

L'oseltamivir (Tamiflu^{MD}). Le nouvel inhibiteur de la neuraminidase virale par voie orale pour le traitement de la grippe.

Contexte clinique

La grippe est une infection virale saisonnière affectant les voies respiratoires mais dont les effets sont souvent systémiques. Son impact tant au plan social qu'économique est important. En effet, plus de 70 000 à 75 000 hospitalisations et environ 6 000 à 7 000 décès lui sont reliés chaque année au Canada⁽¹⁾.

À ce jour, l'immunisation précoce à l'aide du vaccin inactivé demeure la principale stratégie de prévention de la grippe^(2,3). Chez les adultes en santé, le vaccin aurait une efficacité préventive d'environ 70 à 90 %⁽⁴⁾. Chez la population âgée, bien que l'efficacité du vaccin dans la prévention de l'infection soit évaluée autour de 30 à 40 %, l'efficacité dans la prévention des hospitalisations et des complications infectieuses comme la pneumonie est évaluée à 50-60 % et son efficacité pour diminuer la mortalité reliée à l'influenza se situerait autour de 80 %^(5,6). Auparavant, l'amantadine constituait la seule option disponible pour le traitement et la prévention de l'infection à influenza dans les périodes où le virus a une activité importante^(2,7). Son utilisation comporte cependant plusieurs désavantages. Ainsi, la venue d'une nouvelle classe pharmacologique efficace contre le virus de l'influenza risque de modifier la dynamique associée au traitement de la grippe⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Identification du médicament

L'oseltamivir, commercialisé depuis le 23 décembre 1999 par la compagnie Roche Inc., est un inhibiteur sélectif de la neuraminidase du virus de l'influenza disponible pour administration orale. Il représente l'une des deux molécules de cette classe à être commercialisée au Canada avec le zanamivir (Relenza^{MD}), administré en inhalation via Diskhaler^{MD} et commercialisé par la compagnie Glaxo Wellcome Inc.

Indications

L'oseltamivir est indiqué dans le traitement de l'infection aiguë au virus de l'influenza de type A et B, sans complications, chez les

adultes de 18 à 65 ans qui présentent des symptômes depuis moins de deux jours⁽¹¹⁾. Son utilisation dans la prévention de l'infection au virus de l'influenza A et B a été étudiée et démontrée efficace mais l'indication officielle n'a pas été reçue⁽¹²⁾.

Précautions / Contre-indications

L'oseltamivir est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au produit ou à l'un des ingrédients inclus dans la formulation⁽¹¹⁾.

Pharmacologie / Pharmacocinétique^(11,14)

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de l'oseltamivir consiste en l'inhibition compétitive et sélective de la neuraminidase virale. Cette enzyme est une glycoprotéine enzymatique située à la surface des virus de l'influenza. On croit que la neuraminidase virale favorise la libération des virions nouvellement formés depuis les cellules infectées et qu'elle pourrait, par une action sur le mucus protecteur, faciliter l'accès de ces particules virales aux cellules épithéliales, permettant ainsi à l'infection de se propager à d'autres cellules. Son inhibition diminuerait donc la réplication et la dissémination virale.

Paramètres pharmacocinétiques :

L'oseltamivir est rapidement absorbé après administration orale d'oseltamivir phosphate et est rapidement converti en sa forme active, l'oseltamivir carboxylate, principalement par les estérases hépatiques. Au moins 75 % de la dose orale atteint la circulation systémique sous forme d'oseltamivir carboxylate. L'administration avec de la nourriture n'a aucun effet significatif sur le pic plasmatique ni sur l'aire sous la courbe.

Le volume de distribution de l'oseltamivir carboxylate est de 23 à 26 litres et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 3 % pour le métabolite actif et 42 % pour le promédicament). Sa pénétration au niveau de l'oreille moyenne, de la trachée et de la muqueuse nasale est significative.

La presque totalité de l'oseltamivir absorbé (> 99 %) est transformé en oseltamivir carboxylate par les estérases hépatiques. Ni l'un ni l'autre ne sont substrat ou inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450. L'oseltamivir carboxylate est par la suite éliminé inchangé dans l'urine via filtration et sécrétion tubulaire.

Le promédicament qui atteint la circulation plasmatique (< 5 %) est également éliminé par voie rénale.

La demi-vie de l'oseltamivir carboxylate est de 6 à 10 heures. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, le degré d'exposition au médicament est directement proportionnel au degré de dysfonction rénale. Chez les gens dont la fonction rénale est inférieure à 30 mL/min, on recommande une diminution de dose de l'ordre de 50 %. Aucune donnée n'est disponible pour les patients dont la fonction rénale est inférieure à 10 mL/min.

