



TRAITEMENTS ANTIVIRAUX PRÉEMPTIFS OU PRÉVENTIFS DES VIROSES RESPIRATOIRES

DR. ALEXANDRE GAYMARD

02/06/2022



www.chu-lyon.fr

PRÉVENTION DES VIROSES RESPIRATOIRES

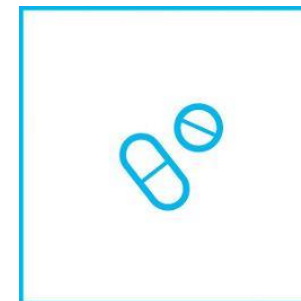
- Prévention infectieuse non ciblée :

- Mesures d'hygiènes
- Précaution contact/goutelette
- Suivi épidémiologique des cas d'infections



- Prévention infectieuse ciblée :

- Traitement antiviraux
- Vaccination

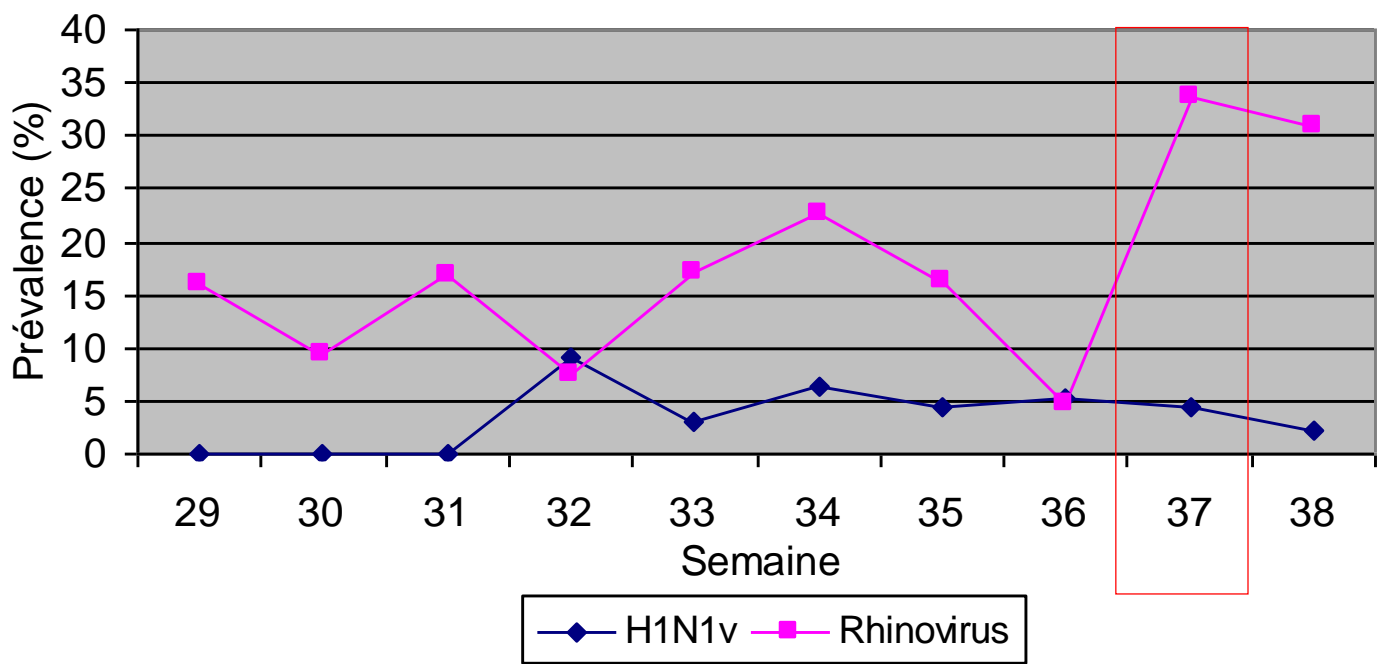
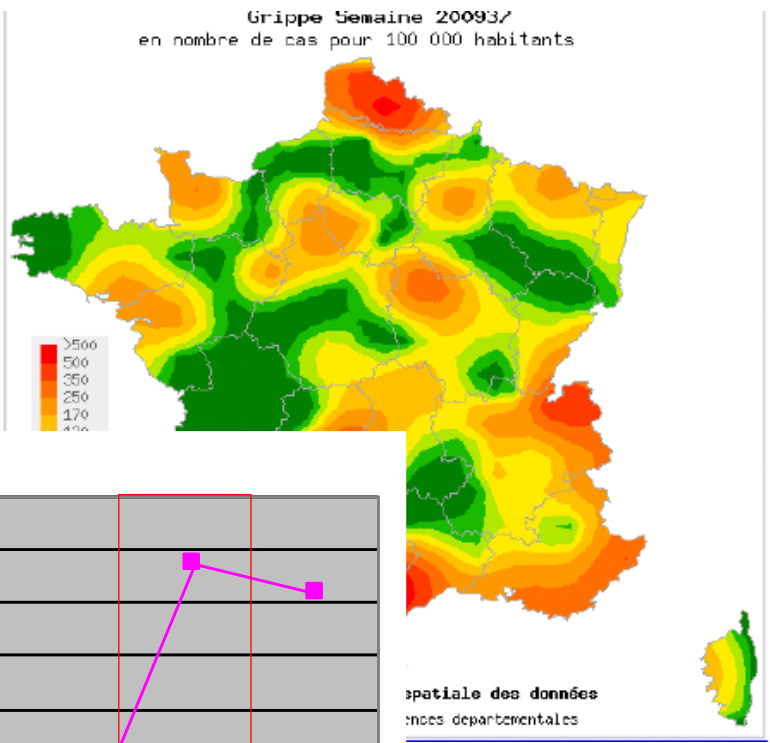


VIROSES RESPIRATOIRES

Syndrome	Virus couramment isolés	
Grippe	Virus influenza	rhinov
Rhinite	Rhinovirus, Coronavirus	VRS, Adéno
Rhino-pharyngite	Adénovirus, virus influenza	
Bronchiolite	VRS, Virus	
Angine	Adenovirus	
Bronchite aiguë	Rhinovirus	
Laryngo-trachéite	Parainfluenza	
Pneumonie	Virus influenza	

| Carte 1 | Carte d'interpolation spatiale des données basée sur les incidences départementales France, semaine 37 année 2009, réseau Sentinelles

Geographic distribution of weekly incidence rates of visits for influenza-like illness (per 100 000), France week 37 year 2009, Sentinelles network



Carte d'interpolation spatiale des données basée sur les incidences départementales

