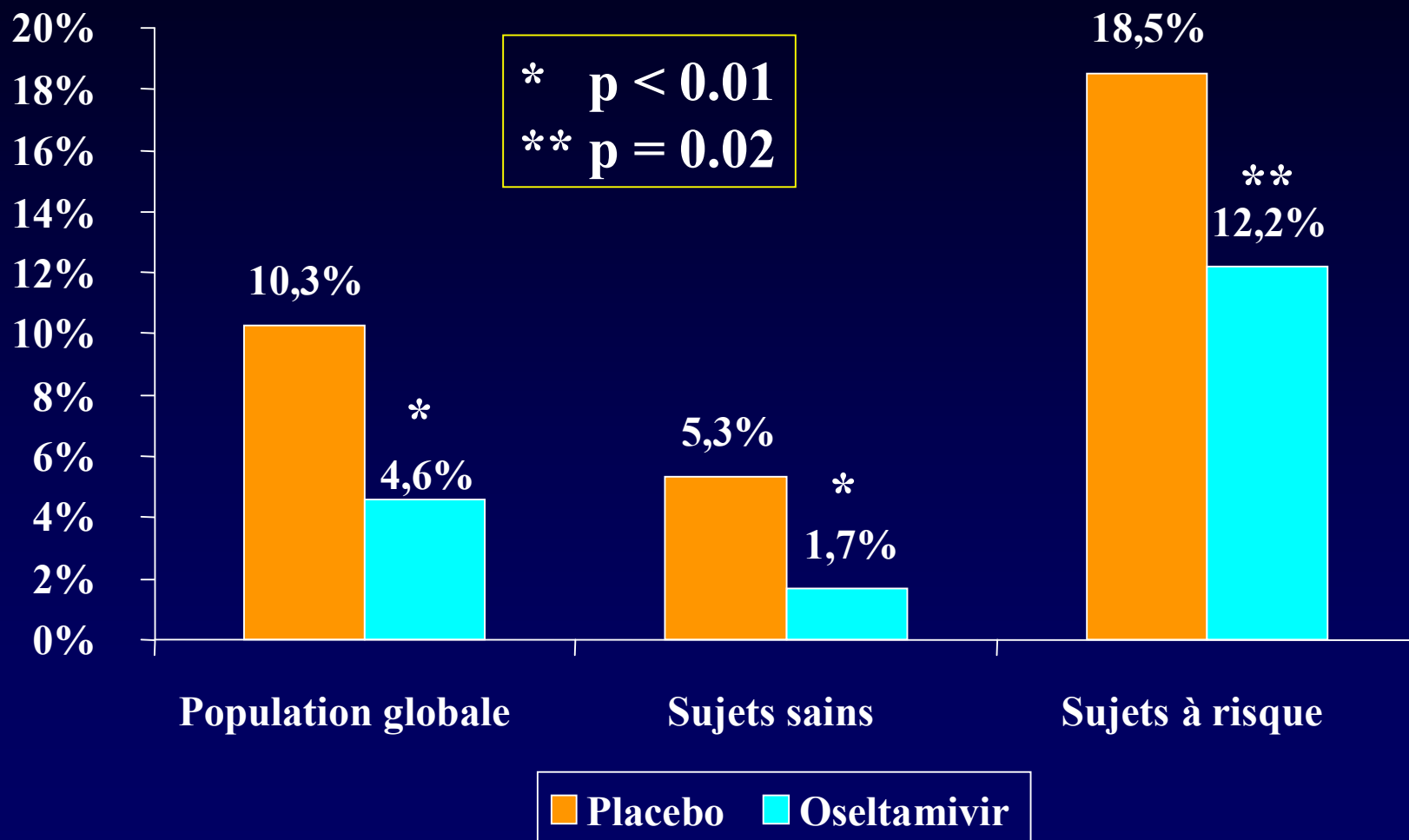
= 0.05

= 0.14

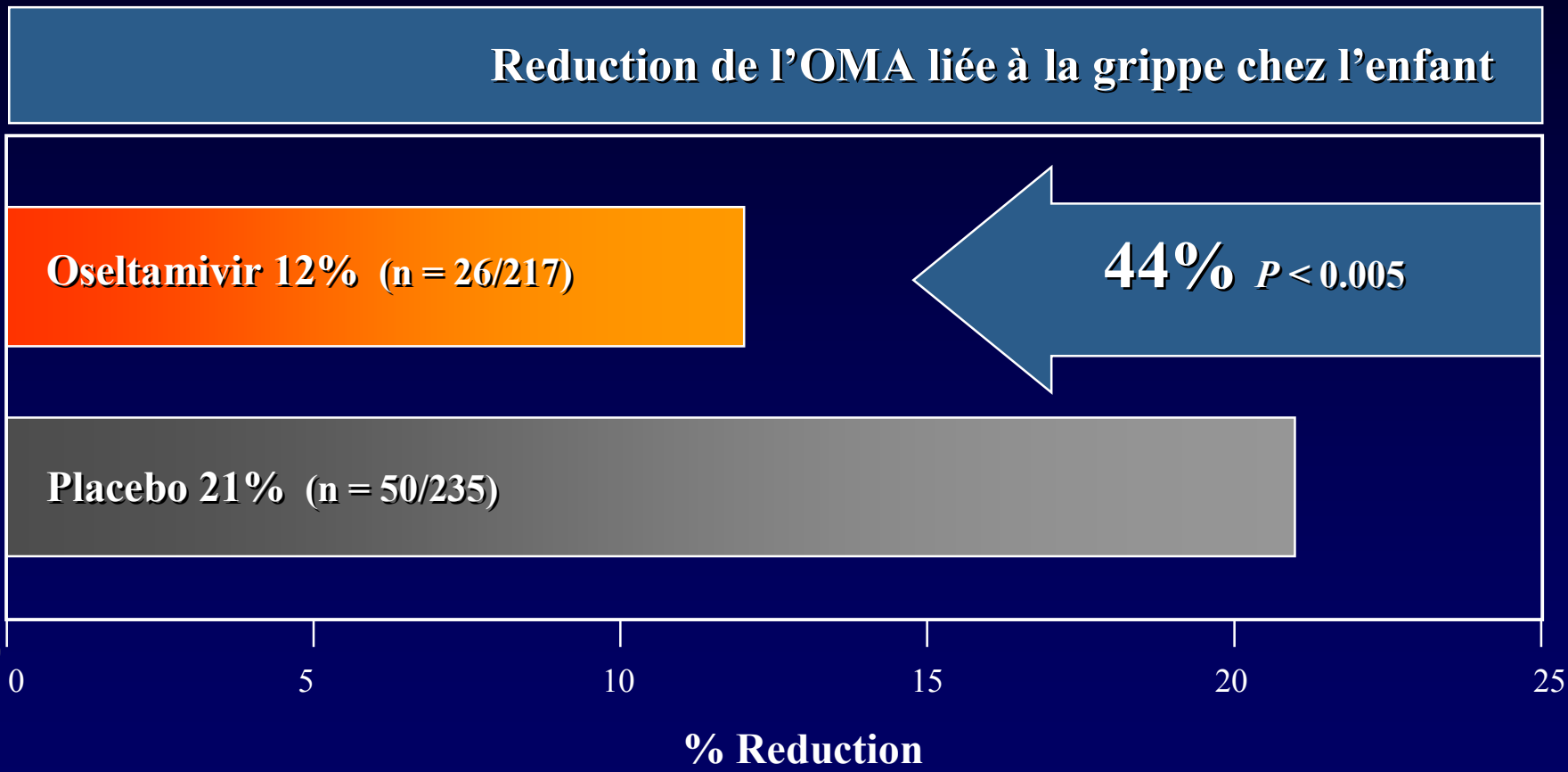
1 : Whitley RJ *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:127-133.

