

A black and white electron micrograph showing numerous spherical influenza virus particles, each with a distinct internal structure.

La grippe: comment utiliser les antiviraux?

Séminaire d'infectiologie pour les praticiens
5 Décembre 2024

Pauline Vetter, MD, DTM&H

Centre des maladies virales émergentes

Service des maladies infectieuses

Laboratoire de virologie

Pauline.vetter@hug.ch

Remerciements:

Centre national de référence de l'influenza (CNRI): A Gonçalves, T Spedaliero

K Hosszu-Fellous, L Kaiser, M Schibler

Centre de vaccinologie: C Eberhardt et H Buvelot

Image: wikipedia

Conflit d'intérêt



- Pas de conflit d'intérêt financier
- PI de l'essai **INFLUENT** trial: INpatients inFLUENza Treatment trial:
Essai suisse multi-centre, randomisé, contrôlé par placebo sur l'efficacité du baloxavir marboxil pour réduire le délai d'amélioration clinique chez les patients adultes hospitalisés pour la grippe.

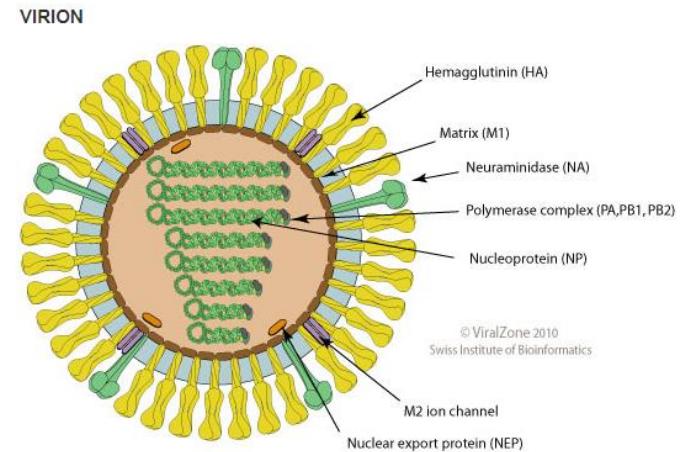
SNCTP000006168 | NCT06653569 | BASEC2024-01535

Coordination PI et local PI Genève: P Vetter, Local PI: Lausanne: O Manuel, Zürich: N Müller, Ticino: M Mombelli, Coordinateur de l'étude: K Hosszu-Fellous