La prévalence des virus respiratoires est souvent élevée

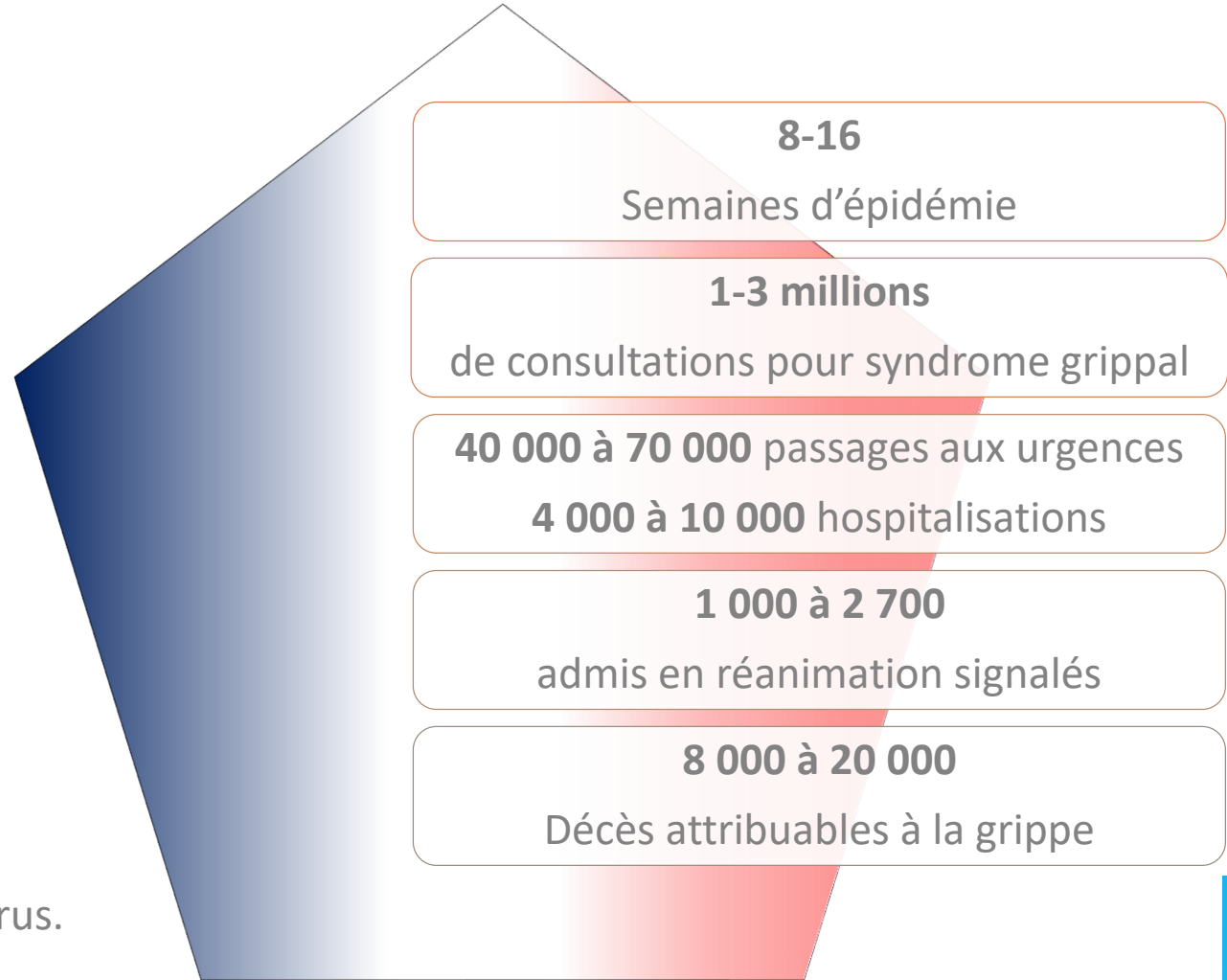
LA GRIPPE

EPIDEMIO GENERAL SUR GRIPPE



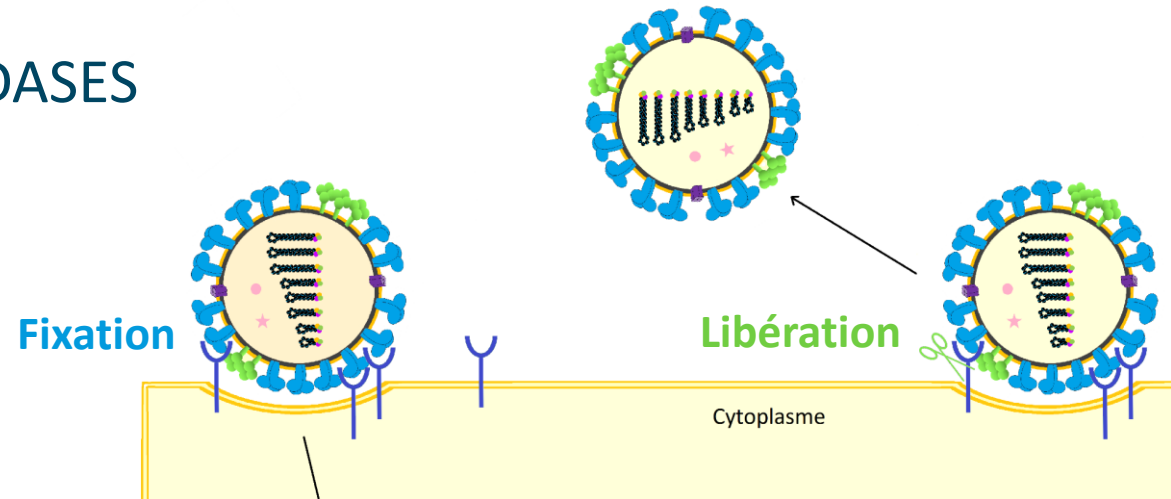
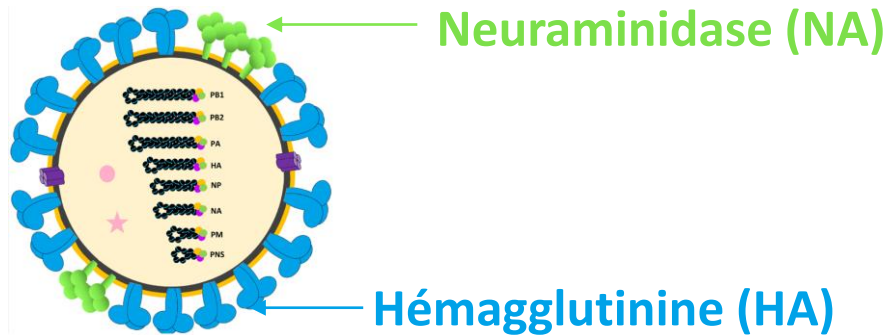
3 à 5 millions de cas graves dans le monde
290.000 à 650,000 décès imputables

Taux d'attaque entre 4 et 8 % en fonction du/des virus.
Jusqu'à 20% chez les enfants



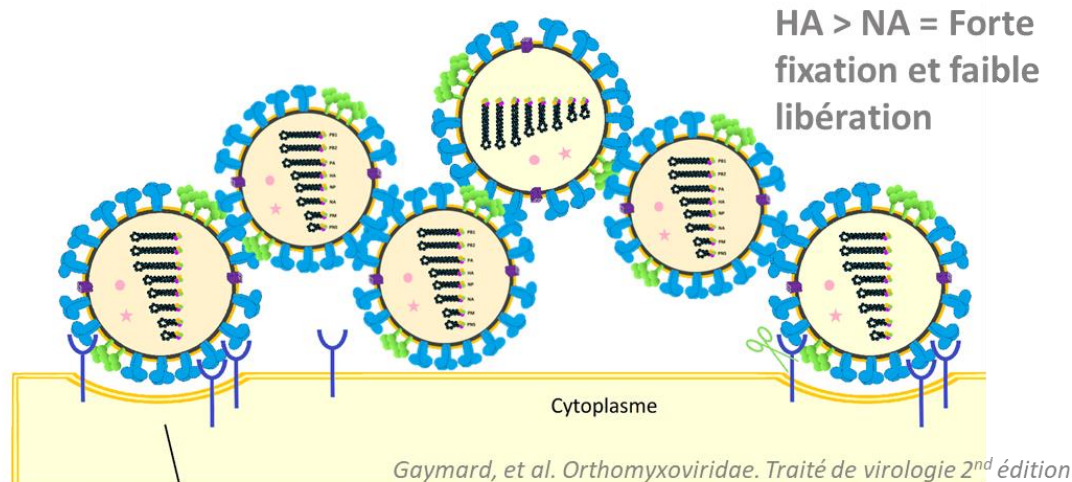
LES ANTIVIRAUX CONTRE LA GRIPPE

LES INHIBITEURS DE NEURAMINIDASES

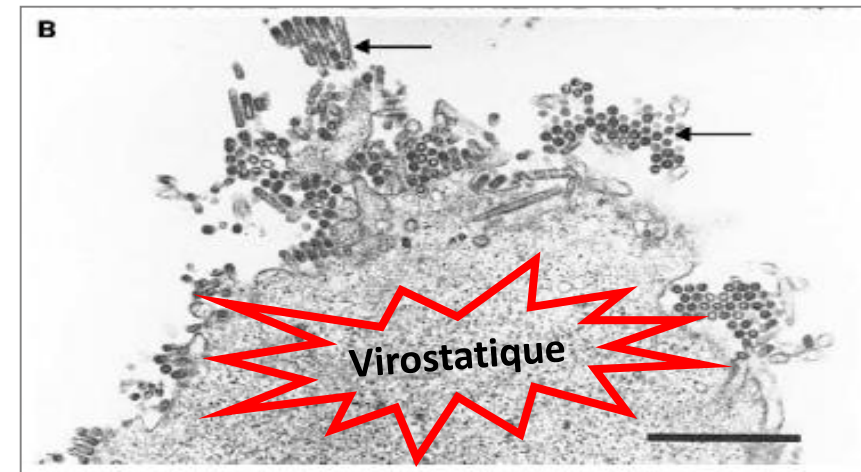


Gaymard, Pichon, Bouscambert, Lina. Orthomyxoviridae. Traité de virologie 2nd édition