Résistance

De rares cas de résistance clinique ont été démontrés suite à l'utilisation d'oseltamivir durant le traitement de l'infection à Influenza⁽¹²⁾. In vitro, une résistance est difficilement entraînée mais il semblerait y avoir résistance croisée entre l'oseltamivir et le zanamivir dû à certaines modifications géniques communes. La résistance anticipée semble être d'importance clinique mineure car le site d'action de l'oseltamivir est particulièrement bien conservé dans le génome viral. Les virus génétiquement altérés auraient ainsi une affinité moindre pour leur cible cellulaire et leur virulence en serait possiblement diminuée.

Essais cliniques

1) Efficacité dans le traitement de l'influenza :

Une étude évaluant l'efficacité de l'oseltamivir dans l'influenza provoqué de façon expérimentale a démontré que la prise du médicament diminue le titre viral ainsi que la durée de la période de dissémination virale. L'intensité des symptômes ainsi que le niveau de cytokines proinflammatoires présentes dans la muqueuse nasales en étaient également diminués⁽¹⁵⁾.

L'efficacité de l'oseltamivir dans le traitement de la grippe contractée naturellement par des adultes de 18 à 65 ans a été évaluée dans deux études cliniques de phase III^(16,17). Dans ces études, 95 % des sujets étaient infectés par le virus grippal de type A, 3 % par le virus de type B et 2 % par un virus de type inconnu.

Ces études ont démontré une réduction de la durée des symptômes de 30 % (n = 374; oseltamivir : 2,9 jours ; placebo : 4,3 jours ; p < 0,0001) ainsi qu'une diminution de la gravité des symptômes de 40 % en comparant l'aire sous la courbe de la médiane des symptômes totaux, soit la toux, les myalgies, la congestion nasale, le mal de gorge, la fatigue, les céphalées et l'état fébrile (n = 374 ; oseltamivir = 597 score-heures, placebo : 962,6 score-heures ; p < 0,0001). Une de ces études a également démontré une réduction encore plus marquée (jusqu'à 40 % ; p ≤ 0,02) de la durée des symptômes dans les cas où la thérapie était instaurée précocement (< 24 heures après le début des symptômes)⁽¹⁷⁾. Une diminution de

43 % à 61 % dans la fréquence des complications bactériennes et de l'utilisation d'antibiotiques a également été rapportée dans une autre étude non-publiée (n = 887; p = 0,03)⁽¹⁸⁾.

2) Efficacité dans la prévention de l'influenza :

L'efficacité de l'oseltamivir en prévention de l'influenza a également été évaluée dans une étude chez 1559 patients, non vaccinés, durant une saison à haute activité de l'influenza⁽¹³⁾. Une administration de six semaines de doses orales de 75 mg une fois et deux fois par jour a diminué l'incidence de maladie clinique respectivement de 1,2 % à 1,3 % par rapport à 4,8 % pour le groupe placebo (p < 0,001) tout en réduisant l'incidence d'infection démontrée en laboratoire (5,3 % pour les groupes oseltamivir versus 10,6 % pour le groupe placebo, p < 0,001). Ce qui conférerait une efficacité de protection de 74 % pour l'oseltamivir.

Réactions indésirables / Interactions

Les effets indésirables les plus souvent rapportés lors des études cliniques sont les nausées (9,9 % par rapport à 5,6 % pour le placebo) et les vomissements (9,4 % par rapport à 2,9 % pour le placebo)^(11,14). Les réactions ont été transitoires et se sont manifestées en général après la première dose. Le taux de retrait prématuré des essais cliniques à cause de nausées et de vomissements durant l'étude a été inférieur à 1 %. Les autres effets indésirables rapportés dont l'incidence a été supérieure avec le médicament qu'avec le placebo mais de façon non-significative sont la bronchite, l'insomnie et le vertige. Il semble que l'administration avec de la nourriture diminuerait les effets secondaires et augmenterait la tolérance au traitement.

Des doses uniques allant jusqu'à 1000 mg d'oseltamivir ont été associées à des nausées accompagnées ou non de vomissements. Aucun cas de surdosage n'a été signalé jusqu'à maintenant.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été rapportée à ce jour. L'administration concomitante de probénécide résulte en une exposition doublée au médicament. Toutefois, étant donné la grande marge de sécurité du médicament, aucun ajustement posologique n'est recommandé lors d'administration concomitante de ces médicaments. La prise d'acétaminophène n'a pas affecté la cinétique de l'oseltamivir^(11,14).

Posologie^(11,14)

La dose orale recommandée dans le traitement de l'influenza est d'une capsule de 75 mg deux fois par jour pendant cinq jours. Le traitement devrait débuter au maximum 2 jours après le début des symptômes (idéalement dans les 48 heures). Le médicament peut

être pris avec ou sans aliment bien que la prise avec la nourriture soit habituellement suggérée afin de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux.

