

Intérêt d'un traitement précoce par antiviral pour réduire la sévérité et la mortalité par grippe A(H1N1)2009 : données issues de la surveillance des formes graves

Institut de veille sanitaire, 21 décembre 2009

Du 1^{er} juillet au 2 novembre 2009, les cliniciens signalaient à l'Institut de veille sanitaire les hospitalisations avec un diagnostic de grippe A(H1N1) confirmé au laboratoire ou probable. Depuis le 2 novembre, le signalement des cliniciens à l'InVS se limite aux formes graves (admis en unité de soins intensifs ou en service de réanimation ou décédés). Chaque signalement de cas s'accompagne d'un suivi de l'évolution du patient jusqu'à sa sortie ou son décès.

Au 16 décembre 2009, 513 cas non graves et 724 cas graves hospitalisés ont été signalés. Parmi eux, 127 sont décédés. Une description détaillée des cas graves est présentée chaque semaine dans le bulletin de l'InVS (<http://www.invs.sante.fr/>).

En prenant comme population de référence les formes non graves, nous avons évalué le risque de forme grave ou de décès de la grippe, en fonction de la prise ou non d'antiviraux dans les 48 heures après le début des signes cliniques. Les cas pour lesquels les informations concernant la prise d'antiviraux ou le délai après le début des signes étaient manquantes n'ont pas été retenus dans l'analyse. La comparaison des groupes de patients a été faite par le calcul des odds ratio.

L'analyse indique qu'en comparaison des formes non graves, les patients atteints de formes graves et les patients décédés avaient moins souvent bénéficiés d'un traitement par Oseltamivir commencé dans les 48 heures après le début des signes (tableau 1). Cette association entre gravité et traitement précoce par l'Oseltamivir est observée pour les patients ayant des facteurs de risque comme pour ceux n'en ayant pas.

Tableau 1 - Distribution du nombre de cas selon la prise ou non d'antiviraux dans les 48 heures après le début des signes et en fonction de la présence de facteur de risque

	Non graves	Graves non décédés	Décédés
Tous			
48 h ou moins	152	116	16
Plus de 48 h ou pas de traitement	113	180	62
Odds ratio		2,1	5,2
Intervalle de confiance à 95%		1,5-2,9	2,9-7,5
Avec facteur de risque			
48 h ou moins	100	90	15
Plus de 48 h ou pas de traitement	60	133	51
Odds ratio		2,5	5,7
Intervalle de confiance à 95%		1,6-3,7	2,9-10,9
Sans facteur de risque			
48 h ou moins	50	20	1
Plus de 48 h ou pas de traitement	50	42	10
Odds ratio		2,1	10,0
Intervalle de confiance à 95%		1,1-4,1	1,2-81,1

Au niveau international plusieurs études publiées suggèrent également que le risque de formes graves ou de décès est diminué quand l'Oseltamivir est pris dans les 48 heures après le début des signes (tableau 2). Quand les études prennent en compte le traitement par Oseltamivir quel que soit le délai entre le début des symptômes et son administration, l'effet protecteur apparaît de manière inconstante. Ceci peut être lié au fait que les patients sévères reçoivent le plus souvent un traitement, même tardif, au moment de leur hospitalisation.

Tableau 2 - Intérêt des antiviraux pour réduire les risques de forme grave de grippe A(H1N1)2009

Intérêt pour réduire la sévérité	Patients hospitalisés hors USI et survivants	Patients hospitalisés en USI ou décédés	P
USA [1]			
Traitement par antiviral dans les 48h après le début des symptômes	144/203 (71%) 62/139 (45%)	56/65 (86%) 13/56 (23%)	0,014 0,005
Intérêt pour réduire la mortalité	Patients survivants	Patients décédés	P
USA [1]			
Traitement par antiviral dans les 48h après le début des symptômes	39/46 (85%) * 13/37 (35%) *	17/19 (89%) * 0/19 (0%) *	NS 0,002
Californie, USA [2]			
Traitement par antiviral dans les 48h après le début des symptômes	631/787 (80%) 339/631 (54%)	70/97 (72%) 18/70 (26%)	0,07 <0,001
Québec, Canada [3]			
Traitement par antiviral	265/300 (88%) *	43/67 (64%)	<0,001
Délai médian entre le début des symptômes et l'initiation du traitement (jours)	3	3,5	
Mexique [4]			
Nombre de patients hospitalisés	34 *	24 *	
Odds ratio (probabilité d'avoir été traité par antiviral chez les survivants vs les décédés (Intervalle de confiance à 95%))	8,5 (1,2-62,8) †		

* Patients hospitalisés en unité de soins intensifs

† Le calcul de l'odds ratio exclut les patients décédés précocement, moins de 72 heures après le début des symptômes (manque d'opportunité du traitement).

En conclusion

Ces résultats issus de la surveillance des formes graves sont en faveur d'un effet protecteur des complications graves de la grippe à A(H1N1)2009 du traitement précoce par Oseltamivir. Notre analyse a des limites car réalisée sur des données observationnelles portant uniquement sur des cas hospitalisés. De plus nous n'avons pas pu prendre en compte d'éventuels facteurs de confusion et les informations concernant les modalités du traitement antiviral étaient manquantes pour environ 50% des cas. Cependant, le fait que le risque de formes graves soit diminué si l'Oseltamivir est pris dans les 48 heures après le début des signes a aussi été observé dans plusieurs autres pays (tableau 2).

Ces éléments issus de la surveillance sont donc en faveur de l'intérêt d'un traitement précoce par antiviraux pour réduire le risque de formes graves ou de décès de grippe A(H1N1)2009. Ils ne permettent cependant pas d'analyser le bénéfice du traitement pris au-delà de 48 heures. Les données françaises indiquent aussi que l'efficacité des antiviraux se manifesterait non seulement pour les sujets avec facteur de risque mais également pour ceux n'en ayant pas et qui comptent aujourd'hui pour environ 20% des cas graves et 15 % des décès pour grippe en France.

Références

- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med.* 2009 Nov 12;361(20):1935-44. Epub 2009 Oct 8.
- Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA.* 2009 Nov 4;302(17):1896-902.
- Flash influenza. Santé et Services Sociaux du Québec. 11 décembre 2009 (http://www.sante-societe.com/sujets/prob_sante/influenza/download.php?f=09f73b085261305cfbe8cb6b05654c6a).
- Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA.* 2009 Nov 4;302(17):1880-7.