- Inhibiteur de la NA sont des **inhibiteurs compétitifs** empêchant l'activité enzymatique



Gaymard, et al. Orthomyxoviridae. Traité de virologie 2nd édition



Gubareva et al. Lancet 2000

EFFICACITÉ DES INA

CURATIFS

- Meta-analyse Cochrane :

- Diminution des symptômes de 17h chez adultes, 29h chez enfants
- Aucune réduction des complications graves
- Aucune différence sur les hospitalisations

Jefferson T, et al. BMJ. 2014 Apr 9;348:g2545
Heneghan CJ, et al. BMJ. 2014 Apr 9;348:g2547.

- Meta-analyse MUGAS (9 essais cliniques randomisés):

- Diminution des symptômes de 18h syndrome grippaux mais 25h si grippe confirmée
- Moins de complications respiratoires nécessitant des ATB (4.9% si oseltamivir vs 8.7% si placebo, $p=0.0001$)
- Moins d'hospitalisations (0.6% si oseltamivir vs 1.7% si placebo, $p=0.013$)

EFFICACITÉ DES INA

CURATIFS

A(H1N1)pdm09

- Consortium PRIDE : données de 38 pays concernant 170 850 patients
 - 1^{ère} étude inclus 29 234 patients (adultes et enfants) hospitalisés
 - Réduction de la mortalité : OR=0,81 [IC95% 0,7-0,93]
 - Majoration si adm < 48h OR=0,48 [IC95% 0,41-0,56]
- 2^{ème} étude inclus 20 634 patients (adultes et enfants) hospitalisés
 - réduction de la survenue d'une pneumonie : OR=0,83 [IC95% 0,64-1,06]
 - Majoration si adm < 48h OR=0,43 [IC95% 0,37-0,51]
- 3^{ème} étude inclus 3 376 patients (adultes et enfants) suivis en ambulatoire
 - réduction du risque d'hospitalisation : OR=0,24 [IC95% 0,2-0,3]

Wolkewitz M, et al. PLoS One. 2016 Sep 1;11(9):e0160430.

Muthuri SG, et al. Influenza Other Respir Viruses. 2016 May;10(3):192-204

Venkatesan S, et al. Clin Infect Dis. 2017 May 15;64(10):1328-1334.

EFFICACITÉ DES INA

9

A(H1N1)pdm09

CURATIFS

- Meta-analyse : 30 études observationnelles chez 11 013 personnes hospitalisées
 - Après ajustement sur les facteurs de confusion et de biais
 - Pas d'association à une réduction de la mortalité

Heneghan CJ, et al. Health Technol Assess. 2016 May;20(42):1-242

- Etudes contradictoires car nombreux biais méthodologiques :
 - Manque de puissance
 - Peu de détails des facteurs confondants
 - Biais de sélection

=> Efficacité probable sur la réduction de la mortalité si adm < 48h

Boikos C. et al. J. Antimicrob Chemother 2017 ;72 :1556-73

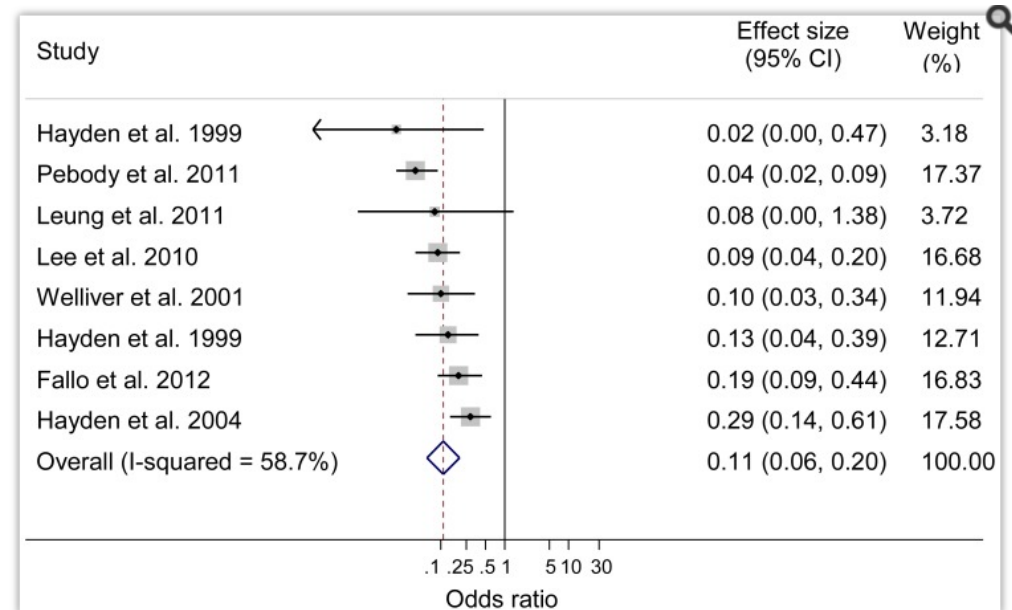
EFFICACITÉ DES INA

PRÉVENTIFS

- Meta-analyse Cochrane :
 - Diminution des cas de grippe confirmée de 3,05%
 - diminution des cas de grippe confirmée au sein des foyers de 13,6%

Jefferson T, et al. BMJ. 2014 Apr 9;348:g2545

- Traitement prophylactique par INA en pré- ou post-exposition
 - Diminution de 89% des cas de grippe confirmée
 - Diminution de 77% cas de grippe confirmée au sein des foyers



Okoli GN et al. PLoS One. 2014 ;9(12):e113633

EFFICACITÉ DES INA

PRÉVENTIFS

- Prophylaxie post-exposition en environnement semi-clos montre une réduction du R0 de 1,91 à 0,11

Lee VJ, et al. N Engl J Med 2010; 362: 2166-2174

- Prophylaxie post-exposition familiale au Japon montre une réduction du taux d'attaque secondaire de 26,1% à 0,6%

