

HCSP – CsMt 27 aout 2010

Utilisation et Efficacité des INA sur la Grippe A(H1N1)v de l'Adulte : Analyse de la Littérature

Christian Chidiac

christian.chidiac@univ-lyon1.fr

Recherche bibliographique

- 4 études « population générale »
- 2 études « portage viral »
- 2 études « femmes et grossesses »
- 2 études « modèle animal »

Efficacité dans la Population Générale

- Etude observationnelle, 24/03 au 01/06 2009, Mexico
- Grippe confirmée/probable/suspectée
- 58 pts de réanimation
 - APACHE II : $20,1 \pm 11,9$
 - SOFA : $9,0 \pm 4,3$
 - 50 pts : VM pour SDRA ou hypoxémie réfractaire
- TT INA : 45 (78%) pts (44 oseltamivir, 6 zanamivir)
 - Le % de pts survivants est supérieur si tt par INA :
 - OR, 8.5 ; 95 % CI , 1,2 – 62,8 ; P = .04
 - (exclusion des décès précoces < 72 h)

Efficacité dans la Population Générale

- Etude rétrospective, 99 premiers cas hospitalisés, NYC.
- 25/04 au 24/05 2009
- Confirmation RTPCR
- 24 pts (25%) USI, 7 VM,
- 4 (4%) décès
- 76 pts tt par oseltamivir.
- Réduction significative de la durée médiane d'hospitalisation (2 j vs 3 j, $p = 0.03$) si tt précoce < 2 j après le débuts des symptômes

Effacité dans la Population Générale

- 272 premiers cas hospitalisés rapportés aux CDC par 24 états, USA, du 01/05 au 09/06 2009
- Confirmation : RTPCR
- 67 (25%) pts admis USI
- INA : 200/268 pts (188 oseltamivir, 19 zanamivir)
- Analyse multivariée :
 - Le **seul** élément associé à une évolution favorable est la mise sous INA dans un **délai ≤ 2 j** après le début des symptômes.

Effacité dans la Population Générale

- Etude rétrospective
- 96 cas hospitalisés, 09 2009, CDC de Taiwan
- Confirmation RTPCR
- Risque de développer une défaillance respiratoire en analyse multivariée :

	OR	IC 95%	P
Lymphocytes < 800/mm ³	10.1	2.0 – 52.6	0.005
SOFA ≥ 4 admission	32.3	4.6 – 25	0.000
Oseltamivir > 48h	16.1	1.9 – 14.3	0.011

Etude de Portage Viral

- Etude observationnelle, 70 pts consécutifs hospitalisés et confinés, du 27/04 au 24/06 2009, Singapour.
- Confirmation RTPCR,
- Identification des isolats par influenza A & B DFA kit et LIGHT DIAGNOSTIC (Millipore)
- Institution du TT ≤ 2 j
 - Réduction du pourcentage de patients positifs à J7
 - 22% vs 53%, $p = ,01$
 - Mais pas à J 5
 - 78% vs 88%, NS

Etude de Portage Viral

- Etude observationnelle, 426 pts en confinement, de 05 à 06 2009, Chine
- Confirmation RTPCR
- Durée médiane du portage : 6 jours (1-17)
- Facteurs indépendants de portage prolongé au delà de 5 j :
 - Age < 14 ans,
 - Sexe masculin
 - Oseltamivir débuté > 48 h : OR 4,46 (IC95% : 2.58-7.72), $p < .001$

Femmes et Grossesses

- Etude rétrospective, du 23/04 au 11/08 2009
- 293 femmes hospitalisées Californie USA
- 94 grossesses, 8 postpartum, 137 non prégnantes
- Grippe
 - probable : RTPCR + grippe A sans sous type
 - confirmée : RTPCR + A(H1N1)v
- USI : 18 grossesses (19%), 4 post partum (50%), 41 non prégnantes (30%),
- VM : 13/91 grossesses, 3/8 post partum, 36/122 non prégnantes
- TT différé > 48 h : majoration significative du risque d'admission en USI ou de décès (13/30 vs 3/30). RR 4,3 ; IC95% 1,4 à 13,7

Femmes et Grossesses

- Etude observationnelle 04 21/08 2009, USA
- 788 grossesses, 509 hospitalisées, 115 en USI, 77 VM
- Grippe probable : ILI, test positif grippe A et RTPCR - H1, H3
- Grippe confirmée : RTPCR A(H1N1)v + ou culture +
- INA : 589 (oseltamivir : 492)
- Mise sous traitement différée > 4 jours vs < 2 j :
 - Augmentation du taux d'admission en réanimation : 56,9% vs 9.4%. RR 6.0; IC 95% 3.5-10.6.
 - Augmentation du taux de VM 56% vs 5%, RR12.3 ; IC95% 5.4 – 27.7.
 - Mortalité supérieure : 27% vs 0,5% : RR, 53.5; 95% CI, 7.3-391.7)

Posologie d'Oseltamivir et Grippe Sévère : Études sur Modèle Animal

- Yen HN J Infect Dis 2005
 - A/Vietnam/1203/04 (H5N1)
 - Modèle souris
 - Effet antiviral dépendant de la posologie et de la durée de tt : survie et titres viraux dans les organes (cerveau)
 - 8 j > 5 j
 - 10 mg/kg > 1 mg/kg
- Govorkova EA AAC 2007
 - A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)
 - Modèle furet
 - 5 mg/kg : effet protecteur ssi < 4h après induction
 - 25 mg/kg nécessaires si tt à H24 après induction (poso humaine x 5)

Posologie d'Oseltamivir et Grippe Sévère : En Clinique Humaine

- Rello J Critical Care 2009
- MMWR 2009, 58:536-541 & MMWR 2009, 58:749-752
 - Doubler la posologie
 - Bonne tolérance, profil comparable d'effets secondaires
- Nicholson KG Lancet 2000
 - Etude AMM : troisième bras avec une posologie double d'oseltamivir
 - Pas de gain en efficacité
 - Pas de moins bonne tolérance
- WHO 2009
- Ariano RE. CMAJ 2010
 - Posologie élevée (150 mg bid) en cas de forme progressive ou sévère.
 - Début immédiatement après admission;
 - Durée de traitement > 5j, 10 j

Conclusion

- Études
 - Non spécifiquement dessinées pour évaluer les INA
 - Observationnelles, ou rétrospectives.
 - Concernent principalement oseltamivir
- Arguments en faveur de l'efficacité
 - Efficacité liée au délai de traitement
 - Réduction durée hospitalisation, transfert USI, défaillance respiratoire, décès
 - Réduction du portage viral
- Doublement posologie d'oseltamivir
 - Dans les formes sévères