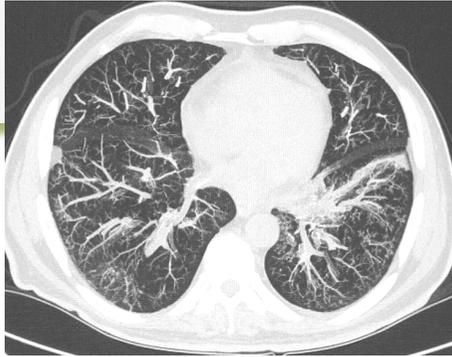




## Ribavirine dans les infections à VRS : indiquée ou non ?

Vendredi 27 novembre 2015

Claire Hussenet (Hôpital Saint Louis, Paris)



Mr S. **LLC**

**Rituximab fludarabine endoxan**  
d'octobre à mars 2015

RespiFinder VRS +  
Bronchiolite sur TDM,  
paucisymptomatique  
SatO2 96% AA

Mr A. **allogreffé de CSH**

Supplémentation en gammaglobulines  
Toux sèche modérée, rhinorrhée  
Fébrile 39°  
RespiFinder + VRS



## Infection (s) à VRS...

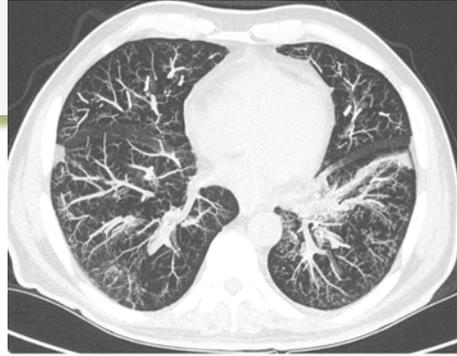
Mr D. **R CHOP lymphome  
folliculaire**

Détresse respiratoire aigue  
Épanchement pleural +  
opacité alvéolaire  
RespiFinder : + VRS



Mme B. **asthme** / TVO fixé ? SAOS  
Obésité morbide  
Toux sèche, bronchospasme  
Pas de signe ORL  
Pas d'immunodépression, diabète  
RespiFinder + VRS

(\*) URTI : Upper Respiratory Tract infection; (\*\*\*) LRTI : Low Respiratory Tract Infection



Mr S. LLC

**Rituximab fludarabine endoxan** d'octobre à mars 2015

RespiFinder VRS +

Bronchiolite sur TDM, paucisymptomatique

SatO2 96% AA

- Infection des voies respiratoires basses
- Rituximab et fludarabine
- < 1 an
- Indication théorique à un traitement par Ribavirine (ECIL 4)
- Qu'auriez-vous proposé ?
  
- Ce qu'on a fait : pas de traitement
- Surinfection à *Pseudomonas aeruginosa* à J7

- Absence de dyspnée
- Toux non productive
- Absence de syndrome inflammatoire biologique
- Qu'auriez-vous proposé ?

- Ce qu'on a fait
  - Tableau d'URTI (\*)
  - Risque d'évolution vers LRTID(\*\*) +++
  - Pas de ribavirine

Mr A. **allogreffé de CSH**

Supplémentation en gammaglobulines

**GvH chronique** digestive et cutanée

Toux sèche modérée,  
rhinorrhée

Fébrile 39°

RespiFinder + VRS



4 (\*) URTI : Upper Respiratory Tract infection; (\*\*) LRTID : Low Respiratory Tract Infection Disease

Mr D. R CHOP lymphome  
folliculaire

Détresse respiratoire aiguë

Épanchement pleural +  
opacité alvéolaire

RespiFinder : + VRS



- Infection des voies respiratoires basses
- Pneumopathie bactérienne associée, non documentée
- Facteur aggravant : chylothorax
- Qu'auriez-vous proposé ?
- Ce qu'on a fait :
  - Antibiothérapie
  - Évacuation pleurale
  - Amélioration clinique rapide

- Bronchospasme
- Apyrexie, pas de syndrome inflammatoire biologique
- Respifinder + VRS
- Toux sèche depuis 5 jours
- Qu'auriez-vous proposé ?
  
- Ce qu'on a fait
  - Corticothérapie
  - Evolution lentement favorable
  
- Ribavirine : pas d'indication chez l'immunocompétent
- Et pas d'alternative...

Mme B.