2 : Wood M. *World Organization for Family Doctors.* Durban, South Africa, 2001.²⁷

Oseltamivir : Réduction de toutes les complications des VR induisant le recours aux antibiotiques chez les pts influenza



Oseltamivir : Réduction significative des OMA



Prise en charge médicale à l'issue de la consultation d'inclusion

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
BT voie générale	5.2%	21.7%	15.7%	< 0.000
vitamines, minéraux	3.6%	10.2%	7.7%	0.0082
arrêt de travail ou congé parental	42.4%	42.7%	42.6%	0.937
durée moyenne d'arrêt de travail	3.7	4.2	4.0	0.017

La grippe, maladie virale...

...peut induire des complications bactériennes, au niveau des VRB, surtout chez le sujet âgé

Le recours aux ABT en cas de grippe **n'est qu'une habitude consacrée par l'usage**, y compris chez l'adulte sain, en l'absence de comorbidité

Au niveau individuel :

- Le bénéfice des ABT en prophylaxie n'est pas démontré
- Une perte de chance due à l'abstention de prescription d'ABT n'est pas rapportée

Au niveau collectif, la maîtrise des consommations ABT et de la résistance bactérienne est une priorité

La non prescription d'ABT doit être la règle chez l'adulte et l'enfant, sauf complication bactérienne avérée

L'intérêt des ABT en prophylaxie chez le sujet à risque et/ou âgé reste à démontrer

Les INA ont une place dans la prévention des complications bactériennes, dans le respect des AMM

La vaccination reste la pierre angulaire de la lutte contre la grippe et donc de la surprescription des ABT

AMM Oseltamivir Tamiflu® : Aspects curatifs

- Chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus
- 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.
- Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus Influenza de type A était prédominante.

AMM Oseltamivir Tamiflu® : Prophylaxie

- En prévention post exposition :

- Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 13 ans ou plus
- 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.

- En prophylaxie saisonnière :

- Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 13 ans ou plus
- Dans des situations exceptionnelles
- (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique).

- Tamiflu® n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale.

Oseltamivir Tamiflu® : Avis de la transparence

- **Avis défavorable*** dans l'indication du traitement de la grippe.
- **Avis favorable*** dans l'indication prophylaxie post-contact pour les sujets à risque à partir de 13 ans :
 - sujets de 13 à 65 ans ayant l'une des 9 ALD (cf vaccin contre la grippe).
 - sujets de plus de 65 ans
 - sujets vivant en collectivités (patients institutionnalisés)
 - sujets présentant une contre-indication au vaccin
 - sujets immunodéprimés
 - sujets à risque en situation de protection vaccinale incomplète / souche circulante.

* à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

INA : posologie, modalités d'administration

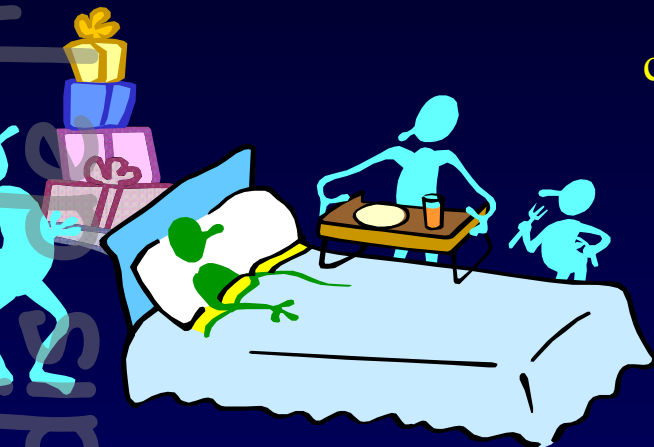
	Enfant > 1 an	Adolescent > 12-13 ans	adultes
anamivi			
Traitement	Pas d'AMM	Inhalation orale (2 x 5 mg) x 2/j pendant 5 jours	Inhalation orale (2 x 5 mg) x 2/j pendant 5 jours
Prophylaxie	Pas d'AMM	Pas d'AMM	Pas d'AMM
seltamivi			
Traitement	Adapter au poids	75 mg x 2/j, pendant 5 j	75 mg x 2/j, pendant 5 j
Prophylaxie post contact	Pas d'AMM	75 mg /j, pendant 7 j	75 mg /j, pendant 7 j
Prophylaxie saisonnière	Pas d'AMM	75 mg /j, jusqu'à 6 semaines	75 mg /j, jusqu'à 6 semaines