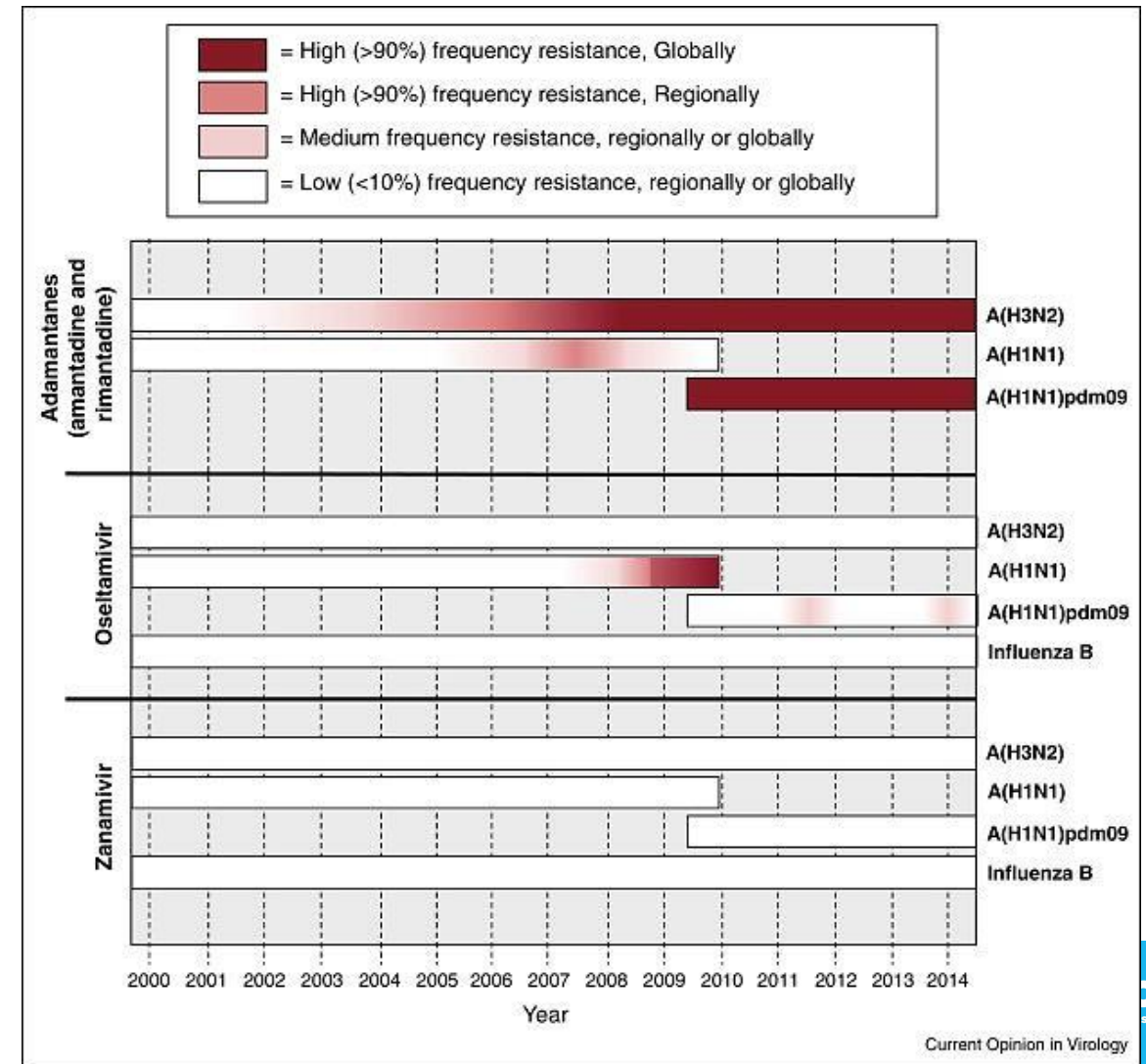
Komiya N, et al. J Infect. 2010; 61:284–288.

- Modélisation : une unité de 30 lits dont 15 chambres doubles avec une équipe de 30 soignants,
 - Traitement en post-exposition pouvait réduire le taux d'attaque 0,19 à 0,13
 - Traitement en prophylaxie pouvait réduire le taux d'attaque de 0,19 à 0,05

van den Dool C, et al. Emerg Infect Dis. 2009 Oct;15(10):1547-55.

RISQUE DE RÉSISTANCE

- Etude observationnelle prospective dans 7 pays
 - Résistance naturel <1% sauf hiver 2008-2009
 - Résistance chez 3,6% des patients traités et infectés par A/H1N1
 - 11,8% chez les enfants (1-5 ans)
 - Risque augmenté chez ID



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière.

16 mars 2018

Dans son dernier avis relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière publié en mars 2018, le HCSP recommande l'utilisation de l'oseltamivir dans les situations suivantes, quel que soit le statut vaccinal du patient¹ :

« **En curatif** aux personnes symptomatiques suivantes, quel que soit l'âge (compte tenu de l'extension d'AMM de l'oseltamivir aux enfants de moins de 1 an) :

- personnes jugées à risque de complications ciblées par la vaccination, y compris les femmes enceintes ;
- personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état clinique s'aggrave, même au-delà des 48h après le début des symptômes ;
- personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe.

En traitement préemptif, c'est-à-dire à dose curative pendant 5 jours (annexe 5), chez les personnes encore asymptomatiques mais jugées à risque très élevé de complications grippales, quel que soit l'âge, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe.

En traitement prophylactique en post-exposition :

- uniquement chez les personnes jugées à risque de complications, âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ;
- en collectivités de personnes à risque, tout particulièrement les collectivités de personnes âgées.

Le traitement doit être initié le plus précocement possible sans attendre la confirmation virologique du cas ou du contact étroit. »

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020



La Commission spécialisée l'usage des nouveaux médicaments en circulation

La Commission spécialisée

l'usage des collectivités uniquement dans le cadre d'un traitement préventif en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle.

EML Model List of Essential Medicines export

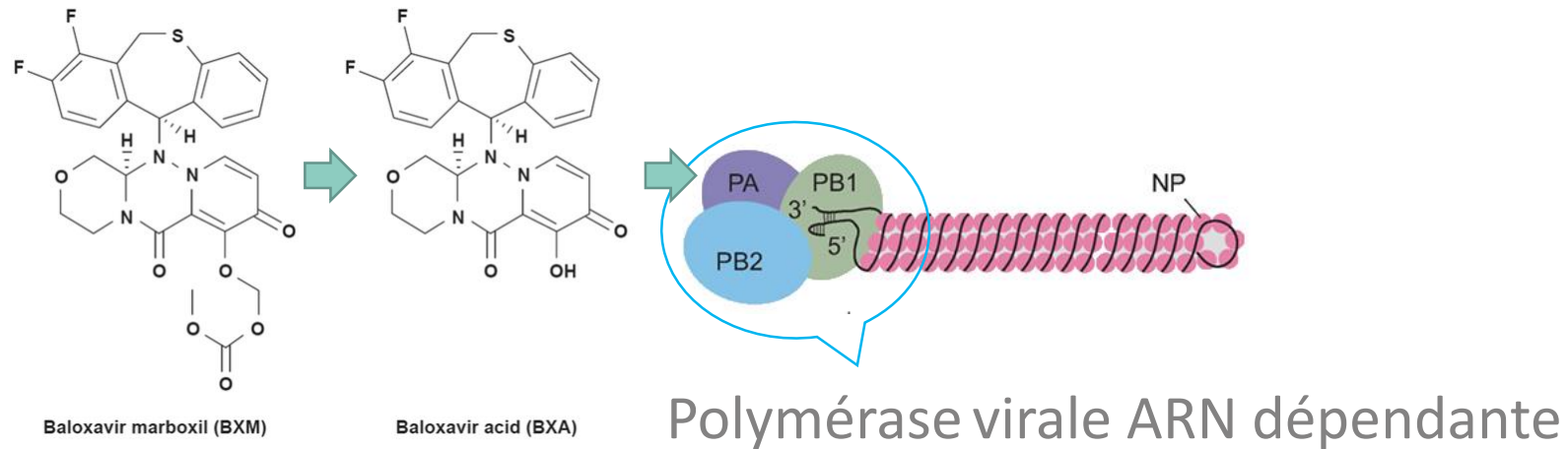
Found 1 recommendation for 1 medicine and 0 therapeutic equivalents clear

6. Anti-infective medicines × Influenza due to identified seasonal influenza virus ×

Oseltamivir General information	
Section	Indications
Other antivirals	Influenza due to identified seasonal influenza virus
Oral > Solid: 30 mg capsule (as phosphate); 45 mg capsule (as phosphate); 75 mg capsule (as phosphate)	

