



Effacité et tolérance de la bithérapie oseltamivir - zanamivir par rapport aux monothérapies oseltamivir ou zanamivir dans le traitement de la grippe saisonnière : essai randomisé en double aveugle

Janvier – Mars 2009

Avec la participation de 300 médecins généralistes libéraux

Chef de projet

Cécile Charlois Ou, LRPI, UFR de Médecine Site Bichat, 16 Rue Henri Huchard, Paris

Comité de pilotage de l'essai :

Laurent Andreoletti, Thierry Blanchon, Fabrice Carrat, Xavier Duval, Aurélie Guimfack, Catherine Leport, Bruno Lina, Sandrine Loubière, France Mentré, Anne Mosnier, Annick Tibi, Florence Tubach, Sylvie van der Werf

Comité scientifique de l'essai :

Antoine Flahault, François Bricaire, Jean-Paul Moatti, Philippe Arnaud, Jean-Marie Cohen

Investigateur principal :

Pr. Catherine Leport

Laboratoire de Recherche en pathologie infectieuse
Université Diderot- Paris 7, UFR de Médecine Site Bichat
16 Rue Henri Huchard, 75018 PARIS

Promoteur :

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP- HP)

Direction de la Politique Médicale
Sce de la Recherche Clinique et du Développement, l'hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux – 75010 paris (www.drcc.ap-hop-paris.fr)

Présentation de l'essai

En 2008, dans le cadre de la préparation au risque pandémique, le groupe BIVIR a souhaité participer à mieux définir les protocoles de prescription et d'utilisation des antineuraminidases, notamment dans la perspective de cas possibles, afin de réduire le risque d'émergence de souches résistantes. Il est apparu opportun de déterminer s'il existe un bénéfice virologique (durée d'excrétion virale) et clinique (durée des symptômes) à l'utilisation d'une bithérapie par rapport à une monothérapie basée sur l'utilisation d'antineuraminidases. Dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique, nous avons comparé, chez des adultes présentant une grippe A diagnostiquée par test diagnostic rapide (TDR), la réponse virologique (Jour J2) et clinique de la bithérapie oseltamivir-zanamivir par rapport aux monothérapies d'oseltamivir plus placebo et de zanamivir plus placebo.

Objectifs de cette étude

Objectif principal

▪ Comparer, en France métropolitaine chez des patients adultes symptomatiques et infectés par un virus influenza A, l'efficacité virologique de deux jours de traitement (J2) associant l'oseltamivir et le zanamivir par rapport à l'utilisation de l'oseltamivir avec placebo et du zanamivir avec placebo.

Objectifs secondaires

▪ Evaluer et comparer entre J0 et J2 chez les patients adultes inclus dans chacun des bras de l'étude la réduction de la durée et la sévérité des symptômes grippaux et leurs complications cliniques

Méthode de l'enquête

Etude randomisée, contrôlée contre placebo, en double insu, réalisée en ville durant l'épidémie de grippe saisonnière 2008/2009 par des médecins généralistes de tout le territoire de France métropolitaine. Ces médecins ont été recrutés par l'intermédiaire des réseaux de surveillance GROG et Sentinelles, par le biais des départements de médecine générale et par voie de presse.

900 adultes présentant un syndrome pseudo-grippal de moins de 36 heures et un TDR positif pour la grippe A devaient être randomisés pour recevoir :

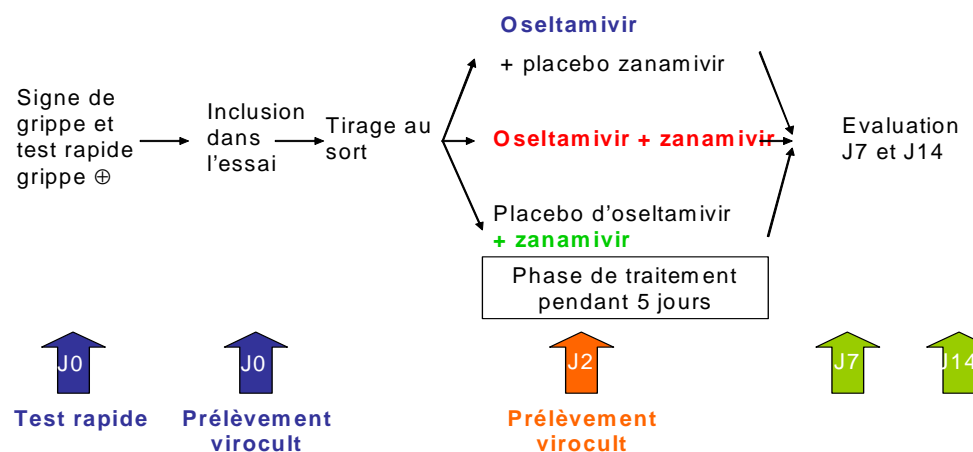
- 75 mg 2 fois /jour d'oseltamivir par voie orale plus zanamivir 10 mg par inhalation 2 fois /jour (OZ),
- ou oseltamivir plus placebo inhalé (O),
- ou zanamivir plus placebo par voie orale (Z).