**Asthme** / TVO fixé ? SAOS

Obésité morbide

Toux sèche, bronchospasme

Pas de signe ORL

Pas d'immunodépression, diabète

# Pourquoi l'infection à VRS est problématique ?

- Infection virale communautaire, contagiosité importante, épidémies hivernales
- Tableaux cliniques
  - Décompensation aiguë d'une pathologie pulmonaire chronique
  - URTID : congestion nasale, rhinorrhée, odynophagie, otalgie
  - LRTID : toux, expectoration, wheezing, dyspnée, hypoxie, infiltrats pulmonaires
- Risque élevé de progression URTI vers LRTID chez les patients immunodéprimés (hématologie, allogreffe CSH +++)
- **Mortalité (#30%)** dans les LRTID, surinfections bactériennes et fongiques +++
- Chez l'allogreffé, risque de déclin de la fonction respiratoire à 1 an post allogreffe si infection dans les J100

## En pratique, quand et à qui proposer un traitement par ribavirine ?



- Recommandations sur le recours à la ribavirine
  - Etudes rétrospectives
  - Populations limitées
  - Pas d'étude randomisée contrôlée
- MAIS absence d'alternative thérapeutique réelle

**QUI TRAITER ?**

# Respiratory Syncytial Virus in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Factors Determining Progression to Lower Respiratory Tract Disease

Yae-Jean Kim,<sup>1,2</sup> Katherine A. Guthrie,<sup>1</sup> Alpana Waghmare,<sup>1,3,4</sup> Edward E. Walsh,<sup>5</sup> Ann R. Falsey,<sup>5</sup> Jane Kuypers,<sup>4</sup> Anne Cent,<sup>3,4</sup> Janet A. Englund,<sup>3,4</sup> and Michael Boeckh<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington; <sup>2</sup>Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea; <sup>3</sup>Seattle Children's Hospital, and <sup>4</sup>University of Washington, Seattle, Washington and <sup>5</sup>University of Rochester, New York, New York

- Objectif :  
Facteurs de risque de progression de l'infection des voies respiratoires hautes (URI) vers l'infection des voies aériennes basses (LRD)
- 181 patients : allogreffes et autogreffes de CSH

**Table 2. Multivariable Odds Ratios for Progression From URI to LRD (N = 175)**

	All LRD		Radiograph-positive LRD	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
<b>Smoker</b>				
No	1.0		1.0	
Yes	2.5 (1.1–5.6)	.03	2.0 (.8–4.8)	.14
Missing	1.7 (.4–7.2)	.50	2.3 (.5–10.4)	.28
<b>TBI conditioning</b>				
None or low (200 cGy)	1.0		1.0	
High (1200–1575 cGy)	2.5 (1.1–5.6)	.03	2.1 (.8–5.2)	.12
<b>Lymphocytes/mm<sup>3</sup> at URI</b>				
>500	1.0		1.0	
101–500	2.1 (.7–5.8)	.17	3.0 (.8–11.4)	.11
≤100	6.0 (1.9–18.9)	.002	10.3 (2.5–41.8)	.001
<b>Ribavirin</b>				

Facteurs de risque de progression vers une infection des VRB

Tabagisme

Irradiation corporelle totale

Lymphopénie < 100 / mm<sup>3</sup>

Augmentation du risque de LRD // diminution du taux de lymphocytes (pas de LRD si lymphocytes > 1000/mm<sup>3</sup>)

Abbreviations: CI, confidence interval; LRD, lower respiratory tract disease; OR, odds ratio; URI, upper respiratory infection.



# blood

## **Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections**

Dimpy P. Shah, Shashank S. Ghantaji, Ella J. Ariza-Heredia, Jharna N. Shah, Katia K. El Taoum, Pankil K. Shah, Lior Neshet, Chitra Hosing, Gabriela Rondon, Richard E. Champlin and Roy F. Chemaly

- Objectif : score permettant de classer les patients en fonction du risque de :
  - Progression URI vers LRTI
  - Décès
- Guider la prise en charge des patients au stade d'URI

URI : Upper Respiratory Infection

LRTI : Low Tract Respiratory Infection

# ISI (Immunodeficiency Scoring Index)

Table 1. Development of the ISI-RSV for patients presenting with RSV infections (N = 237)

