

Les médicaments de la grippe

Ahmed Ghoubontini
Service de Maladies Infectieuses
CHU La Rabta Tunis

Introduction

- **Les virus de la grippe sont des virus «instables ».**
- Les virus actuellement en circulation sont:
 - Les Virus A : H1N1 , H3N2 et les virus B.
- Les problèmes thérapeutiques qui peuvent surgir :
 - 1. Un virus nouveaux (cassure et réassortiment).
 - 2. Des cas de virus H5N1.
 - 3. Les tableaux graves de la grippe saisonnière.

Traiter ou non par des antiviraux une grippe?

- **La Grippe**
- Maladie virale plutôt bénigne
- Grave sur un terrain particulier ou bien s'il s'agit d'une souche particulière (H5N1).
- Faut – il donner, conseiller les antiviraux?
 - Systématiquement ?
 - Au cas par cas?
- **Quelles sont les indications d'un traitement antiviral de la grippe?**

- **Pour décider du traitement antiviral de la grippe, il faut:**
 - **Avoir une confirmation du diagnostic,**
 - **Ou bien une très forte suspicion du diagnostic.**

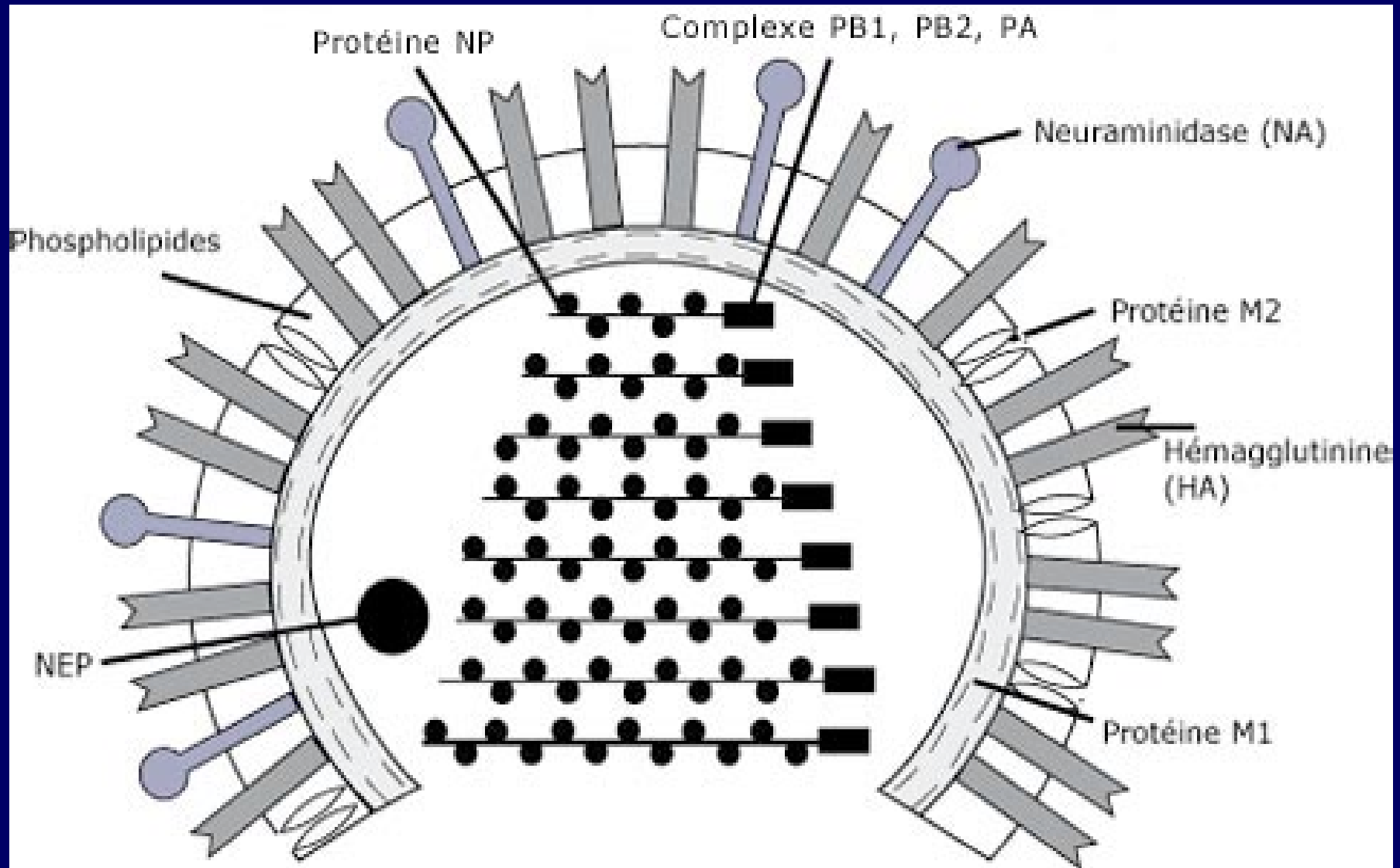
COMMENT ?