Résultats cliniques oseltamivir En prophylaxie post-exposition*

* après un contact étroit avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus

Prophylaxie post-exposition : Résultats

Les Jendis
Euros
sprends



377 foyers
(= 377 cas index)
soit 962 cas contacts

Grippe confirmée
virologiquement
chez les sujets index
163/377
(43 %)

Cas
contacts
retenus
n = 405/962
(ITTIINAB)

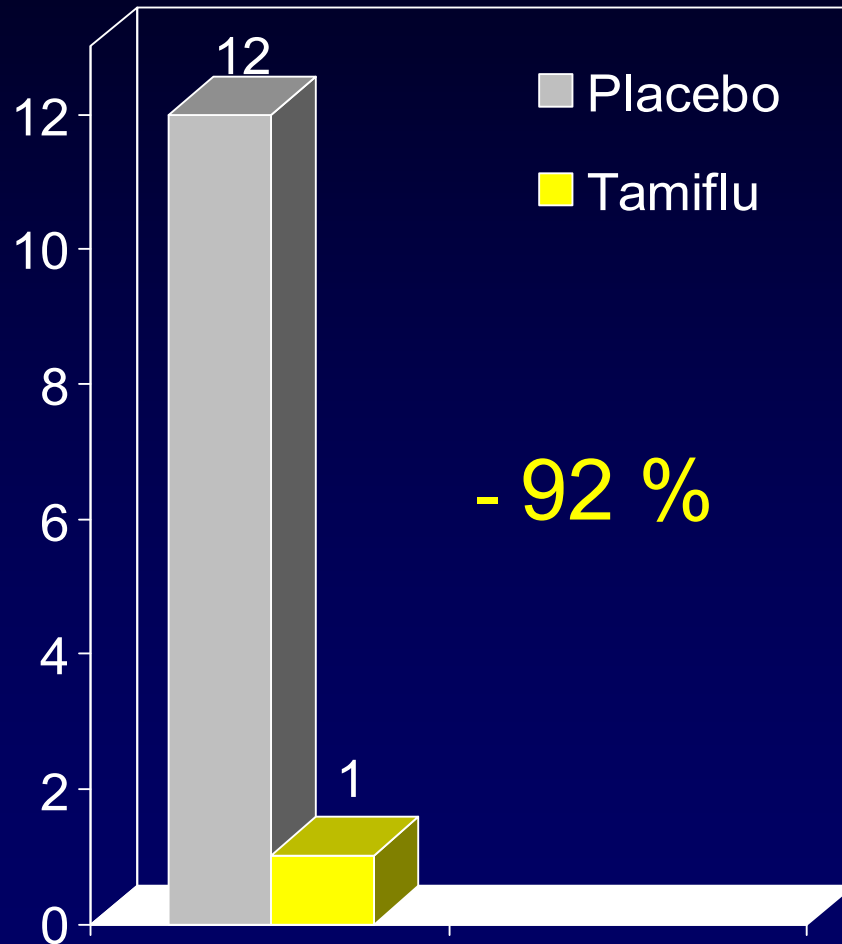
Pas de grippe
symptomatique
n = 379

Grippe
symptomatique
confirmée
virologiquement
n = 26

Oxford et al. ISIRV 1999

Oseltamivir : en prophylaxie post-exposition

e patients
rippés



Diminution statistiquement
significative
($p < 0.0001$)
de l' incidence
de la grippe :

- 92 %



Résultats cliniques oseltamivir

En prophylaxie chez le sujet âgé en institution

Utilisation de Tamiflu[®] en milieu institutionnel en périodes épidémiques

- Epidémie 1999-2000 : A/H3N2/Sydney/05/97
- 10 centres en Ontario, Canada
 - 1/10 : amantadine en prophylaxie, Tamiflu[®] en traitement
 - 9/10 : Tamiflu[®] prophylaxie et traitement
 - (pour 5 centres, échecs de l'amantadine : relai par Tamiflu[®])
- Tamiflu[®] : arrêt des épidémies pour les 8 centres évaluables