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une dysfonction hépatique ni chez les enfants de moins de 12 ans. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces populations.

Il n'y a pas lieu de modifier la posologie de l'oseltamivir lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min. En présence d'une clairance inférieure, la posologie recommandée est de 75 mg une fois par jour pour cinq jours. Chez les patients ayant une clairance inférieure à 10 mL/min, la prudence s'impose puisque aucune étude n'a étudié la sécurité du produit chez cette population. D'ailleurs, on ne sait pas si le médicament est dialysable ou non.

L'efficacité de l'oseltamivir chez les personnes âgées n'a pas été évaluée. Des données sur l'innocuité du médicament recueillies chez un groupe de 372 patients âgés ont montré qu'il n'existait aucune différence globale entre ces sujets et des sujets adultes plus jeunes. Aucun ajustement particulier n'est donc recommandé chez cette population même si les sujets âgés semblent être 25 à 35 % plus exposés au médicament que les sujets plus jeunes.

Présentation

Le produit est disponible en capsules de 75 mg, de couleur grises et jaunes pâles, et commercialisé en format de 10 capsules par boîte⁽¹¹⁾. La forme liquide est présentement à l'étude.

Coûts

Un traitement de cinq jours avec l'oseltamivir à la dose recommandée coûte 42 \$. Par comparaison, un traitement avec le zanamivir coûte 35 \$. Parallèlement, le coût d'un traitement avec l'amantadine à raison de 200 mg/jour pour 7 jours se monte à environ 5 \$. Aucune évaluation pharmacoéconomique ne compare les coûts totaux d'utilisation de l'oseltamivir versus l'amantadine.

Pour l'instant, l'oseltamivir n'est pas couvert par le régime d'assurance-médicament de la Régie de l'Assurance-Maladie du Québec.

Place dans la thérapie

Comparaison avec le zanamivir :

Par rapport au zanamivir, l'oseltamivir a comme principal avantage sa voie d'administration plus aisée. Le zanamivir étant

commercialisé pour administration en inhalation via Diskhaler^{MD}, sa technique d'administration particulière nécessite une plus grande dextérité ainsi qu'un apprentissage préalable. On mentionne en effet que des explications d'environ 10 minutes sont nécessaires à l'utilisation du Diskhaler^{MD} par le patient et que 32 % de ceux-ci utilisent malgré tout le dispositif de façon incorrecte⁽¹⁹⁾.

À ce jour, aucune étude comparant l'efficacité et l'innocuité des deux inhibiteurs de la neuraminidase virale n'est disponible. Les deux représentants sont indiqués dans le traitement de l'infection à influenza A et B. Toutefois, le zanamivir est le seul à être indiqué à partir de l'âge de 12 ans⁽²⁰⁾. On doit ajuster la dose de l'oseltamivir en cas d'une diminution de fonction rénale en dessous de 30 mL/min tandis qu'aucun ajustement n'est nécessaire pour le zanamivir. On recommande d'utiliser avec prudence le zanamivir chez les patients atteints d'affection pulmonaire sous-jacente puisque des cas de bronchospasmes sont rapportés suite à son administration⁽²⁰⁾. Le zanamivir pourrait s'avérer intéressant chez les patients où on craint une absorption systémique du médicament, par exemple les femmes enceintes (catégorie B pour le zanamivir et catégorie C pour l'oseltamivir), les insuffisants rénaux sévères ou les patients dont la voie entérale est impraticable.

Comparaison avec l'amantadine :

Les principaux avantages des inhibiteurs de la neuraminidase par rapport à l'amantadine font référence à plusieurs aspects^(2,3 7-9). Premièrement, le spectre d'activité de l'amantadine se limite à l'influenza de type A, le plus fréquent, tandis que les inhibiteurs de la neuraminidase ont été prouvés efficaces à la fois contre l'influenza A et B.

Le profil d'effets secondaires de l'oseltamivir est également favorable à son utilisation; l'amantadine entraînant souvent des réactions au système nerveux central, particulièrement chez les gens âgés, ainsi qu'au niveau gastro-intestinal. Notons également que l'amantadine nécessite aussi un ajustement selon la fonction rénale. La résistance du virus à l'amantadine, dont l'incidence peut aller jusqu'à 30 %, est également un facteur à l'avantage de l'oseltamivir pour lequel on rapporte peu de résistance virale à ce jour⁽¹²⁾.

Conclusion

La disponibilité de l'oseltamivir n'enlève en rien les indications de la vaccination annuelle chez la population à risque^(2-4,9,11). Toutefois, puisque le vaccin est parfois inefficace, l'oseltamivir peut s'avérer un choix intéressant chez les adultes infectés par le virus de l'influenza. Sa voie d'administration aisée, son profil de tolérabilité favorable, son indication reconnue pour le traitement de l'infection acquise et son efficacité démontrée dans la

prévention de l'infection en fait un choix intéressant chez les gens de 18 à 65 ans.