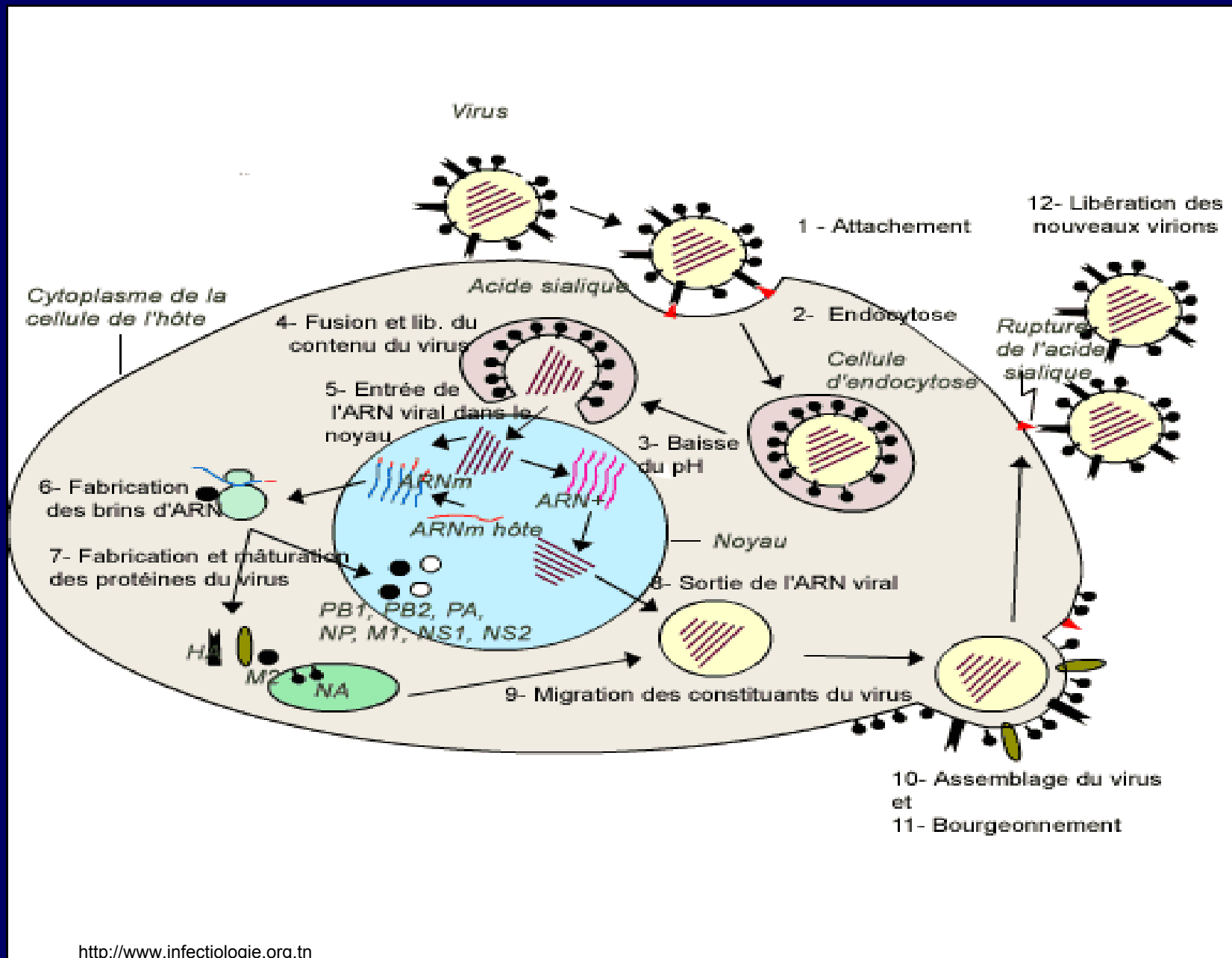
Avoir un diagnostic virologique.

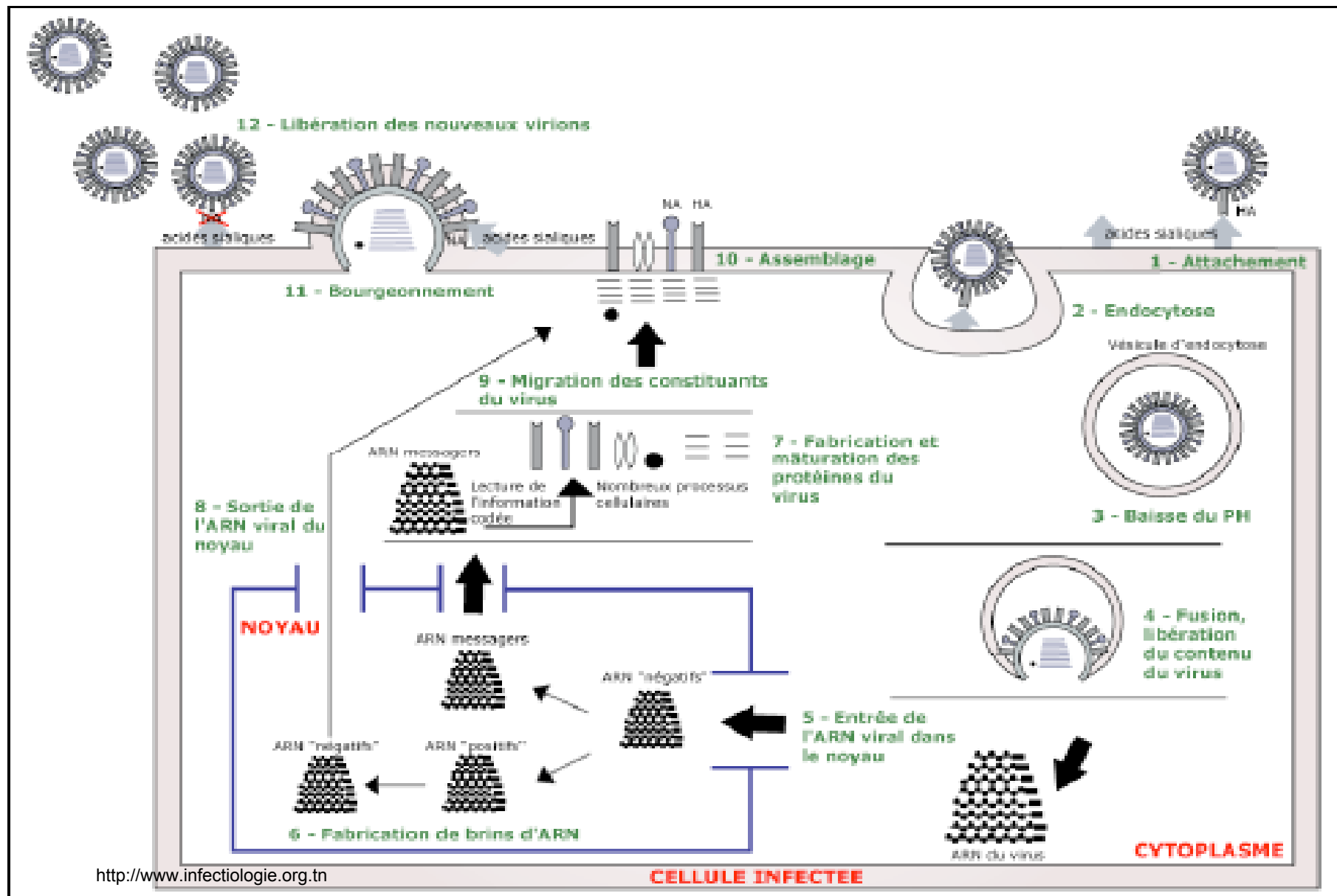
Un contexte d'épidémie. (avec un tableau clinique évocateur).

- Les test du diagnostic d'une grippe.
 - La détection rapide d'antigènes au laboratoire.
 - La culture virale.
 - Le sérodiagnostic.
 - L'immunofluorescence directe.
 - La PCR.
 - Les test rapides (commercialisés Dg =15mn)
- Le prélèvement naso - pharyngé est indiqué pour le diagnostic rapide.

Le virus de grippe







Les anti viraux antigrippaux

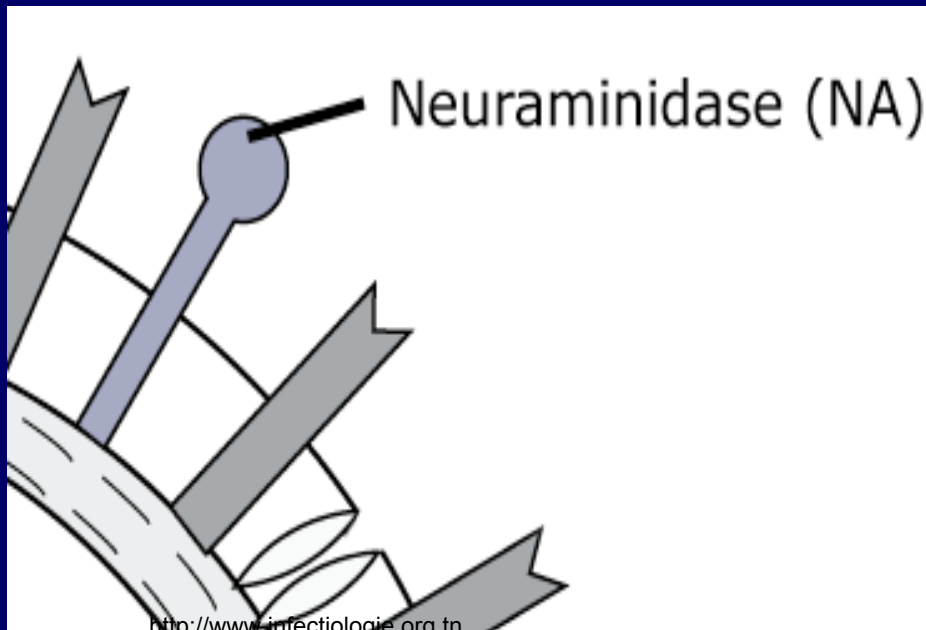
- Les inhibiteurs de la protéine M:
 - Amantadine et Rimantadine.
- Les Inhibiteurs de la neuraminidase
 - Zanamivir et Oseltamivir.

Les Inhibiteurs de la neuraminidase

La neuraminidase N1 est une enzyme qui aide le virus de la grippe à proliférer et à infecter d'autres cellules. Elle est la cible des médicaments actuels utilisés pour le traitement de la grippe.

Cependant, cette protéine est connue pour sa capacité à développer des mutations.

Si la protéine mute, les médicaments actuels risquent de perdre leur efficacité.



Le Zanamivir : Relenza®

L'Oseltamivir : Tamiflu®.

- L'Oseltamivir:

- *per os* seulement
- La capsule contient 75 mg de phosphate d'oseltamivir.
- La poudre pour la suspension orale.

- Pharmacocinétique

- Absorption orale rapide (biodisponibilité) : 80%.
- Métabolisation hépatique en carboxylate d'oseltamivir.
- Action d'une estérase hépatique qui rend le catabolite actif
- Demi-vie du carboxylate : 6 à 10 heures
- Élimination rénale glomérulaire et tubulaire.

– Les actions

- Inhibe la neuraminidase des virus A et B
- Inactif sur la souche H1N1 (2007 – 2008).
- Actif sur le H3N2.
- Actif sur le H5N1 (Il y a des résistances).

• Les Indications:

- Curative : Grippe H5N1. et les formes graves
- Préventive: Grippe après exposition ?

- La posologie

- 1° - Traitement curatif

- La dose recommandée pour la grippe saisonnière est 75 mg deux fois par jour chez l'adulte.
- Pour 05 jours (grippe saisonnière).

- Chez les enfants de 1 an et plus : {doses ajustées de poids }.

- 30mg deux fois par jour pour <15 kg .
- 45mg deux fois par jour pour > 15 à 23 kg .
- 60mg deux fois par jour pour > 23 à 40kg .
- 75mg deux fois par jour pour > 40kg

- 2° Le traitement préventif : moitié dose. pendant 10 jours.

- Les précautions d'utilisation et effets indésirables

- Allergie à l'oseltamivir. La grossesse?
- Peu ou pas d'interaction médicamenteuses : Méthotrexate et chlorpropamide.
- L'enfant de moins de 1 an.
- Insuffisance rénale et dialyse:
 - Réduire la dose de moitié si la Clairance ets de 10 à 30 ml/mn.
 - Dialyse : pas de données disponibles.
 - En cas d'atteinte hépatique : pas de recommandation particulière.
- Effets indésirables:
 - Les nausées et vomissements.
 - Les troubles du rythme cardiaque.
 - Les effets neuropsychiques : diplopie, délire, convulsion.

- **Les patients avec des symptômes gastro-intestinaux sévères pourraient avoir une réduction de l'absorption orale d'oseltamivir**
- **Il n'y a actuellement aucune preuve pour suggérer l'utilisation d'une dose de charge ou des doses plus élevées d'oseltamivir chez des patients graves.**
- **Cependant une augmentation de la posologie et de la durée du traitement est une stratégie proposée pour réduire le risque de développement des résistances.**
- **Les patients qui vomissent leur médicament dans la première heure après la prise pourrait recevoir une dose supplémentaire de 75 mg.**
- **Il n'y a aucune différence documentée du métabolisme du médicament chez les différents groupes ethniques .**

- **Pour le virus H5N1**

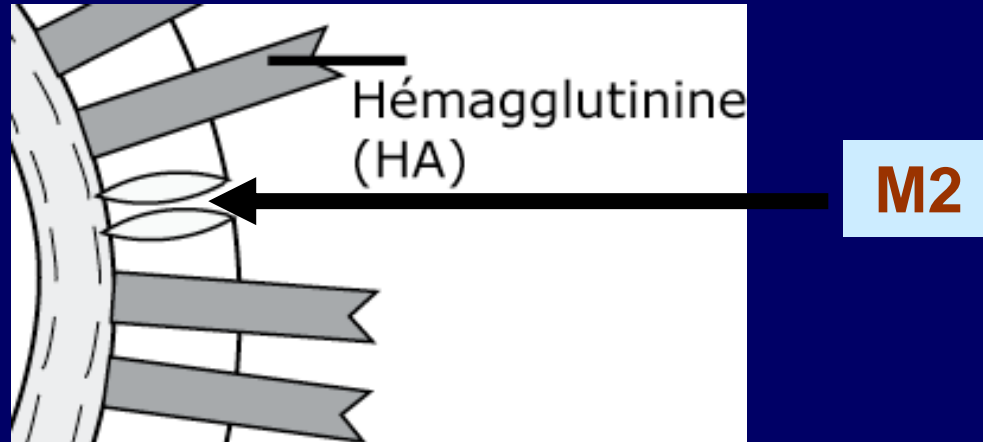
- Une étude a évalué l'effet d'oseltamivir sur neuraminidase et la multiplication virale utilisant H5N1 isolé des humains.
- Deux études supplémentaires utilisant H5N1 isolé de canards ont évalué l'effet d'oseltamivir sur la multiplication virale.
- Des données animales de trois études chez la souris indiquent que la dose élevée d'oseltamivir augmente le taux de survie.
- La majorité des études cliniques sur l'oseltamivir chez l'homme ont été réalisées sur des patients présentant la grippe saisonnière.

Le Zanamivir : Relenza®

- **Traitement curatif et préventif de la grippe saisonnière**
- **Existe sous forme inhalée.**
- **7% à 21% de la dose inhalée arrive dans les poumons.**
- **70% à 87 % : reste dans l'oropharynx.**
- **4% à 17% passe dans le sang.**
- **Demi -vie sérique: 2.5 à 5.1 heures.**
- **Excrété sous forme inchangée dans les urines.**
- **Chez l'enfant : à partir de 07 ans en Curatif et 05 ans en préventif.**
- **Posologie**
- **Curatif : 10 mg x 2 /jour pendant 05 jours à débiter très top.**
- **Préventif : 10 mg/ jour.**

- **Le Zanamivir est actif in vitro sur les souches H5N1 résistant à l'oseltamivir. (H274Y).**
- **Effets indésirables:**
 - **Bronchospasme, réactions allergiques autres, céphalées.**
 - **Remarque : $\frac{3}{4}$ femmes avaient avortées après prise de Zanamivir.**
 - **Le bénéfice:**
 - **La grippe saisonnière pour éviter des complications : pneumonies.**
 - **Sur le H5N1 : intéressant mais... (peut être injectable)**

Les inhibiteurs de la protéine M2



Les protéines M2

Elles jouent un rôle de canal à ions : elles permettent à des ions (en particulier les protons) d'entrer dans la particule virale.

Remarque : L'activation de ce canal est une des étapes permettant la libération du contenu du virus dans la cellule.

L'Amantadine : Mantadix® 100 mg.

La Rimantadine

- **Ce sont des molécules qui perdent de leur importance**
 - Résistance virale.(H3N2) (Clade1 de H5N1)
 - Effets indésirables : neuropsychiques, cardiovasculaires.
 - Interactions médicamenteuses : avec les neuroleptiques.
 - Tératogenèse animale.

En pratique

Amantadine :

Enfant de plus de 01 an : 05 mg/kg/jour

Après 10 ans : 100 mgx2/jour.

Réduire les doses en cas d'insuffisance rénale.

Rimantadine

En curatif : après 13 ans.

Même posologie

(Recommandations des CDC d'Atlanta.)

Les nouveaux médicaments

La recherche doit développer les inhibiteurs de la neuraminidase.

Le Zanamivir en IV Le Peramivir (Essai thérapeutique) semble pouvoir être une alternative en cas d'impossibilité de donner un traitement oral convenable.

- **La Ribavirine** : Activité in vitro sur le H5N1.

La Conclusion

- **Les antigrippaux** = Les inhibiteurs de la neuraminidase.
- En attendant mieux.
- Mais n'oublier pas que c'est la vaccination qui doit être entreprise à chaque fois que cela est possible.