Le succès virologique était défini comme une charge virale nasale (RT-PCR) à J2 inférieure à 200 copies équivalent génome (cgeq/ml).

La réponse clinique était évaluée régulièrement entre J0 et J14. Le critère de jugement était la durée et l'intensité des symptômes. 7 symptômes de grippe ont été recueillis (congestion nasale, maux de gorge, toux, douleurs musculaires, fatigue, céphalées et fièvre) et notés selon leur intensité (0, aucun; 1, doux; 2, modéré; 3, sévère).

Devant l'apparition de la pandémie A/H1N1 2009, l'essai a été suspendu avec levée d'aveugle et analyse des données obtenues en mai 2009.

SCHÉMA DE L'ÉTUDE



Ce que l'on en retient

Participation des médecins

145 MG ont inclus au moins un sujet dans l'essai.

Résultats

▪ Caractéristiques à l'inclusion :

Les 541 patients inclus (OZ, n=173; O, n=192; Z, n=176) avaient une durée moyenne des symptômes à l'inclusion de 25 heures, 63% avaient une infection par le virus grippal A(H3N2).

Nous remercions particulièrement les médecins généralistes investigateurs sans qui cette enquête n'aurait pas été possible.

Cette plaquette est destinée à vous informer des principaux résultats.

Vos remarques et suggestions sont les bienvenues.

Ce que l'on en retient

Les caractéristiques des 447 sujets ayant une grippe A virologiquement confirmée par RT-PCR sont présentées ci-dessous :

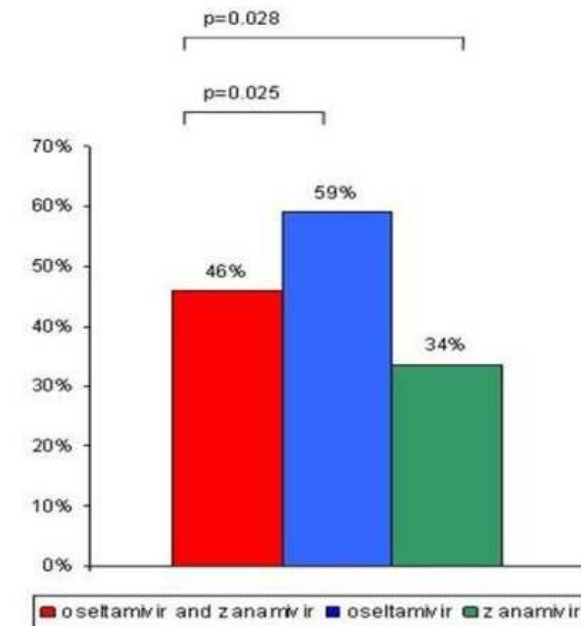
CARACTERISTIQUES A L'INCLUSION			
	O + Z n=157 (35.1%)	O n=141 (31.6%)	Z n=149 (33.3%)
Age (année) : moyenne (SD)	38.8 (13)	39.6 (13)	40.1 (14)
Hommes nb (%)	75 (48%)	73 (52%)	75 (51%)
Fumeurs nb (%)	22 (14%)	15 (11%)	20 (14%)
Fièvre ≥ 38°C à l'inclusion nb (%)	120 (69%)	115 (73%)	116 (76%)
Initiation du traitement ≤ 24 h après le début des symptômes nb (%)	72 (46%)	68 (48%)	86 (58%)
Intensité des symptômes par patient			
moyenne (ET)	15 (4)	14 (4.6)	15 (4)
% d'intensité max : moy. (ET)	70.1% (20)	68% (22)	71% (19)
Sous-type du virus Influenza			
H1N1	8 (5%)	4 (3%)	6 (4%)
H3N2	118 (75%)	116 (82%)	109 (73%)
non déterminé	31 (20%)	21 (15%)	34 (23%)

▪ Résultats virologiques :

Dans l'analyse en intention de traiter (ITT), chez les 447 patients ayant une grippe A virologiquement confirmée par RT-PCR, la réponse virologique était respectivement de 46%, 59% et 34% pour les bras OZ, O et Z (p=0.025, p=0.028 pour les comparaisons OZ/O et OZ/Z).

La diminution moyenne de charge virale entre J0 et J2 était de 2.14, 2.49 et 1.68 log₁₀ cgeq/ml (p=0.060, p=0.016 pour les comparaisons OZ/O et OZ/Z).