Criteria	No. (%)			Weighing criteria	Assigned weights (score)	
	Patients 237, n (%)	Progression to LRTI 37, n (%)	AHR* (95% CI)			
1	ANC <500/ $\mu$ L	11 (5)	7 (64)	4.1 (1.4-11.6)	>2.5	3
2	ALC <200/ $\mu$ L	35 (15)	11 (31)	2.6 (1.02-6.4)	>2.5	3
3	Age $\geq$ 40 y	154 (65)	28 (18)	2.5 (1.1-5.6)	2.0-2.5	2
4	Myeloablative conditioning regimen	98 (41)	17 (17)	1.2 (0.6-2.3)	<2.0	1
5	GVHD (acute or chronic)	149 (63)	19 (13)	1.0 (0.5-2.2)	<2.0	1
6	Corticosteroids†	117 (49)	17 (15)	0.89 (0.4-1.8)	<2.0	1
7	Recent† or pre-engraftment allo-HSCT	21 (9)	5 (24)	0.68 (0.2-2.3)	<2.0	1
Maximum possible overall score‡						12
Low risk: 0-2 score, moderate risk 3-6 score, high risk 7-12 score						

- Cohorte de 237 allogreffés de CSH
- ISI max 12
- 3 groupes de patients en fonction du pronostic
- Risque faible, moyen, élevé

Shah DP, Ghantaji SS, Ariza-Heredia EJ, Shah JN, El Taoum KK, Shah PK, et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. Blood. 22 mai 2014;123(21):3263-8.

# Risque de progression vers LRTI et mortalité

**Table 2. Risk Factors of Respiratory Syncytial Virus–Associated Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients**

## Progression to LRTID

- Lymphopenia  $<0.2 \times 10^9/L$
- Older age
- Mismatched/unrelated donor
- Allogeneic HSCT  $<1$  mo
- Neutropenia  $<500/\mu L$
- No therapy with aerosolized ribavirin + IVIG

## Mortality

- Preengraftment
- Lymphopenia  $<0.2 \times 10^9/L$
- Allogeneic HSCT  $<1$  mo
- Severe immunodeficiency
- Older age ( $>65$  y)

Abbreviations: HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IVIG, intravenous immunoglobulin; LRTID, lower respiratory tract infectious disease.

Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. janv 2013;56(2): 258-66.

# PLACE DE LA RIBAVIRINE

# Ribavirine : un anti viral à spectre large

- Analogue nucléosidique de la guanosine
- Activation par triphosphorylation, mécanisme d'action complexe
- Cibles de la molécule triphosphate multiples
  - inhibition de la transcriptase virale pour les virus à ARN,
  - inhibition enzymatique de la synthèse de GTP avec diminution du pool cellulaire de nucléotides correspondants nécessaire aux répliquations cellulaires et virales,
  - inhibition de la production de la coiffe en 5' des ARN-messagers.
- **Mutagénèse dirigée mortelle**
- => spectre théorique étendu
- **Indication AMM : traitement de l'hépatite C chronique, en association avec l'interféron**

# Manipulation complexe et toxicité non négligeable

- Modalités d'administration
  - Voie systémique : PO ou IV
  - Aérosols (\*) (administration complexe)
- Pharmacocinétique
  - Biodisponibilité absolue 45-65 % (effet 1er passage hépatique)
- Elimination lente +++ (1/2 vie 150 heures)
- Métabolisme important, excrétion rénale
- Effets indésirables
  - **Anémie**, toxicité médullaire
  - Embryopathie, risque tératogène

(\*) pas utilisé en France, en raison du risque tératogène

# Données d'efficacité clinique

- Etude rétrospective
- Infections à VRS confirmées chez les allogreffés de CSH de 1996 à 2009
- 280 patients
  - 80 (29%) LRTI dans les 20 jours (médiane 1 jour [0-19j])
  - 44 (16%) décès dans les 90 jours (médiane 26 jours [1-82j])
- Facteurs de risque associés à la LRTI et mortalité toutes causes
  - Age, sexe masculin, neutropénie, lymphocytopénie
  - **Pas de traitement anti-viral / ribavirine au stade URTI**
- Ttt avec **aérosols de ribavirine au stade URTI** : seul facteur significatif de réduction du risque de LMART (83%) et de mortalité toute cause (57%), de mortalité associée au VRS (87%)

Shah DP, Ghantoji SS, Shah JN, El Taoum KK, Jiang Y, Popat U, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. J Antimicrob Chemother. août 2013;68(8):1872-80.