Le(s) virus de la grippe - *Orthomyxoviridae*

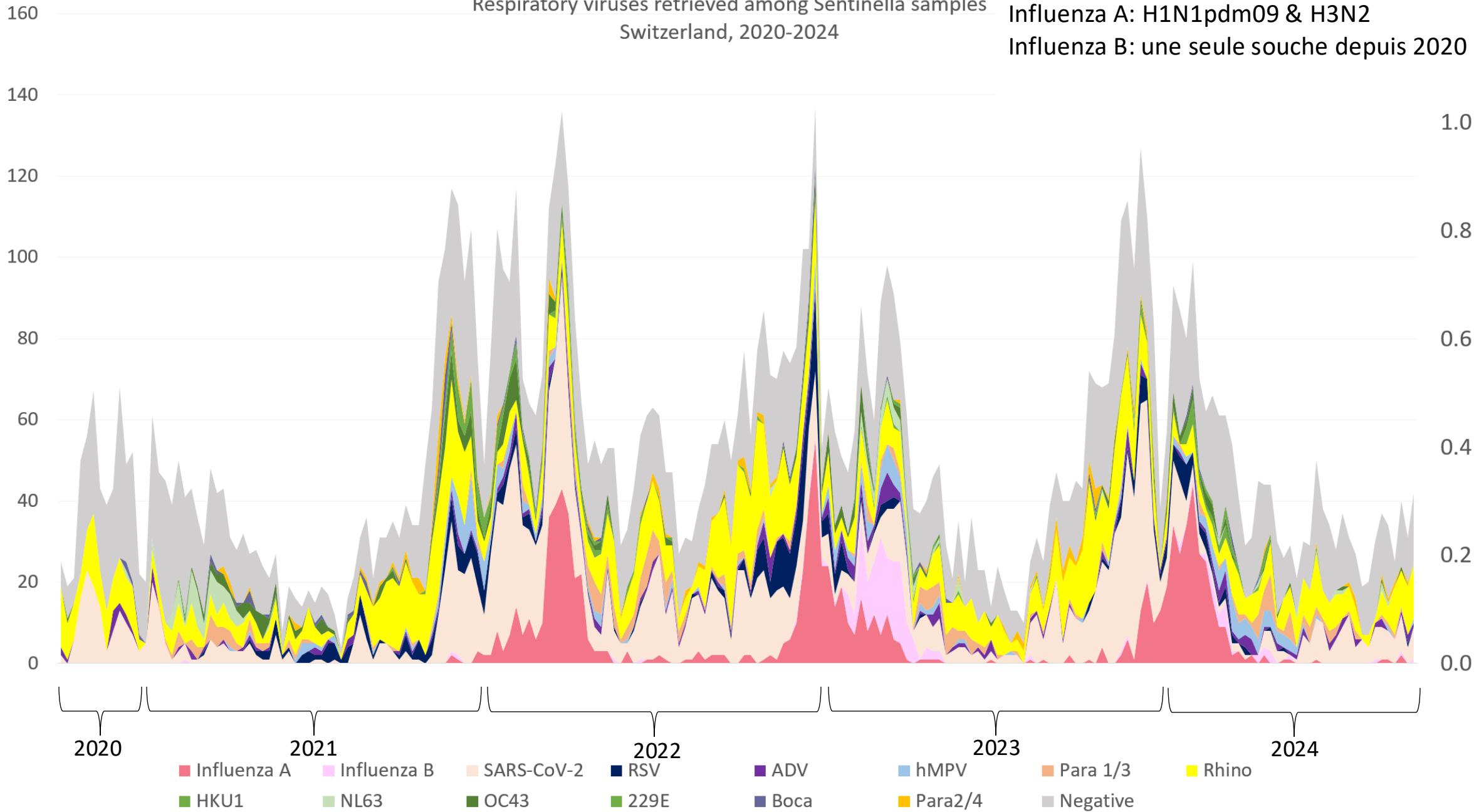
- Virus enveloppés
- ARN simple brin – génome segmenté à polarité négative
- 4 types
 - Grippe A (H1 à 18, N1 à 11): *Alphainfluenzavirus*
 - Humains et animaux
 - Grippe B: *Betainfluenzavirus*
 - Spectre restreint être humain et phoques/baleines
 - C (sporadique), D (pas chez l'humain)