RESULTATS VIROLOGIQUES					
	O + Z n=157	O n=141	P value O+Z/O	Z n=149	P value O+Z /Z
RT-PCR grippe A à J2 < 200 cgeq/μL (%)	46%	59%	0.025	34%	0.028
Charge virale moyenne (ET) à J0 (log 10 cgeq/μL)	4.36 (1.36)	4.57 (1.32)		4.34 (1.37)	
Diminution moyenne (ET) de la charge virale entre J0 et J2 (log 10 cgeq/μL)	2.14 (1.54)	2.49 (1.52)	0.060	1.68 (1.68)	0.016



Ce que l'on en retient

▪ Résultats cliniques :

Les délais médians de disparition des symptômes étaient respectivement de 4.0, 3.0 et 4.0 jours ($p=0.030$, $p=0.77$ pour OZ/O et OZ/Z).

Les délais médians de disparition des symptômes étaient respectivement de 4, 3 et 4 jours ($p=0.030$, $p=0.77$ pour OZ/O et OZ/Z), l'intensité des symptômes à J5 était respectivement de 2, 3 et 3 ($p<0,013$, $p=0,93$ pour OZ/O et OZ/Z).

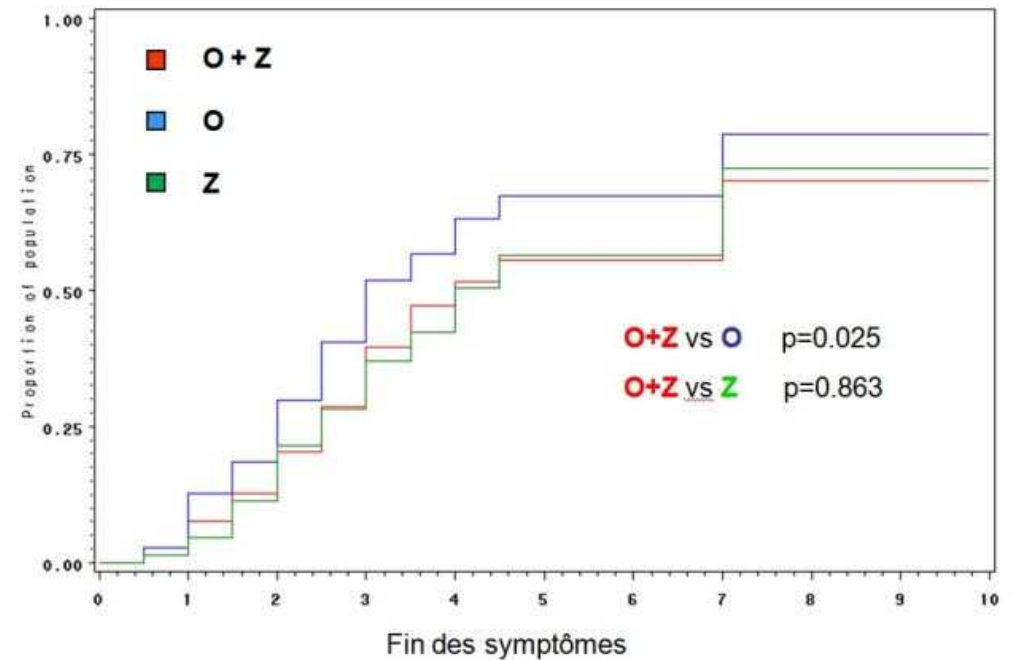
RESULTATS CLINIQUES

	O+Z n=157	O n=141	P value O+Z/O	Z n=149	P value Z+O/Z
Durée des symptômes en jours (médiane, IQR)	4 [2.5-14]	3 [2-7]	0.018	4 [2.5-14]	0.96
Proportion de patients (%) ayant présenté un Evnt sous traitement	12%	7%	0.17	12%	1.00
Intensité des symptômes à J5 (médiane, IQR)	3 [2-5]	2 [1-4]	0.013	3 [1-6]	0.93

▪ Effets secondaires :

L'association a été bien tolérée.

Durée des symptômes



Conclusions

1. Chez les adultes atteints de grippe A saisonnière (virus A(H3N2)), l'association oseltamivir+zanamivir semble moins efficace qu'une monothérapie d'oseltamivir et d'efficacité similaire à celle de la monothérapie de zanamivir. Ces résultats devraient contribuer aux prises de décisions concernant la gestion des antiviraux dans la perspective de risque de pandémie grippale.
2. Cet essai clinique a été rendu possible par la mise en place d'une collaboration étroite et novatrice entre les soignants-chercheurs de l'hôpital et de la ville, ouvrant des perspectives pour d'autres recherches à venir.