<https://list.essentialmeds.org/?section=332&indication=462&year=&age=&sex=>

ALTERNATIVE BALOXAVIR

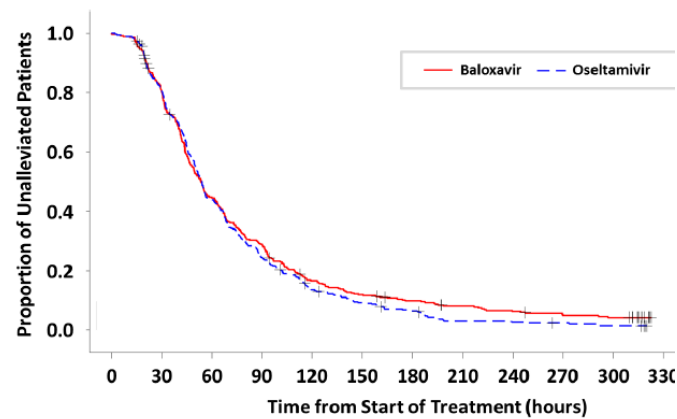
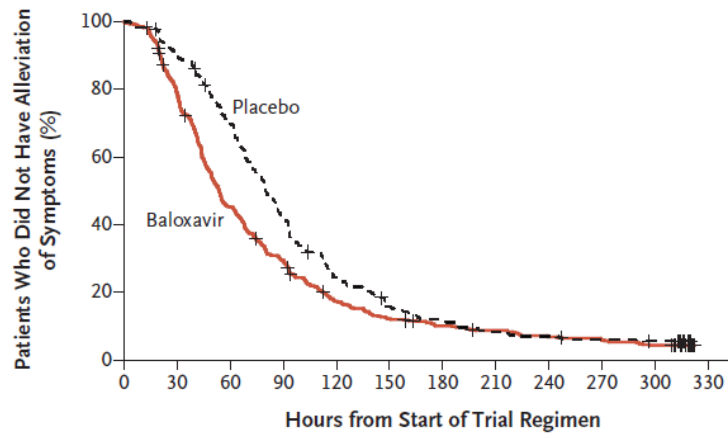


- Inhibe l'activité endonucléase de PA : bloque l'initiation de la synthèse d'ARNm
- **Unidose** - voie orale Omoto et al., Sci Rep 2018
- Japon (Xofluza TM) ($\geq 10\text{kg}$), Hong Kong et USA (>12 ans)
- Autorisation en Europe en 2021 mais **pas d'AMM en France**

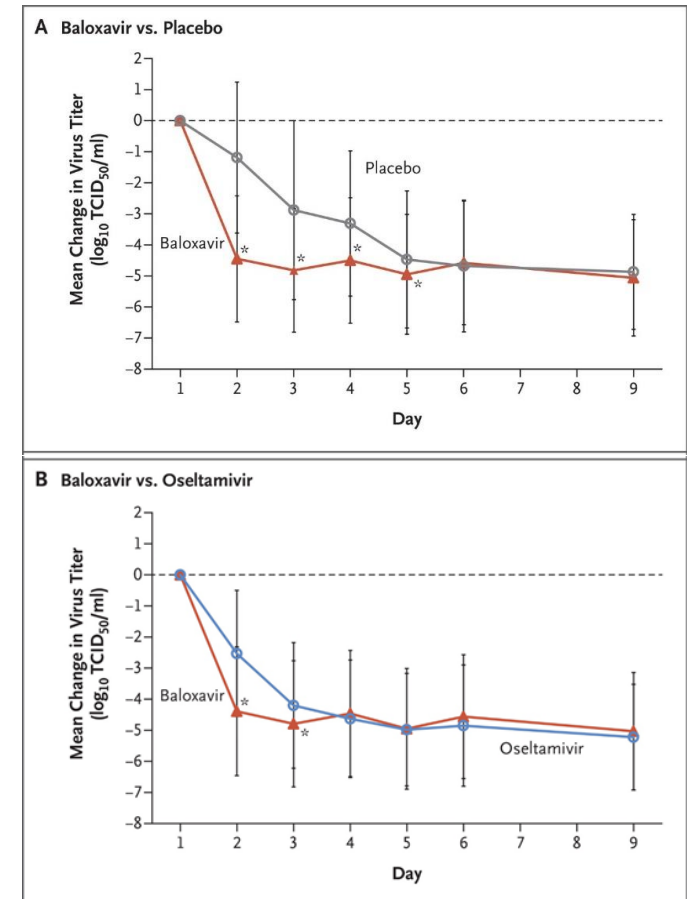
BALOXAVIR-marboxil (BX-M) : EFFICACITE

- Essai phase II / III (12-64 ans - grippe non compliquée)
 - Japon - A(H1N1)pdm09 (2015 - 2016)
 - Japon/USA – A(H3N2) (2016 – 2017)
 - Durée SC \leq 24 h (BX-M vs Placebo)

- Titre viral à 24h \leq 4,5 log (BX-M)



Hayden et al., NEJM 2018



BALOXAVIR-marboxil (BX-M) : RESISTANCE

- Essai phase II / III (12-64 ans - grippe non compliquée)
 - Japon - A(H1N1)pdm09 (2015 - 2016)
 - Japon/USA – A(H3N2) (2016 – 2017)

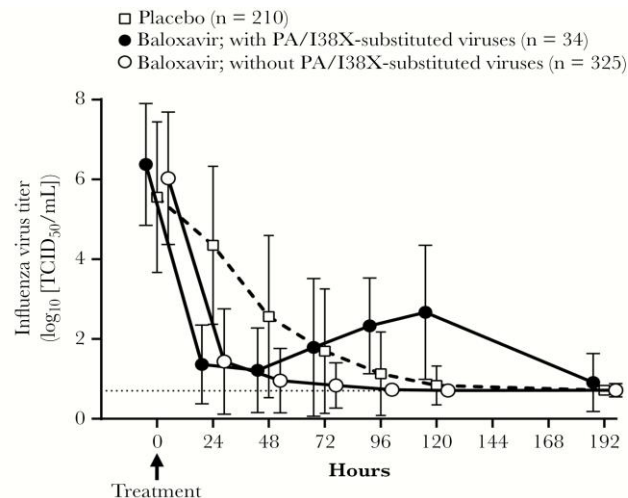
- Essai chez l'enfant (1-11 ans)
 - Grippe non compliquée
 - Japon - A(H3N2) (2016 – 2017)

2,2% (4/182) PA-I38T/F - A(H1N1)

23,4% (18/77) PA-I38T/M - A(H3N2)

9,6% (36/370) PA-I38T/M - A(H3N2)

Omoto et al., Sci Rep 2018
Hayden et al., NEJM 2018



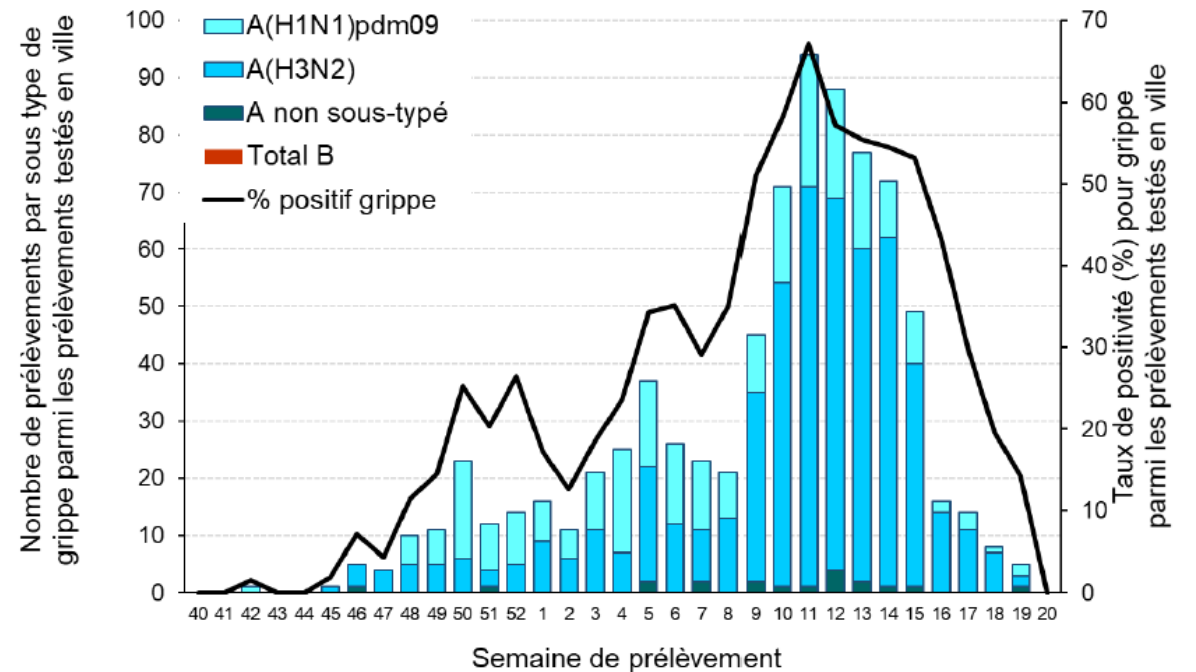
- Ré-ascension de virus mutés (PA-I38X)
 - 192h (PA-I38X) vs 96h (placebo) vs 48h (WT)
- Durée prolongée des symptômes
 - 80h (placebo) vs 63h (PA-I38X) vs 51h (WT)
- A J3 post ttt : dose BX-A sous-optimale # EC50 variant I38T
 - Sélection variants PA-I38X (48 -96h)
 - **Persistance des variants => Fitness conservé**