Alphainfluenzavirus



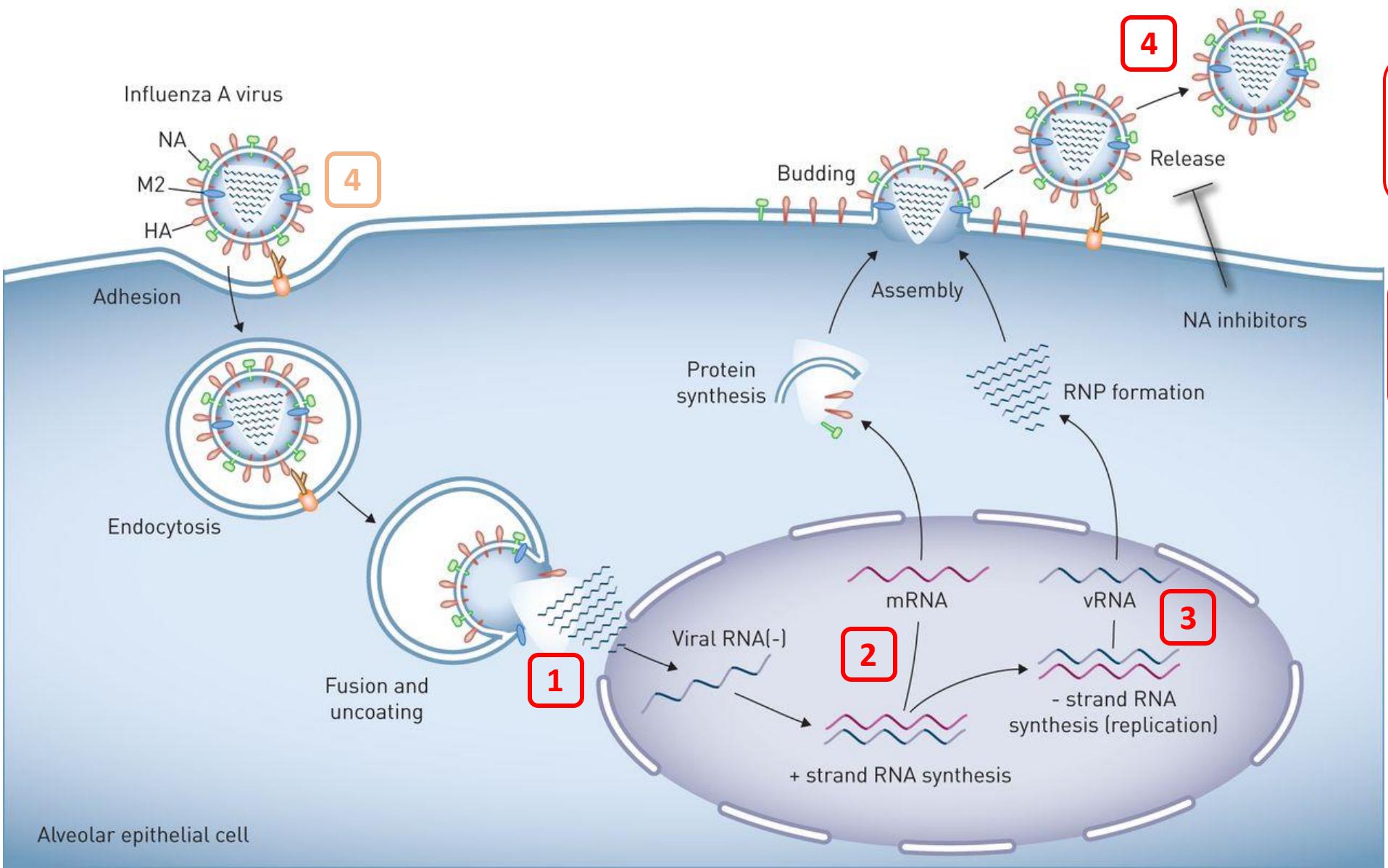
Respiratory viruses retrieved among Sentinella samples
Switzerland, 2020-2024

Influenza A: H1N1pdm09 & H3N2
Influenza B: une seule souche depuis 2020



Traitements existants

- Inhibiteurs de la Neuraminidase:
 - Oseltamivir: Tamiflu® (PO), peramivir (IV), zanamivir (IV et inhalé), laninamivir (inhalé)
- Inhibiteur de la cap-dépendante endonucléase de la PA:
 - Baloxavir marboxil: Xofluza® (PO)
- Adamantanes:
 - Amantadine (Symmetrel®), rimantadine (seulement influenza A – résistance depuis 2005)
- Favipiravir: analogue nucléosidique, inhibiteur de polymérase (terminateur de chaîne)
- Umifenovir: inhibiteur de fusion



Options disponibles en Suisse

- Oseltamivir (Tamiflu®), (zanamivir inhalé) et le baloxavir (Xofluza®) sont autorisés par Swissmedic
- Seule l'amantadine (Symmetrel®) figure sur la liste des spécialités pharmaceutiques pour le traitement de la grippe.

En Suisse, il n'y a actuellement **aucun médicament sur la «liste des spécialités»** ayant une activité antivirale contre les souches de grippe saisonnière qui circulent

Coûts des traitements antiviraux

- Oseltamivir, Tamiflu® :
 - 10 comprimés par boîte
 - Prix pour 5 jours:

Dosage 75 mg: **51 - 54 CHF***

Dosage 30 mg: 28.5 CHF*

- Baloxavir, Xofluza®** :
 - Blister d'un cp
 - Même prix pour 40mg ou 80 mg:

146.90 CHF* - 162 CHF*

Prix «*exfactory*»: 120 CHF

* Coût d'un traitement ambulatoire complet délivré par 2 grandes pharmacies de la ville de Genève au 19 novembre 2024.

** Délai pour obtenir le traitement en ambulatoire à Genève: 1 semaine (pas de stock local dans 2 des plus grandes pharmacies de la ville)

Inhibiteur de la neuraminidase

- Différentes voies d'administration et résistance croisée
 - Le laninamivir peut conserver un effet antiviral contre d'autres virus résistants à l'INA
- **Oseltamivir (Tamiflu®):** l'antigrippal le plus étudié et le plus prescrit
 - Voie orale
 - Traitement de **5 jours** – à adapter à la clairance rénale
 - Métabolisé dans le foie en carboxylate d'oseltamivir carboxylate – élimination rénale
 - Pas d'interaction pertinente
 - **Sûr & bien toléré** – effets secondaires gastro-interstinaux (N/V)
 - Sûr pendant la grossesse (bonnes données), présentation en sirop disponible pour les enfants
 - En 2008: expansion d'un mutant résistant (changement d'un seul AA)

Baloxavir marboxil (Xofluza[®])

- Voie orale
- **Demi-vie prolongée (79h): dose unique** en fonction du poids
- Fortement lié aux protéines plasmatiques (~93%)
- Ne pas administrer en même temps que des cations polyvalents (Fe, Zn, Sélénium, Ca, Mg)
- Métabolisé par le foie, excrété dans le tractus gastro-intestinal (80%) et les urines
- **Sûr & bien toléré**
- Absence de données sur la sécurité pendant le post-partum et la grossesse
 - Pas d'effets indésirables dans les études animales
- Plus puissant que l'oseltamivir (?)
 - Diminution plus rapide des titres de virus infectieux que l'oseltamivir et le placebo (grippe B & H3N2)
- **La résistance est fréquente:** jusqu'à 20% chez les enfants après le traitement

Grippe, antiviraux et résistance

- Une seule mutation de l'a.a. peut entraîner une résistance aux médicaments
 - Ex: Oseltamivir: H275Y; Baloxavir: I38X
 - Plus fréquente avec le baloxavir qu'avec l'oseltamivir après le traitement
- Taux de mutation élevé (10^{-4} substitutions/sites/année)
- Pas de résistance croisée entre le baloxavir et les NAI
- La résistance des souches circulantes de la grippe saisonnière ou émergente est rare avant le traitement antiviral (<1%)
 - Cependant, la résistance peut apparaître indépendamment de l'administration du traitement
- Certaines mutations altèrent l'aptitude virale – d'autres mutations «compensatoires» peuvent être sélectionnées

12 Septembre, 2024

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240097759>



Clinical practice guidelines for influenza

Nouvelles recommandations de l'OMS sur le traitement des patients atteints de grippe non sévère

«Maladie non compliquée» : patients ambulatoires ou infections nosocomiales
→ Apparition soudaine de toux, céphalées, arthralgies/myalgies, malaise, odynodysphagie, rhinorrhée, avec ou sans fièvre («syndrome grippal»)

Risque de développer une maladie sévère: définitions

Estimation du risque de base:

- Mortalité lors de maladie non sévère: 1/1000
- Risque d'hospitalisation: 8/1000
- Mortalité lors de maladie sévère (H): 30/1000

- **Risque élevé: OR > 2.0 pour l'hospitalisation**
 - Age > 65 ans
 - Immunosuppression
 - Maladie cardiovasculaire
 - Maladie neurologique
 - Maladie respiratoire chronique
- Facteurs de risque avec OR entre 1.7 et 2 : néoplasie, grossesse, diabète
- **Risque extrêmement élevé d'hospitalisation :**
 - Age > 85
 - Tout âge + plusieurs facteurs de risque.

Traitement de première intention: Baloxavir (infection grippale non compliquée, patients à haut risque)

- **Recommandation conditionnelle en faveur** de l'administration de baloxavir dès que possible, **dans les 2 jours suivant** l'apparition des symptômes, **chez les patients présentant un risque élevé** de développer une maladie grave (**niveau de preuve faible**):
 - > 65 ans et plus
 - Ou les patients présentant un ou plusieurs facteurs majeurs de grippe sévère:
 - Immunosuppression
 - Maladie cardiovasculaire
 - Maladie neurologique
 - Maladie respiratoire chronique
- Recommandation conditionnelle contre son utilisation chez les patients à faible risque de régression de la grippe sévère (niveau de preuve faible à modéré)

Revue systématique et méta-analyse en réseau des essais cliniques randomisés pour le traitement de la grippe non sévère, données sur le baloxavir

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Summary
		Standard care/placebo	Baloxavir		
Admission to hospital (High-risk)	<p>Relative risk: 0.24 (CI 95% 0.05 - 1.19)</p> <p>Based on data from 1461 participants in 2 studies</p>	<p>21 per 1000</p>	<p>5 per 1000</p> <p>Difference: 16 fewer per 1000 (CI 95% 20 fewer - 4 more)</p>	<p>Low Due to very serious imprecision</p>	<p>Baloxavir may reduce the risk of admission to hospital.</p>

“La recommandation conditionnelle du baloxavir pour les patients présentant un risqué élevé d'évolution vers une maladie grave repose sur une possible réduction des hospitalisations, son effet probable sur la réduction de la durée des symptômes, sa faible probabilité d'effets indésirables et sur des considérations pratiques.”

- Peut augmenter la résistance virale

- **Un seul RCT (industry sponsored) avec patients ambulatoires présentant un risque élevé (CAPSTONE-2)**

→ Dose unique de baloxavir > placebo et similaire à l'oseltamivir pour réduire la durée des symptômes

- 385 ont reçu baloxavir – 385 placebo – 388 oseltamivir ET avaient une RT-PCR positive pour la grippe
- Seulement 29% > 65 ans || 39% avec une maladie respiratoire chronique || 12% avec une maladie cardiaque
- Pas d'immunodéprimés ni de patients souffrant d'une maladie neurologique
- Pas d'effet dans les 36 – 48 heures suivant l'apparition des symptômes (analyse de sous-groupe)
- Différence du nombre de complications : sinusite/bronchite plus fréquentes dans le groupe placebo

- Plusieurs études observationnelles: racourcissement de la durée des symptômes
- Résultats contradictoires concernant le risque d'hospitalisation
- Populations hétérogènes
- Coût-efficacité (?) (données américaines) par rapport à l'oseltamivir ou à l'absence de traitement (?)

Pas de place pour l'oseltamivir...

- **Recommandation forte contre** l'utilisation de l'oseltamivir (niveau de preuve modéré)
 - Réduction de moins d'un jour du délai d'atténuation des symptômes
 - Pas d'impact sur la mortalité, pas d'impact sur les hospitalisations
 - Augmentation des effets indésirables (principalement gastro-intestinaux)

...ni antibiotiques

- **Recommandation forte contre** l'utilisation d'antibiotiques chez les patients présentant une faible probabilité de co-infection bactérienne

Populations spéciales

- **Femmes enceintes:**
 - Grossesse n'est plus un "risqué élevé" en elle même
 - Pas de donnée de sécurité dans cette population
 - Pas d'alternative
- **Personnes immunodéprimées**
 - Attention: risque de résistance et de réPLICATION virale prolongée
- **Enfants**
 - Données limitées chez les enfants de moins de 5 ans
 - Pas de données pharmacocinétiques sur le baloxavir chez les <1 an

Tester avant de traiter (même avec une dose unique!)

- Ne pas traiter inutilement
- Particulièrement en cas de faible prévalence
- Eviter l'utilisation inappropriée des ressources
 - Risque de résistance
 - Effets indésirables

Nécessite d'avoir un test diagnostic capable de donner une réponse dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes

Recommandations pour les patients avec une grippe sévère

= Patients nécessitant une hospitalisation

→ Exacerbation de maladies chroniques, pneumonie sévère (LRTI), septicémies, SDRA, choc septique, défaillance de plusieurs organes, décès

Peu de preuves concernant le bénéfice des antiviraux chez les patients hospitalisés

Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials

Ya Gao, Gordon Guyatt, Timothy M Uyeki, Ming Liu, Yamin Chen, Yunli Zhao, Yanjiao Shen, Jianguo Xu, Qingyong Zheng, Zhifan Li, Wanyu Zhao, Shuyue Luo, Xiaoyan Chen, Jinhui Tian, Qiukui Hao

Study results and measurements	Seasonal influenza				
	Absolute effect estimate per 1000 patients	Absolute difference per 1000 patients (95% CI)	Certainty in effect estimates	Summary	
Oseltamivir vs standard care or placebo	RR 0·53 (95% CI 0·07 to 4·24); based on data from 74 participants in one study	16 vs 30	-14 (-28 to 97)	Very low*	Whether oseltamivir reduces mortality in people with seasonal influenza is very uncertain

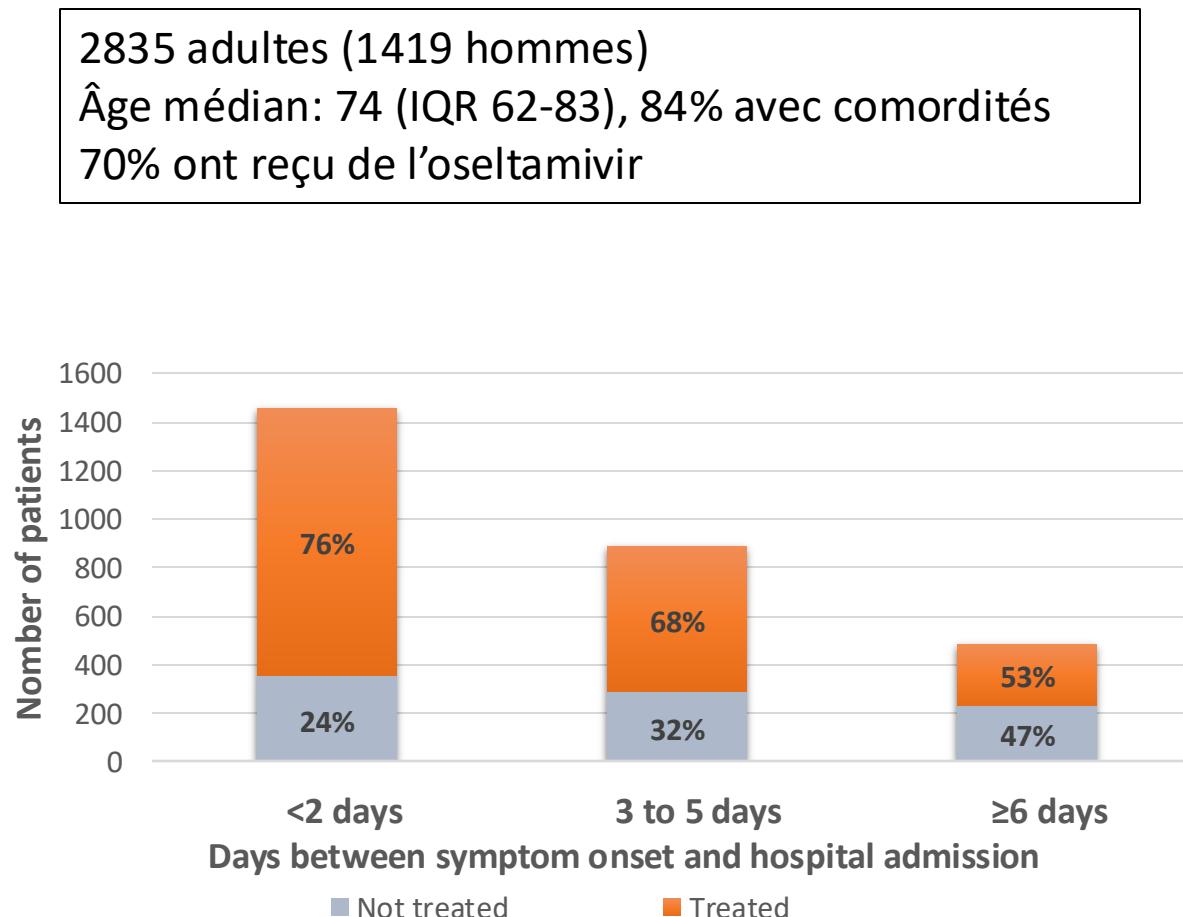
Interpretation In hospitalised patients with severe influenza, oseltamivir and peramivir might reduce duration of hospitalisation compared with standard care or placebo, although the certainty of evidence is low. The effects of all antivirals on mortality and other important patient outcomes are very uncertain due to scarce data from randomised controlled trials.

- Données rétrospectives uniquement
- Provenant principalement de la grippe H1N1pdm de 2009
- Discordance concernant le bénéfice en termes de mortalité lorsque le traitement est administré précocement
- Encore plus après 48h POS: seulement chez les personnes gravement malades (?)

→ Les recommandations actuelles soulignent le manque de connaissances.

Diminution de la durée d'hospitalisation d'une journée en cas de traitement.

Etude rétrospective sur 5 saisons de grippe (2018-2023) 20 hôpitaux en Suisse (CH-SUR)



No association between treatment and risk of severe influenza complications

- ✓ When antiviral treatment administered at any time
 $OR = 1.07 [CI 95\% 0.78 - 1.48]$, $p = 0.66$

In subgroup analysis:

- ✓ In patients hospitalized early (<48h post symptoms onset) (n=1461)
 $OR = 0.98 [95\% CI 0.62 - 1.55]$, $p = 0.93$
- ✓ In patients hospitalized late ($\geq 48h$ post symptoms onset) (n=1374)
 $OR = 1.14 [95\% CI 0.73 - 1.80]$, $p = 0.56$

After adjustment for obesity status and severity (CURB-65): no association

- ✓ When antiviral treatment administered at any time
Adjusted for **obesity status** (n=2230) : OR: 1.19 [95% CI 0.82 to 1.71], $p=0.37$
Adjusted for **severity** (n=1232): OR: 0.95 [95% CI 0.60 to 1.49], $p=0.81$

No association between treatment and length of hospital stay (LOS)

- ✓ When antiviral treatment administered at any time
Treated: mean LOS 10 days (SD 13)
Untreated: mean LOS 9 days (SD 13)
Mean difference = 0.9 days [95% CI 0.1 - 2.0], $p = 0.08$

Chez les patients hospitalisés pour une grippe sévère, si un antiviral est prescrit: oseltamivir

- Recommandation **conditionnelle en faveur** de l'administration d'oseltamivir (**niveau de preuve très faible**), **dès que possible, dans les 2 jours** suivant l'apparition des symptômes
 - Pourrait réduire la durée de l'hospitalisation d'un jour (faible certitude)
 - Il est très incertain que l'oseltamivir réduise la mortalité
 - Traitement sûr, y compris pendant la grossesse
 - Figure sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS

Pas de données existantes concernant l'utilisation du baloxavir dans la population hospitalisée (quelques études d'observation) – pas de recommandation

Traitement combiné (?)

Rationnel:

- Synergie *in vitro*
- Peut améliorer l'efficacité chez les patients atteints d'une maladie grave
- Réduction des résistances chez les patients immunosupprimés (?)

Résultats négatifs de la thérapie combinée oseltamivir + baloxavir vs placebo chez les patients hospitalisés (FLAGSTONE-1)

- L'immunosuppression était un critère d'exclusion
- D'autres études sont en cours

Prophylaxie post-exposition

Prévention de l'infection chez les personnes exposées au virus de la grippe mais non infectées

Premier choix: baloxavir, niveau de preuve similaire pour l'oseltamivir

- Recommandation **conditionnelle en faveur** de l'administration de baloxavir aux **asymptomatiques avec risque extrême, dans les 48h** du début des symptômes (**niveau de preuve modéré**)
 - = Patients de plus de 85 ans et plus jeunes présentant de multiples facteurs de risque.
 - Réduit de 5% le risque de développer une grippe symptomatique confirmée en laboratoire
 - Peu ou pas d'impact sur la mortalité
- Même recommandation et même niveau de preuve pour les NAI
 - Deuxième ligne (administration)
 - Première ligne pour les femmes enceintes à risque extrêmement élevé (comorbidités multiples)
- **Recommandations conditionnelles contre** l'utilisation d'antiviraux chez les patients qui ne sont PAS à risque extrêmement élevé (preuves de qualité modérée)

Conclusions

- **Baloxavir: 1ère intention chez les patients ambulatoires**
 - **Large population ciblée:** > 65 ans et tout âge avec de multiples comorbidités
 - **Faible niveau de preuve,** peut réduire l'hospitalisation chez les personnes à haut risque
 - **Risque de résistance** à la surveillance
 - **Le test est recommandé avant le traitement** (même avec un régime à un seul comprimé)
 - **Rentabilité (?)** 120 -160 CHF (?) du traitement – et acceptabilité par le patient (prix)
- **Traitemen recommandé comme PEP** chez les patients exposés à un risque extrêmement élevé
 - Contacts en cas d'infection nosocomiale et/ou **EMS**
- **L'oseltamivir reste le traitement de première intention pour les patients hospitalisés présentant des symptômes précoces**
 - **Niveau de preuve très faible**
 - Données limitées sur l'utilisation du baloxavir dans cette population (observation)
 - **Nécessité d'essais cliniques** randomisés suffisamment puissants (tels que l'étude INFLUENT ☺)

Autres questions en suspens..

- Traitement immunomodulateur adjuvant chez les patients atteints d'ARDS (?)
- Meilleur traitement chez les personnes immunodéprimées (?)
 - Dépend du type d'immunosuppression (?)
- Impact à long terme de la grippe chez les personnes âgées (surtout > 75 ans) (?)

Une nouvelle souche de grippe aviaire H5N1 se transmet chez les mammifères. Les passages de l'animal à l'humain se répètent.

Pas de transmission interhumaine. Le virus n'est pas (encore) adapté à l'humain.

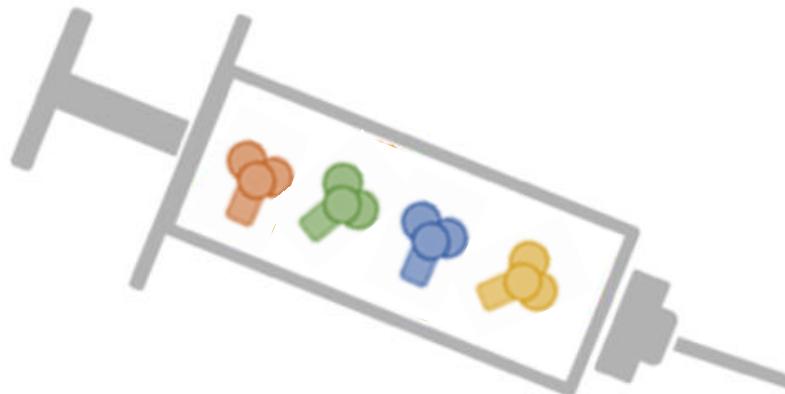
Le risque de réassortiment augmente avec la saison grippale.

- Comment répartir au mieux les ressources en cas de pandémie (?)

Prévention = vaccination !

Remerciements: Centre de vaccinologie HUG, C Eberhardt et H Buvelot

Vaccins actuellement utilisés en Suisse



Vaxigrip Tetra (dose standard) 26.85 CHF

Protéine HA de 4 souches

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09
- A/Thailand/8/2022 (H3N2)
- B/Austria/1359417/2021
- B/Phuket/3073/2013

Flucelvax (culture cellulaire) 26.85 CHF

Protéine HA de 4 souches

- A/Wisconsin/67/2022 /H1N1)pdm9
- A/Massachusetts/18/2022 (H3N2)
- B/Austria/1359417/2021
- B/Phuket/3073/2013

Efluelda (dose 4x plus élevée):
remboursé pour
- ≥ 75 ans
- ≥ 65 ans avec 1 facteur de risque

48 CHF

Le vaccin influenza à haute dose augmente la réponse vaccinale chez les seniors (65 +)



Efficacité du vaccin

Phase IIIb/IV study: 15µg HA/ strain vs. 60µg
31'989 participants, 65+ years

Laboratory-Confirmed Influenza†		
IIV3-HD (N=15,990)	IIV3-SD (N=15,993)	Relative Efficacy (95% CI)
no. (%)		%
228 (1.4)	301 (1.9)	24.2 (9.7 to 36.5)‡

Méta-analyse

21 études, 5 RCTs, 12 saisons

Efficacité vaccinale relative haute dose vs DS

Prévention des hospitalisations liées à la grippe
11.2% (7.4%, 14.8%; p<0.001) pour toutes les saisons

65–74 ans	8.7% (1.5%, 15.2%; p=0.018)
≥ 75 ans	12.2% (7.3%, 16.9%; p<0.001)
≥85 ans	16.0% (9.8%, 21.8%; p<0.001)

Merci de votre attention!

Remerciements:

A Gonçalves, T Spedaliero, Centre National de Référence de l'influenza, HUG

K Hosszu-Fellous, L Kaiser

Centre de vaccinologie HUG: C Eberhardt, H Buvelot