# Impact sur la progression vers LRTI et décès

Table 2. RSV-associated outcomes in the ISI-RSV risk groups stratified according to antiviral therapy at the URTI stage

Risk group	No.	LRTI, n (%)	Antiviral therapy at the URTI stage		No.	LRTI, n (%)	No.	LRTI, n (%)	Risk ratio for lack of antiviral therapy (95% CI)
			No.	LRTI, n (%)					
Progression from URTI to LRTI									
Low	69	5 (7)	25	4 (16)	44	1 (2)			7 (0.8-59.6)
Moderate	147	22 (15)	47	11 (23)	100	11 (11)			2.1 (0.9-4.6)
High	21	10 (48)	8	8 (100)	13	2 (15)			6.5 (1.8-23.6)
Death, n (%)									
Low	69	0	25	0	44	0			—
Moderate	147	4 (3)	47	2 (4)	100	2 (2)			2.1 (0.3-14.6)
High	21	6 (29)	8	5 (63)	13	1 (8)			8.1 (1.1-57.6)

We observed a significant trend of increasing incidence of progression from URTI to LRTI and RSV-associated mortality with increased risk ( $P < .001$ ). These trends were maintained even when we stratified the patients according to antiviral therapy. The incidence of both outcomes decreased when antiviral therapy was administered at the URTI stage.

- Traitement anti-viral :
  - Ribavirine en aérosols en monothérapie (URTI)
  - Ou ribavirine + IgV ou palivizumab (LRTI)

# Résultats séduisants... issus d'études rétrospectives

**Table 4. Summary of outcome data by type of regimen**

Intervention	No. of patients treated at URI	No. (%) progressed to LRI	No. (%) not treated at URI	No. (%) progressed to LRI	P	OR (95% CI)
AR alone	44	11 (25)	116	54 (47)	.01	2.6 (1.2-5.7)
AR + immunomodulator	95	11 (12)	174	78 (45)	< .001	6.2 (3.1-12.4)
IR/OR ± immunomodulator	22	4 (18)	52	18 (35)	.16	2.4 (0.7-8.1)
<b>Total</b>						
Total before adding 3 studies where outcome is available only for treated vs untreated	161	26 (16)	342	150 (44)	< .001	4.1 (2.5-6.5)
Total after adding 3 studies where outcome is available only for treated vs untreated	185	30 (16)	360	161 (45)	< .001	4.2 (2.7-6.5)

No. (%) of patients treated at LRI	No. (%) of deaths	No. of patients not treated at LRI	No. (%) of deaths	P	OR (95% CI)
56	28 (50)	9	8 (89)	.04	8.0 (0.9-68.3)
136	33 (24)	22	17 (77)	< .001	10.6 (3.6-31.0)
48	26 (54)	4	3 (75)	.62	2.5 (0.2-26.2)
240	87 (36)	35	28 (80)	< .001	7.0 (2.9-16.8)
265	94 (35)	43	30 (70)	< .001	4.2 (2.1-8.4)

## ... et d'études prospectives de faible puissance

- Étude de cohorte prospective non contrôlée
- 13 infections VRS dont 7 URTI et 8 LRTI
- Ribavirine orale 10mg/kg/j, max 60 mg/kg/j en fonction de la réponse et de la tolérance
  - 10mg/kg/j : inefficace sur la progression vers LRTI
  - Augmentation des doses : 6/7 URTI réponse et survie
  - 6/8 LRTI survie
- Pas de toxicité limitant la dose
- Efficacité avec dose recommandée 20mg/kg/j

Casey J, Morris K, Narayana M, Nakagaki M, Kennedy GA. Oral ribavirin for treatment of respiratory syncytial virus and parainfluenza 3 virus infections post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. nov 2013;48(12):1558-61.

# Une étude prospective randomisée... interrompue

- Étude prospective multicentrique, greffe de CSH
- URTI VRS
- Randomisation : ribavirine 2 g x 3 / jour vs. traitement symptomatique 10 jours
- Critères de jugement : progression vers LRTID, charge virale, tolérance
- 14 patients, arrêt après 5 ans, difficultés de recrutement
  - 1/9 pneumonie 1 mois post randomisation chez les patients recevant de la ribavirine
  - vs. 2/5 patients who received supportive care (P=.51)
- Bonne tolérance, pas d'arrêt du traitement pour effets indésirables
- **Tendance à une baisse de la charge virale à J10 mais sans significativité**

Boeckh M, Englund J, Li Y, Miller C, Cross A, Fernandez H, et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 janv 2007;44(2):245-9.

# Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus

**Hans H. Hirsch,<sup>1,2</sup> Rodrigo Martino,<sup>3</sup> Katherine N. Ward,<sup>4</sup> Michael Boeckh,<sup>5</sup> Hermann Einsele,<sup>6</sup> and Per Ljungman<sup>7,8</sup>**

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Basel, <sup>2</sup>Transplantation and Clinical Virology, Department of Biomedicine, University of Basel, Switzerland; <sup>3</sup>Department of Hematology, Autonomous University of Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Division of Infection and Immunity, University College London, United Kingdom; <sup>5</sup>Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington; <sup>6</sup>Department of Internal Medicine II, Julius-Maximilians-University Würzburg, Germany; <sup>7</sup>Department of Hematology; Karolinska University Hospital, and <sup>8</sup>Division of Hematology, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

# Principes de la prise en charge

- Report de conditionnement / chimiothérapie
- Traitement par Ribavirine aérosols ou systémique ET Ig IV (BII)
  - Allogreffe CSH avec URTID
  - Allogreffe CSH avec Fdr progression vers LRTID et décès

**Table 5. Recommendations for Community-Acquired Respiratory Virus Treatment in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Leukemia Patients**

- Deferral of conditioning therapy should be considered for patients with CARV RTID planned for allogeneic HSCT (**BII**)
- Deferral of conditioning/chemotherapy could be considered for patients with CARV RTID scheduled for chemotherapy of hemato-oncological diseases (**BIII**)
- Patients with RSV URTID undergoing allogeneic HSCT or recipients of allogeneic HSCT with risk factors for progression to RSV LRTID and death should be treated with aerosolized or systemic ribavirin and IVIG (**BII**)
- For allogeneic HSCT patients with HPIV LRTID, treatment with aerosolized or systemic ribavirin and IVIG may be considered (**BIII**)
- For allogeneic HSCT patients with CARV URTID or CARV LRTID other than RSV or HPIV, aerosolized or systemic ribavirin and IVIG treatment cannot be recommended (**CIII**)

# Quelles sont les modalités de traitement ?

- *Ribavirine en aérosols*
- *3g sur 2h / 8h ou 6g en continu sur 18h/jour*
- *7 à 10 jours (\*)*
  
- Ribavirine systémique
- 10 à 30 mg/kg en 3 doses
- PO ou IV
  
- **Allogreffés de CSH** avec LRTI ou à haut risque de LRTI : combinaison avec Ig IV ou Ig enrichis en anti RSV
  
- (\*) pas utilisé en France, en raison du risque tératogène

**Table 6. Recommendations for Respiratory Syncytial Virus Treatment in Hematological Patients**

- For treatment of RSV, aerosolized ribavirin can be administered as 2 g for 2 h every 8 h or as 6 g over 18 h/d for 7–10 d **(BII)**.
- For treatments using aerosolized ribavirin, appropriate precautions should be applied to avoid environmental exposure and thereby potentially teratogenic effects in pregnant healthcare workers and visitors **(AII)**.
- Patients on aerosolized ribavirin should be monitored and treated for adverse events including claustrophobia, bronchospasm, nausea, conjunctivitis, and declining pulmonary function **(BII)**.
- For treatment of RSV, systemic ribavirin can be administered orally **(BIII)** or intravenously for patients unable to take oral medication (10–30 mg/kg body weight in 3 divided doses) **(CIII)**.
- Patients on systemic ribavirin should be monitored and treated for adverse events including hemolysis, abnormal liver function tests, and declining renal function **(BIII)**.
- For allogeneic HSCT patients with RSV LRTID or at high risk for RSV LRTID, aerosolized or systemic ribavirin therapy may be combined with IVIG or anti-RSV-enriched antibody preparations **(BIII)**.

# ET LES AUTRES MOLECULES ?

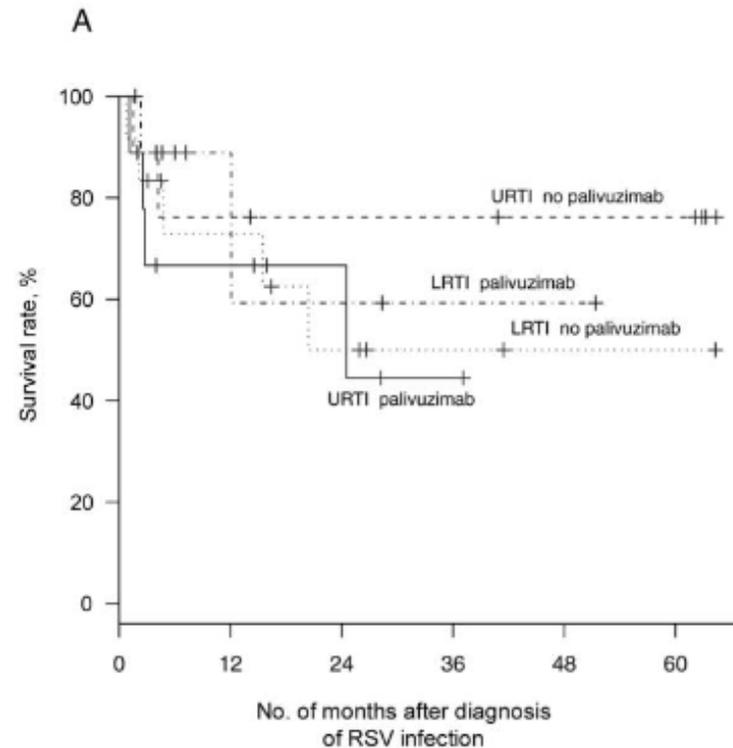
# Palivizumab (Synagis®)