Hirotsu et al., CID 2019
Uehara et al., JID 2019

VACCINATION GRIPPE

- Vaccin tétravalent
 - A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09-like virus;
 - A/Hong Kong/45/2019 (H3N2)-like virus;
 - B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus; and
 - B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus

Figure 12 : Distribution des types et sous-types de virus grippaux en France métropolitaine de S40 à S15 pour les saisons 2017-18 à 2020-2021 et de S40 à S20 pour 2021-2022* (source : réseau Sentinelles, CNR)



LES MESURES D'HYGIÈNE ET DE DISTANCIATION

Figure 10 : Taux de positivité hebdomadaire des prélèvements testés pour la grippe en milieu ambulatoire en France métropolitaine, de S40 à S15 pour les saisons 2017-18 à 2020-2021 et de S40 à S20 pour 2021-2022* (source : réseau Sentinelles, CNR)

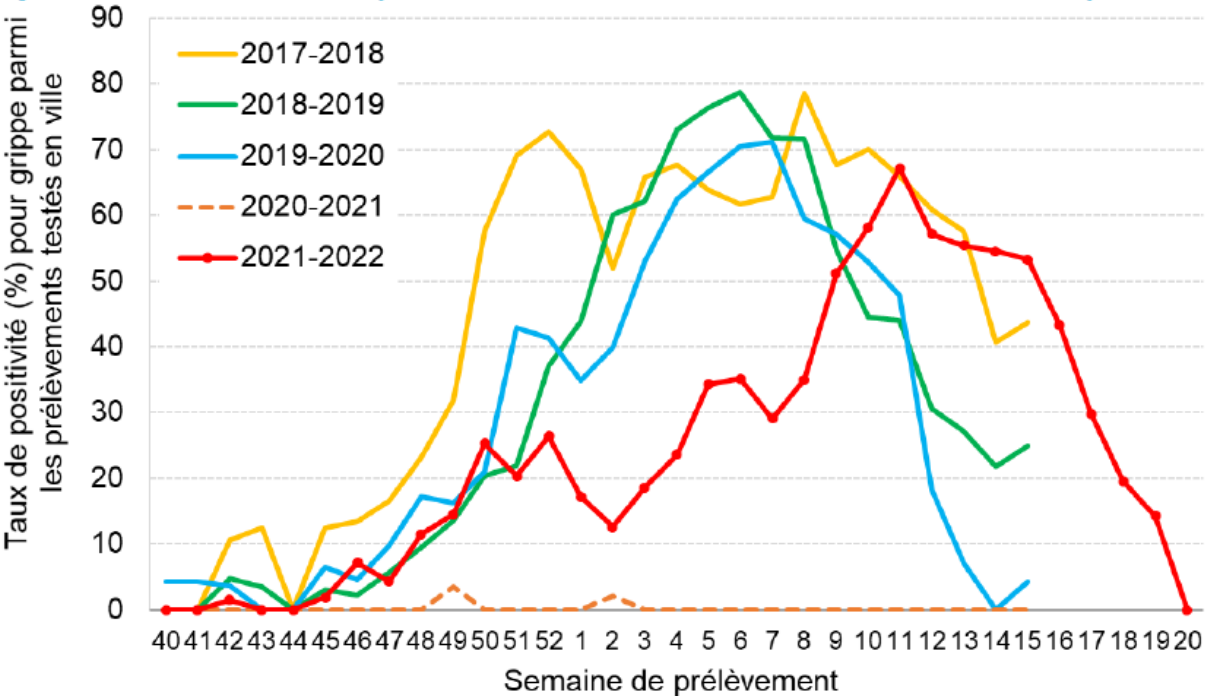
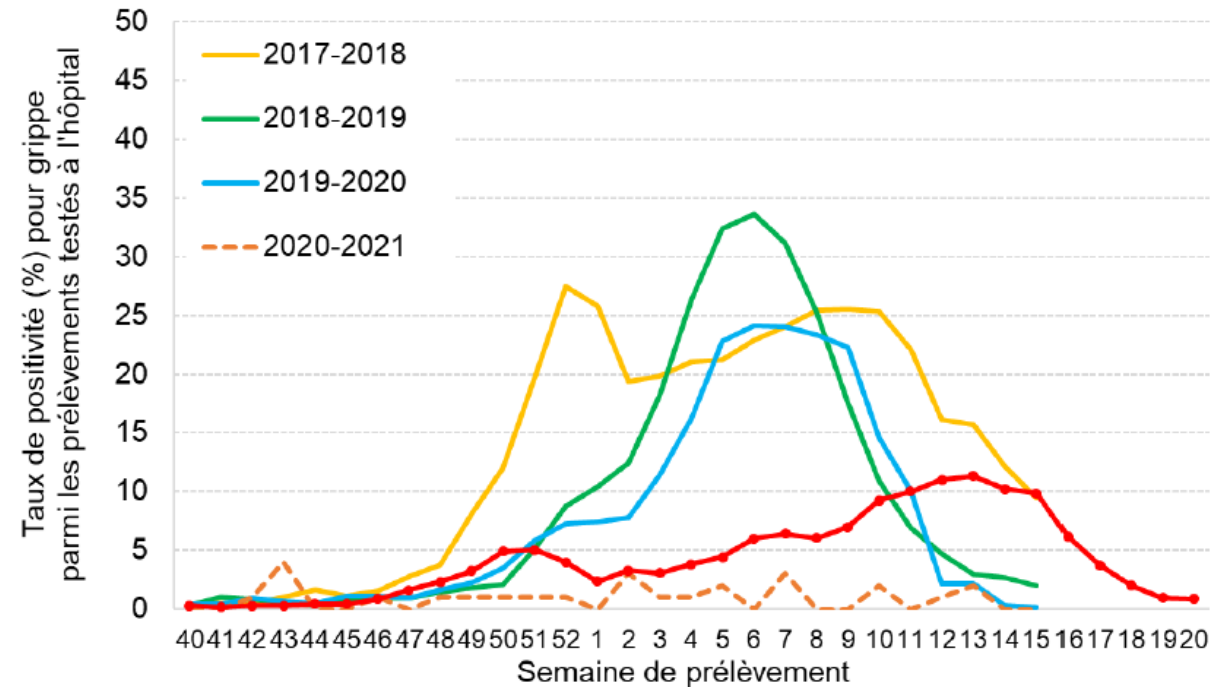


Figure 11 : Taux de positivité hebdomadaire des prélèvements testés pour la grippe en milieu hospitalier en France métropolitaine, de S40 à S15 pour les saisons 2017-18 à 2020-2021 et de S40 à S20 pour 2021-2022* (source : RENAL, CNR)



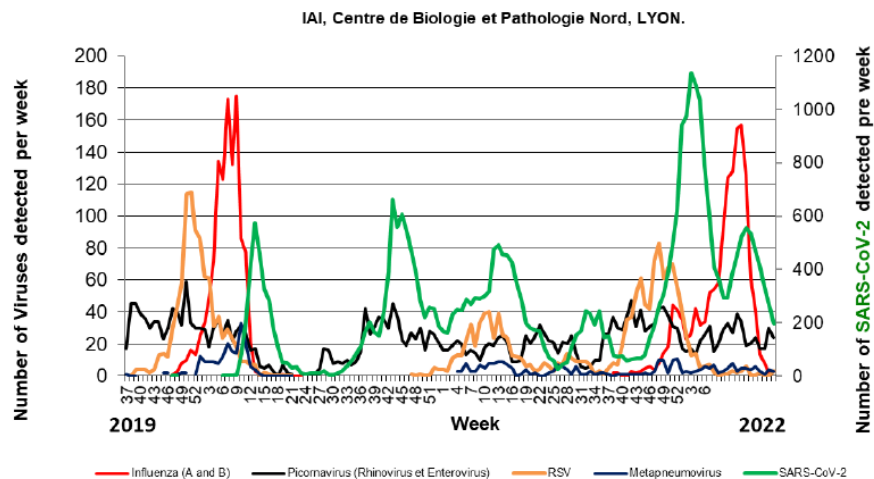
LA PRÉVENTION AU SEIN DES HCL



Saison 21-22- Numéro 38

Données virologiques générales

Figure 1 : Nombre total de nombre de virus respiratoires identifiés par semaine (attention le nombre de PCR réalisé varie selon le virus). Le nombre de SARS-Cov-2 détecté est indiqué par l'axe de droite.