Toutefois, l'amantadine demeure encore le seul traitement reconnu chez les enfants^(2,3,9). De plus, aucune étude ne démontre l'innocuité et l'efficacité de l'oseltamivir chez les gens âgés et chez ceux souffrant de maladie chronique. Ces populations sont pourtant celles à qui le traitement de cette infection pourrait sembler le plus bénéfique. Le coût élevé d'acquisition, particulièrement marqué dans le cas d'une prophylaxie étant donné la durée de traitement, soulève également des considérations économiques puisque l'amantadine s'avère efficace et beaucoup moins onéreuse.

*** En janvier 2000, la Food and Drug Administration (FDA) américaine diffusait un avis afin de prévenir les prescripteurs de la nécessité de « continuer à évaluer les patients qui prennent des agents antiviraux afin de repérer ceux chez qui une affection bactérienne primitive ou simultanée pourrait se déclarer »⁽²¹⁾.**

Préparé par : Mélanie Côté, résidente en pharmacie, CHUQ- Hôtel-Dieu de Québec. *

Révisé par : Dr Louise Deschênes, infectiologue, CHUQ- Hôtel-Dieu de Québec et Martin Latouche, pharmacien, CHUQ- Hôtel-Dieu de Québec. **

* Mme Côté était résidente au CHUQ-HDQ au moment de la rédaction de ce bulletin.

** Ce texte a été révisé à nouveau par Ingrid Wagner du CHUQ-CHUL (octobre 2000).

Références :

- Noël GE. Life-threatening «flu»? The Canadian Journal of Diagnosis 1999 : 101-14
- Couch RB. Measures for Control of Influenza. Pharmacoeconomics 1999; 16 Suppl. 1 : 41-5
- Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 1999; 354 : 1277-82
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), Santé Canada 1999. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 1999-2000. CCDR 1999; 25 (ACS-2)
- Patriarca PA et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes; reduction in illness and complications during an influenza A epidemic. JAMA 1985; 253: 1136-9
- Arden NH et al. Experiences in the use and efficacy of inactivated influenza vaccine in nursing homes. In: Kendal AP, Patriarca PA eds. Options for the control of influenza. New York, NY, 1986, 155-68
- Stephenson J. Progress treating, preventing influenza. JAMA 1998; 280 (20) : 1729-30
- Patriarca PA. New Options for Prevention and Control of Influenza. JAMA 1999; 282 (1) : 75-6
- Hayden FG. Antivirals for Pandemic Influenza. J Inf Dis 1997; 176 (Suppl 1) : S56-61
- Calfée DP, Hayden FG. New Approaches to Influenza Chemotherapy : Neuraminidase Inhibitors. Drugs 1998; 56 (4) :537-53
- Monographie du Tamiflu^{MD} (oseltamivir). Roche, 1999
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000; 49 (No.RR-3): 1-38
- Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al. Use of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to Prevent Influenza. NEJM 1999; 341 (18) : 1336-43
- Bardsley-Elliot A, Noble S. Oseltamivir. Drugs 1999; 58 (5) : 851-60
- Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M et al. Use of the Oral Neuraminidase Inhibiteur Oseltamivir in Experimental Human Influenza : Randomized Control Trials for Prevention and Traitement. JAMA 1999; 282 (13) : 1240-6
- Treanor JJ, Vrooman PS, Hayden FG et al. Efficacy of oral GS4104 in treating acute influenza (abstract no.LB-4). 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1998 Sep 24-27; San Diego
- Aoki F, Osterhaus A, Rimmelzwaan G et al. Oral GS4104 successfully reduces duration and severity of naturally acquired influenza (abstract/oral presentation). 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1998 Sep 24-27; San Diego
- Nicholson KG, Ward P, Kinnersley N et al. Oral GS4104 in the treatment of influenza in adults is effective and reduces influenza-related complications and need for antibiotic treatment (abstract/poster). 21st International Congress of Chemotherapy; 1999 Jul 4-7; Birmingham, England.
- Nimmo CJ et al. Assessment of patient acceptance and inhalation technique of a pressurized aerosol inhaler and two breath-activated devices. Annals of Pharmacotherapy 1993; 27 : 922-7
- Monographie du Relenza^{MD} (zanamivir). Glaxo-Wellcome, 1999.
- Santé Canada. Effets graves imprévus de nouveaux médicaments antigrippaux : zanamivir (Relenza^{MD}) et oseltamivir (Tamiflu^{MD}). Bulletin Canadien EIM, oct 2000;10 (4)

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.