- Anticorps monoclonal anti VRS
- Inhibiteur de fusion par reconnaissance de la glycoprotéine de fusion F
- Dose mensuelle 15mg/kg IM ou IV
- Essai randomisé vs. placebo : étude IMPACT
  - Diminution de 55% de l'incidence des hospitalisations
  - Pas de différence sur la sévérité
- AMM européenne, depuis 2000
  - Prématurés nés < 35 SA, < 6 mois
  - < 2 ans avec ATCD de dysplasie bronchopulmonaire ayant nécessité un ttt dans les 6 mois ou cardiopathie congénitale

Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impact-RSV Study Group. Pediatrics. sept 1998;102(3 Pt 1):531-7.

# Palivizumab chez l'adulte ?

- Prophylaxie dans certains centres chez l'allogreffé de CSH à haut risque
- 40 allogreffés infection VRS
- 19 palivizumab (dont 9 URTI)
  - 22 LRTI
  - Pas de prévention de la survenue de LRTI
  - pas d'impact sur la survie.



de Fontbrune FS, Robin M, Porcher R, Scieux C, de Latour RP, Ferry C, et al. Palivizumab treatment of respiratory syncytial virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 oct 2007;45(8):1019-24.

# DES PERSPECTIVES ENCOURAGEANTES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

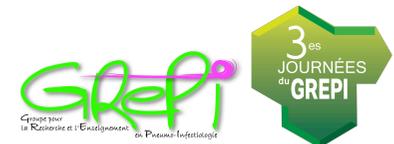
ORIGINAL ARTICLE

# Oral GS-5806 Activity in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study

John P. DeVincenzo, M.D., Richard J. Whitley, M.D., Richard L. Mackman, Ph.D.,  
Cecilia Scaglioni-Weinlich, M.D., Lisa Harrison, M.L.T., Eric Farrell, B.S.,  
Stephen McBride, B.S., Robert Lambkin-Williams, Ph.D., Robert Jordan, Ph.D.,  
Yan Xin, Ph.D., Sriniramanathan, Ph.D., Thomas O'Riordan, M.D.,  
Sandra A. Lewis, M.S., Xiaoming Li, Ph.D., Seth L. Toback, M.D.,  
Shao-Lee Lin, M.D., Ph.D., and Jason W. Chien, M.D.

DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, Scaglioni-Weinlich C, Harrison L, Farrell E, et al.  
Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. N Engl J Med. 21 août  
2014;371(8):711-22.

30



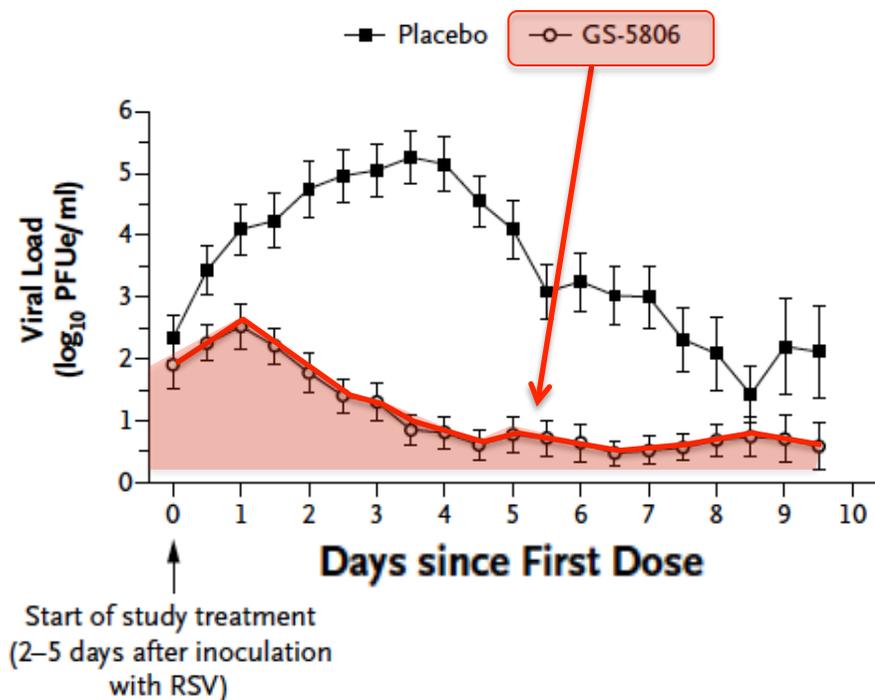
## GS 5806

- GS 5806 oral (inhibiteur d'entrée du VRS) vs. placebo
- Étude randomisée, en double aveugle
- Étude de phase II : infection VRS par voie intranasale chez des adultes sains
- Critères de jugement
  - principal : charge virale
  - secondaires : symptomatologie respiratoire (score), mucus (poids)

DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, Scaglioni-Weinlich C, Harrison L, Farrell E, et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. N Engl J Med. 21 août 2014;371(8):711-22.

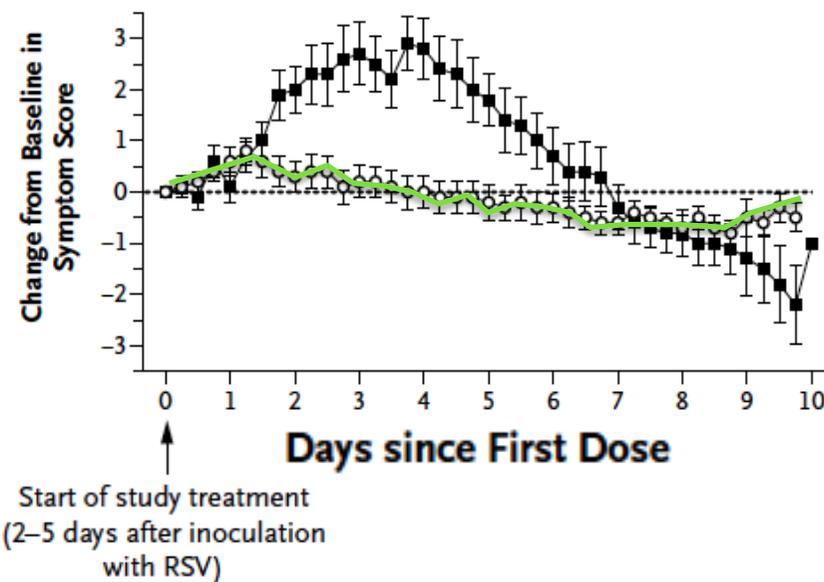
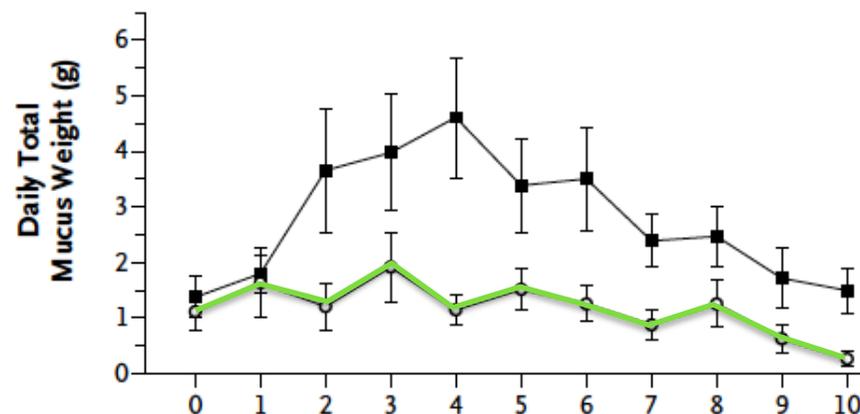
# Efficacité du GS-5806 sur l'infection à VRS

A Cohorts 1-4



Pas d'effet indésirable sévère

- Élévation modérée ALAT
- neutropénie



DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, Scaglioni-Weinlich C, Harrison L, Farrell E, et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med.* 21 août 2014;371(8):711-22.

# Etudes multicentriques en cours GILEAD

- 1 Recruiting** [Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of GS-5806 in Hospitalized Adults With Respiratory Syncytial Virus \(RSV\) Infection](#)  
**Condition:** Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infections  
**Interventions:** Drug: GS-5806; Drug: Placebo to match GS-5806
- 2 Recruiting** [GS-5806 in Lung Transplant \(LT\) Recipients With Respiratory Syncytial Virus \(RSV\) Infection](#)  
**Condition:** Respiratory Syncytial Virus (RSV)  
**Interventions:** Drug: GS-5806; Drug: Placebo
- 3 Recruiting** [GS-5806 in Hematopoietic Cell Transplant Recipients With Respiratory Syncytial Virus Infection of the Upper Respiratory Tract](#)  
**Condition:** Respiratory Syncytial Virus  
**Interventions:** Drug: GS-5806; Drug: Placebo
- 4 Recruiting** [GS-5806 in Hematopoietic Cell Transplant Recipients With Respiratory Syncytial Virus \(RSV\) Infection of the Lower Respiratory Tract](#)  
**Condition:** Respiratory Syncytial Virus  
**Interventions:** Drug: GS-5806; Drug: Placebo

<https://clinicaltrials.gov/>

- Absence de dyspnée
- Toux non productive
- Absence de syndrome inflammatoire biologique
- Qu'auriez-vous proposé ?

- Ce qu'on a fait
  - Tableau d'URTI (\*)
  - Risque d'évolution vers LRTI(\*\*) +++

Mr A. allogreffé de CSH

Supplémentation en gammaglobulines

**GvH chronique** digestive et cutanée

Toux sèche modérée,  
rhinorrhée

Fébrile 39°

Respifinder + VRS



Inclusion étude GS-US-218-0108  
(GS 5806 vs. placebo)

- Bronchospasme
- Apyrexie, pas de syndrome inflammatoire biologique
- Respifinder + VRS
- Toux sèche depuis 5 jours
- Qu'auriez-vous proposé ?
  
- Ce qu'on a fait
  - Corticothérapie
  - Evolution lentement favorable

Inclusion étude GS-US-218-1227  
(GS 5806 vs. placebo)

Mme B.  
Asthme / TVO fixé ? SAOS  
Obésité morbide  
Toux sèche, bronchospasme  
Pas de signe ORL  
Pas d'immunodépression, diabète

# Autres molécules en développement

- ADMA Biologics : Immunoglobuline RI-002
  - Étude de phase III : recrutement terminé
- Teva's MicroDoseTherapeutix : inhibiteur de fusion inhalé MDT-637
  - Études de phase I terminées : bonne tolérance
  - Étude de phase II : résultats en attente
- Ablynx : Anticorps anti-RSV ALX-0171
  - entering mid-stage development.
- AstraZeneca
  - Ac anti RSV préventif motavizumab : développement interrompu en 2010
  - Candidat vaccin MEDI 559

## Focus sur MDT - 637

- MDT-367 : inhibiteur de fusion, traitement inhalé
- Évaluation de l'activité in vitro vs. ribavirine
- Comparaison des IC50 : 0,5 à 7,37 ng/ml selon les souches  
>>> Ribavirine
  - Concentration dans les sécrétions respiratoires >>> ribavirine

Pareek R. et al, **In vitro superiority of RSV Fusion Inhibitor MDT-637 vs. ribavirin predicts improved clinical benefit.** Conference: 43rd Annual Critical Care Congress, Volume: 41.  
<http://www.researchgate.net/publication/278299229>

- Étude de phase II en attente de la publication des résultats
- Bonne tolérance, peu d'effets indésirables

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Inhaled MDT-637 in Healthy Volunteers. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355016>

## En conclusion... et en pratique

- Ribavirine, malgré une efficacité limitée, doit être discutée
  - Patients à haut risque d'infection sévère, avec FDR de mortalité
  - Allogreffés de CSH +++
  - En cas d'**URTID** à VRS
- Balance bénéfice / risque car toxicité importante
- Seul traitement disponible à l'heure actuelle
- L'espoir, c'est l'avenir... et les nouvelles molécules

# Le meilleur traitement... la prévention !

**Table 3. Recommendations on Prevention of Community-Acquired Respiratory Virus Infection**

- It is recommended that patients and contact persons should adhere to good personal hygiene, including frequent hand washing, covering the mouth when coughing and sneezing, and disposing safely of oral and nasal secretions (**AII**).
- Leukemia patients and HSCT patients should avoid contact with individuals with RTI in the hospital and in the community (**AII**).
- Young children should be restricted from visiting patients and wards because of the higher risk of CARV exposure, prolonged shedding, and ease of transmission (**BII**).
- All visitors and HCWs with RTI should be restricted from access to patients and wards (**AII**).
- Inside care facilities, infection control measures should be applied to leukemia and HSCT patients with RTI, including isolation rooms and application of strict protection measures (gloves, gowning, masks, eye protection) for HCWs and visitors (**AII**).
- Outpatients with RTI should be seen and treated in accordance with infection control measures, ie, in facilities and rooms separated from other HSCT and leukemia patients (**AII**).

Recommandations  
... **AII** !





Merci de votre attention