- Bulletin hebdomadaire pour le suivi épidémiologique

La vaccination grippale à l'hôpital

Pourquoi la vaccination grippale concerne le personnel ?



A l'issue de cette activité vous aurez compris les enjeux d'une campagne de vaccination grippale à l'hôpital



La durée de cette activité est estimée à 20 minutes

Assurez-vous de disposer de ce temps pour bien suivre ce module sans être dérangé. Si ce n'est pas le cas, envisagez de reporter votre formation.

- Module de e-learning

HCL PRECAUTIONS COMPLEMENTAIRES : GOUTTELETTES

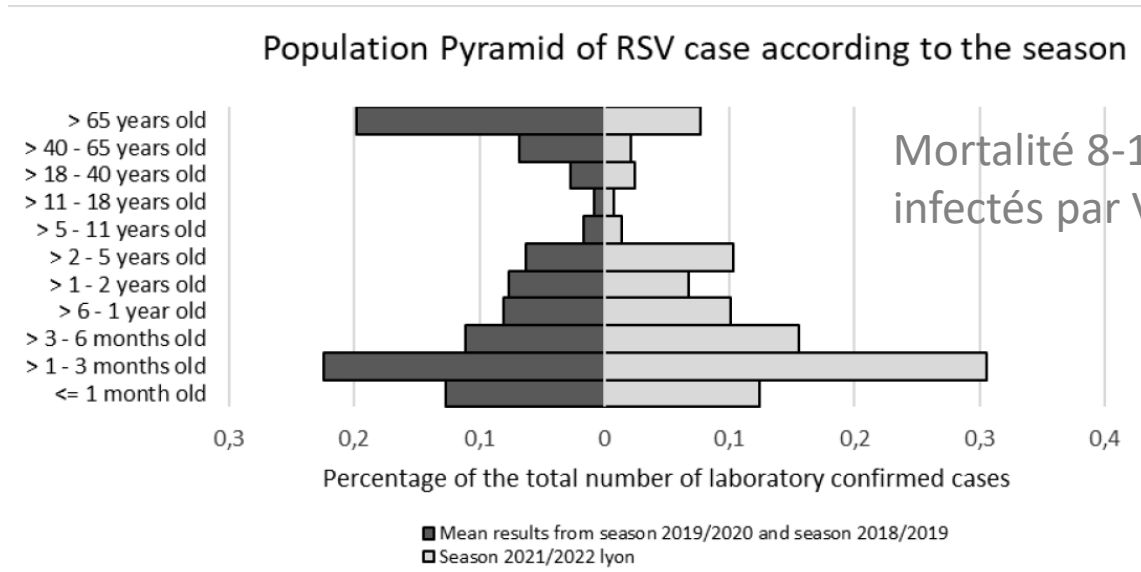
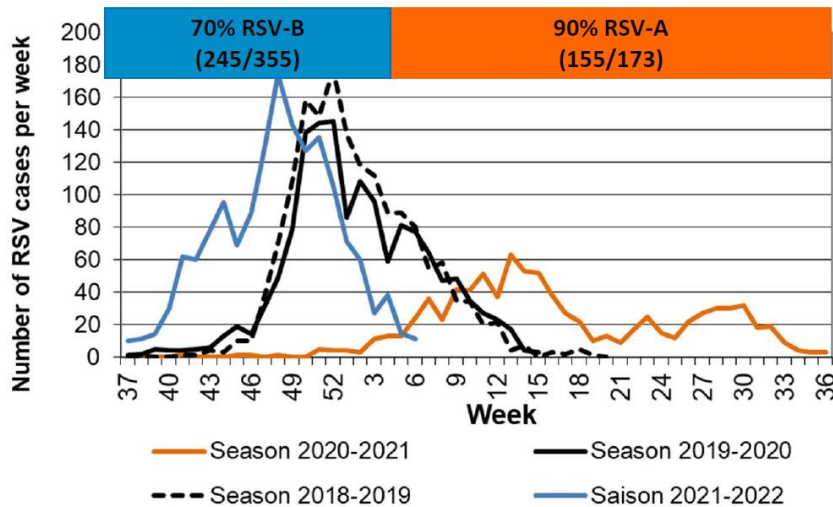
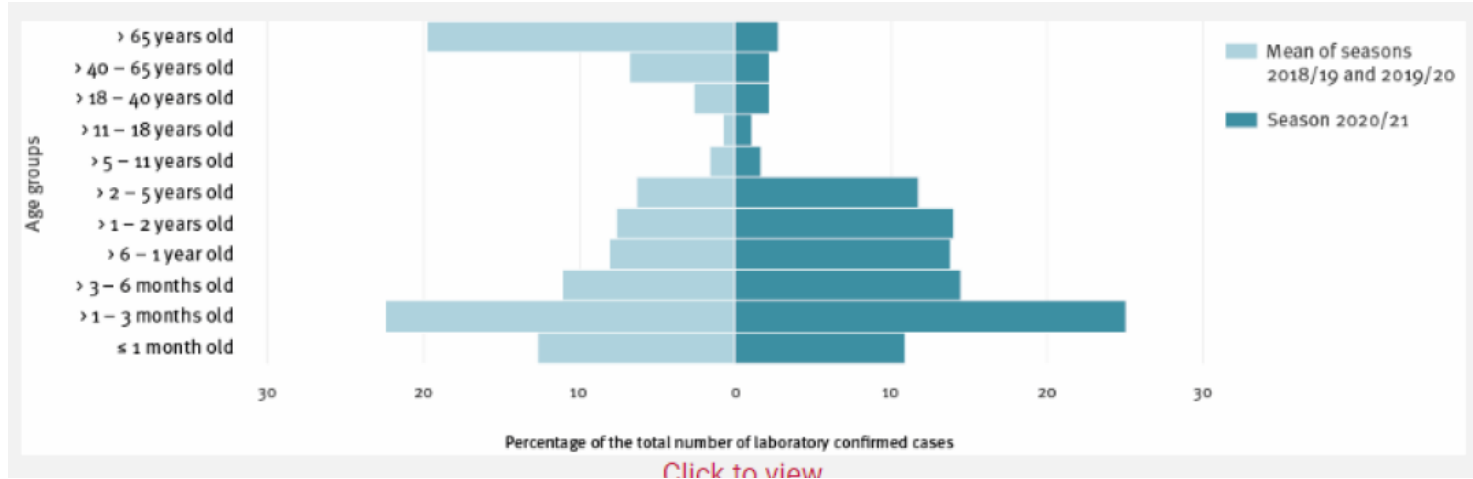
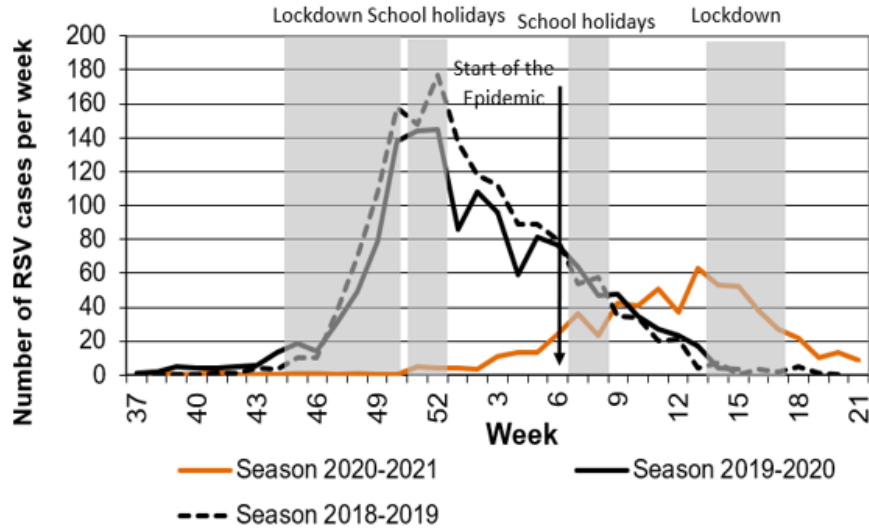
Famille / Visiteurs	
Mettre un masque chirurgical avant l'entrée dans la chambre Merci de vous adresser à l'équipe soignante	
Soignants / Professionnels	
Respect des PRÉCAUTIONS STANDARD	Patient
DÈS L'ENTRÉE DANS LA CHAMBRE :	Avant de sortir de la chambre : Port du masque chirurgical
Masque chirurgical	Pour tous
Et pour certains gestes/situations :	Désinfection par friction des mains obligatoire
Lunettes de protection Appareil de Protection Respiratoire FFP2	<ul style="list-style-type: none"> ■ Après mise en place du masque avant de rentrer dans la chambre ■ A la sortie de la chambre après le retrait du masque

PSP – SHEIP / H- Précautions Complémentaires version n° de 2019

- Protocoles synthétiques

LE VRS

EPIDEMIOLOGIE DU VRS



Mortalité 8-10% des >65ans infectés par VRS

LES TRAITEMENTS

Tableau 1.
Antiviraux.

Antiviral	Cible	Développement actuel	Phase clinique atteinte ^a	Compagnie	Références
AK-0529 = Ziresovir	Inhibiteur de fusion	En cours	Phase 2b	Ark Biosciences Inc., Roche Pharma	^b
AZD-9639	Inhibiteur de fusion	Arrêté	Phase 1	AstraZeneca Plc	
BTA-9881	Inhibiteur de fusion	Arrêté	Phase 1	Biota Scientific Management Pty Ltd	[118]
BTA- C585 = Enzaplatovir	Inhibiteur de fusion	Arrêté	Phase 2a	Aviragen Therapeutics Inc.	
JNJ-8678 = JNJ- 53718678	Inhibiteur de fusion	En cours	Phase 2b	Johnson & Johnson	[119, 120]
MDT-637 (VP 14637)	Inhibiteur de fusion	Arrêté	Phase 2a	MicroDose Therapeutx, Inc.	[121]
GS-5806 = Presatovir	Inhibiteur de fusion	En cours	Phase 2b	Gilead Sciences Inc	[113, 116, 117]
RV-521 = Sisunatovir	Inhibiteur de fusion	En cours	Phase 2a	ReViral Ltd	[115]
ALN-RSV01	RNA i contre N spray	Arrêté	Phase 2b	Alnylam Pharmaceuticals Inc.	[122, 123]
ALS-8176 Lumicitabine	RSV polymerase	Arrêté	Phase 2b	Alios Biopharma Johnson & Johnson	[124] [125]
RSV-604 (A-60444)	N	Arrêté	Phase 2	Novartis	[126]
EDP-938	N	En cours	Phase 2a	Enanta Pharmaceuticals	[124]

^a Clôturée, interrompue ou en cours 2^e trimestre 2020.

^b Toovey SWJ, 1st International Meeting on Singapore 2015. Respiratory Pathogens.

LA VACCINATION

Vaccins vivants atténués

Pédiatrie

- SeV/RSV ¹
SIPL St Jude Hospital
- RSV ΔG ¹
Intravacc
- RSV ¹
Meissa Vaccines
- RSV 6120/ΔNS2/1030s ¹
- RSV 276 ¹
- RSV ΔNS2 Δ1313 I1314L ¹
Sanofi/LID/NIAID/NIH

Vecteur viraux

- Adeno F ChAd-155 ²
GlaxoSmithKline
- rBCG-N-hRSV, ¹
Pontificia Universidad Catolica de Chile
- Ad26.RSV.preF ²
Janssen pharmaceuticals
- MVA-BN-RSV ²
Bavarian Nordic

Vaccins sous-unitaires et particuliers

- RSV F ²
Pfizer
- DS-Cav1 RSV (F) ¹
NIAID/NIH/VRC
- RSV F ²
GlaxoSmithKline
- ResVax ³ F-Pré-Fusion
Nanovax
- RSV A (SH) ¹
Cornell University, Inc

Pas d'effet chez > 60 ans
↓ hospit chez enfants

CYPRESS Study

- 80% d'EV contre les infection basse
- 70% contre les infection symptomatique

Phase 3 EVERGREEN study en cours

Madhi SA. et al. N Engl J Med 2020;383:426–39.

SARS-COV-2

EPIC-HR

(Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients)

Hammond J et coll. N Engl J Med 2022; 386:1397-1408.

Q?

Chez les adultes atteints de la COVID-19 symptomatiques légère à modérée, non hospitalisés, non vaccinés et à risque de complications, est-ce que le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) diminue le risque d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou la mortalité toute cause tout en étant

AMM depuis début Mai 2022 pour le traitement curatif de la COVID-19 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19

Essai clinique randomisé de phase II/III (double insu)

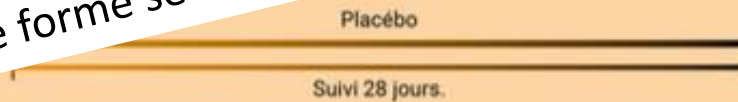
MÉTHODE

n = 2246 adultes non vaccinés, sans infection antérieure, non hospitalisés, présentant des symptômes de la COVID-19 d'intensité légère à modérée depuis 5 jours ou moins au moment de l'inscription, à risque élevé de complications (c.-à-d. avec au moins une condition préexistante : embonpoint/obésité, tabagisme, hypertension, diabète, maladie cardiaque, maladie pulmonaire chronique, etc.) (à si DFGe < 45 mL/min/1,73 m², infection systémique, traitement du CYP3A4, grossesse)

P

i

O



Efficacité : combinaison d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de décès toute cause à 28 jours (dans la cohorte traitée ≤ 5 jours depuis l'apparition des symptômes)

Site : 343 sites dans 20 pays (É-U, Brésil, Inde, Japon, Mexique, Russie, etc.)

Financement : Commandité par Pfizer

P : population. I : intervention. C : comparateur. O : objectifs. R : randomisation.

RÉSULTATS

59 %, HTA 33 %, diabète 21 %, maladie cardiaque 21 %, maladie pulmonaire chronique 19 %, dans 56 %. Variant : Delta 98 %, Omicron 0 %.

	Nirmatrelvir (n = 697)	Placébo (n = 682)	RR (95 %)	NST (IC 95 %)
Critère de jugement principal	5 (0,7%)	44 (6,5%)	0,11 (0,04-0,28)	18 (13-26)
Mortalité totale	0	9 (1,3%)		

Analyse finale en ITTm (n = 2085)
Cohorte traitée ≤ 5 jours depuis l'apparition des symptômes

	Nirmatrelvir (n = 1039)	Placébo (n = 1046)	RR (95 %)	NST (IC 95 %)
Critère de jugement principal	8 (0,8 %)	66 (6,3%)	0,12 (0,06-0,25)	19 (14-25)
Mortalité totale	0	12 (1,1%)		

ITTm : intention de traiter modifiée. NST : nombre de sujets à traiter.

Effets indésirables (nirmatrelvir comparativement au placébo) : dysgueusie 5,6% c. 0,3%, diarrhée 3% c. 2%.

Note : Essai clinique cessé prématurément après l'analyse intermédiaire.

CONCLUSION

Dans cet essai clinique de bonne méthodologie cessé prématurément, un traitement précoce au nirmatrelvir/ritonavir a réduit le risque d'hospitalisation et de décès chez les adultes à risque non vaccinés atteints de la COVID-19.

MERCI

www.chu-lyon.fr



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON