

Infections à virus Influenza chez l'immunocompétent: quelle prise en charge en 2018?

Pr Charles-Edouard Luyt
Médecine Intensive Réanimation
Institut de Cardiologie
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Université Pierre et Marie Curie, Paris 6
www.reamedpitie.com



Conflits d'intérêts

- Personnels

- Bayer Healthcare, MSD, Faron, Carmat, ThermoFischer Brahms, Biomérieux

- Institutionnels

- Maquet, Bayer Healthcare



Mme P, 42 ans

- Aucun antécédent
- Fièvre et douleurs digestives depuis le 20/02/2018: mis sous paracétamol + phloroglucinol
- Absence d'amélioration 48 h plus tard: mis sous prednisone + céfixime
- Consulte le 24/02/2018 pour dyspnée + persistance de la fièvre
- A l'arrivée aux urgences, la patiente est fébrile à 39°C, en détresse respiratoire aiguë avec une FR à 26/min, une SpO2 en air ambiant à 80%, remontant à 89% sous O2, avec une insuffisance circulatoire aiguë (FC 130/min, PA 80/40, marbrures des membres inférieurs, troubles de la vigilance)



charles-edouard.luyt@aphp.fr



Mme P, 42 ans

- Evolution rapidement défavorable nécessitant le transfert en réanimation, l'intubation et la mise sous VM ainsi que sous noradrénaline
- Antiviral? Lequel?
- Malgré le délai?
(J4 début des symptômes)

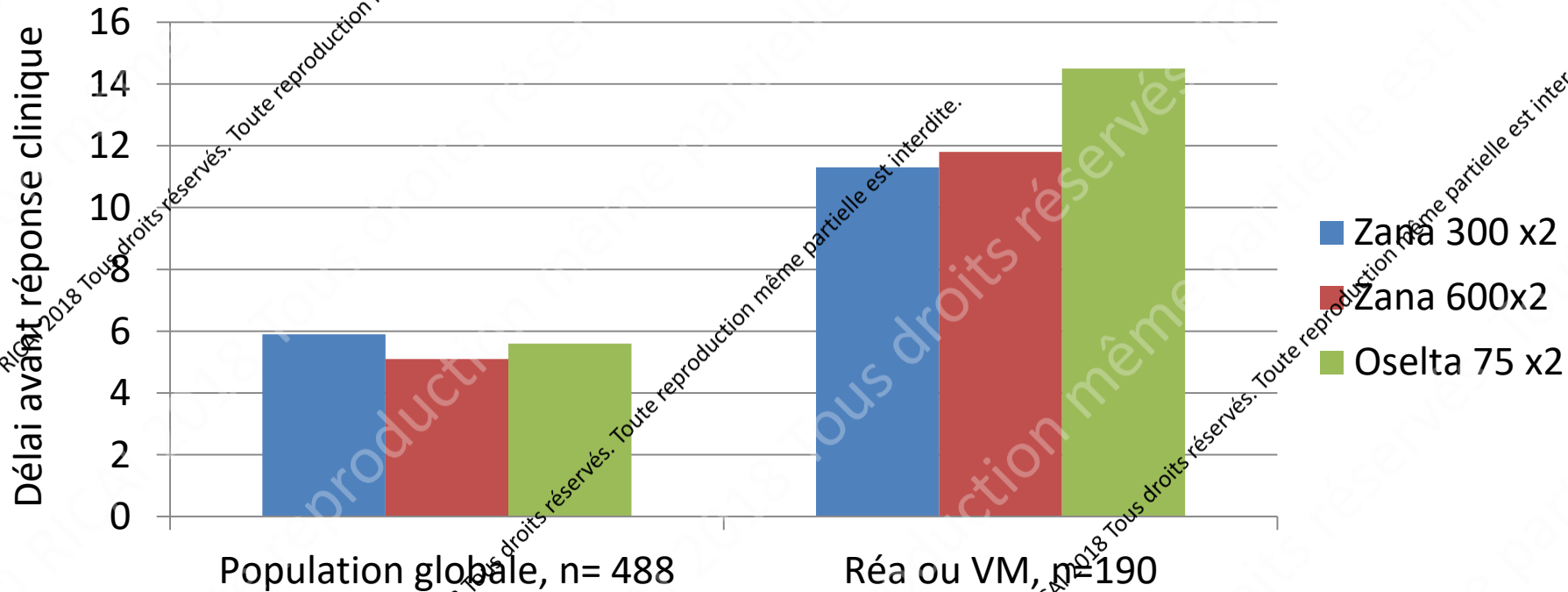


Recommandations

- Traitement antiviral recommandé dès que possible en cas de grippe confirmée et suspectée
 - Hospitalisation
 - Maladie sévère, compliquée ou rapidement progressive
 - À risque de développer des complications
- Oseltamivir à la dose de 75 mg x 2/j pendant 5 jours, pouvant être augmentée et/ou prolongée en cas de forme grave

Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial

Lancet Respir Med 2017



Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial

Lancet Respir Med 2017

	Patients given 300 mg intravenous zanamivir (N=163)	Patients given 600 mg intravenous zanamivir (N=162)	Patients given 75 mg oseltamivir (N=163)
Died on or before day 14	5 (3%)	8 (5%)	5 (3%)
Died on or before day 28	8 (5%)	9 (6%)	9 (6%)
Died while on study, up to 28 days after treatment	10 (6%)	12 (7%)	10 (6%)
Influenza-related deaths	5 (3%)	6 (4%)	6 (4%)
Initiated switch or rescue therapy	5 (3%)	3 (2%)	9 (6%)
Return to pre-morbid status, total Katz ADL score			
Median days to return to pre-morbid status (95% CI)	3.0 (2.0–4.0)	2.0 (2.0–4.0)	4.0 (3.0–6.0)
Mechanical ventilation*†	46 (28%)	37 (23%)	50 (31%)
Median duration of mechanical ventilation (days)	9.0 (0, 38)	5.2 (0, 36)	8.2 (0, 36)
Supplemental oxygen*	137 (84%)	137 (85%)	128 (79%)
Median duration of supplemental oxygen (days)	4.4 (0, 38)	4.2 (0, 43)	3.7 (0, 36)

charles-edouard.luyt@aphp.fr



Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1) pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis

Influenza and Other Respiratory Viruses 10(3), 192–204

Impact of Outpatient Neuraminidase Inhibitor Treatment in Patients Infected With Influenza A(H1N1)pdm09 at High Risk of Hospitalization: An Individual Participant Data Metaanalysis

Clinical Infectious Diseases®

2017;64(10):1328–34

Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials

Lancet 2015; 385: 1729–37



En résumé

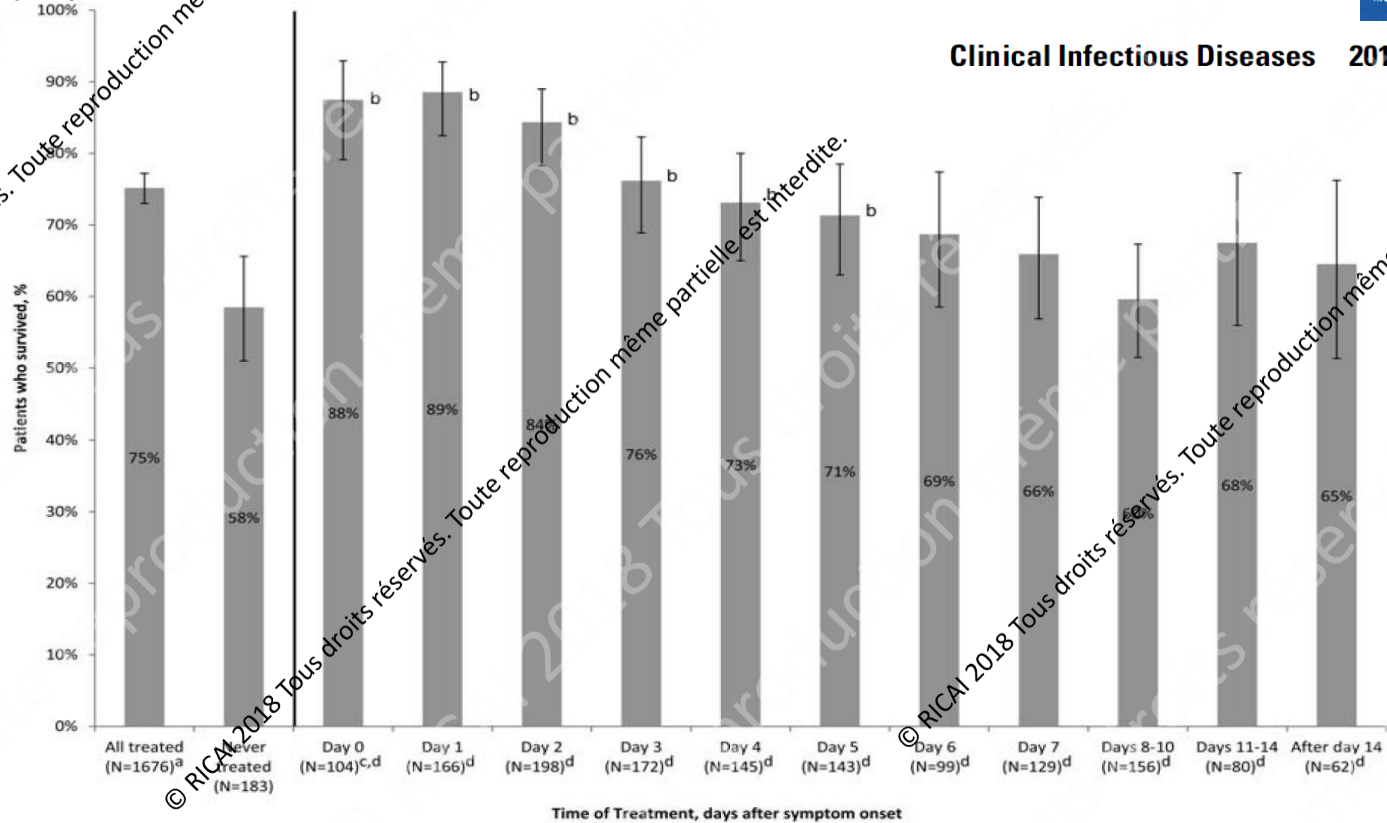
- Traitement précoce (<48 h) réduit la durée des symptômes
- Traitement précoce réduit l'évolution vers les formes sévères
- Traitement précoce réduit les admissions en réanimation
- Traitement précoce pourrait réduire la mortalité
- Traitement tardif (>48h)?

Treatment With Neuraminidase Inhibitors for Critically Ill Patients With Influenza A (H1N1) pdm09

Janice K. Louie,¹ Samuel Yang,¹ Meileen Acosta,¹ Cynthia Yen,¹ Michael C. Samuel,¹ Robert Schechter,¹ Hugo Guevara,¹ and Timothy M. Uyeki²



Clinical Infectious Diseases 2012;55(9):1198–204



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

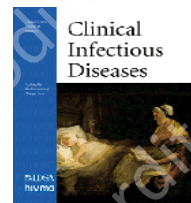
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.





A Prospective Intervention Study on Higher-Dose Oseltamivir Treatment in Adults Hospitalized With Influenza A and B Infections

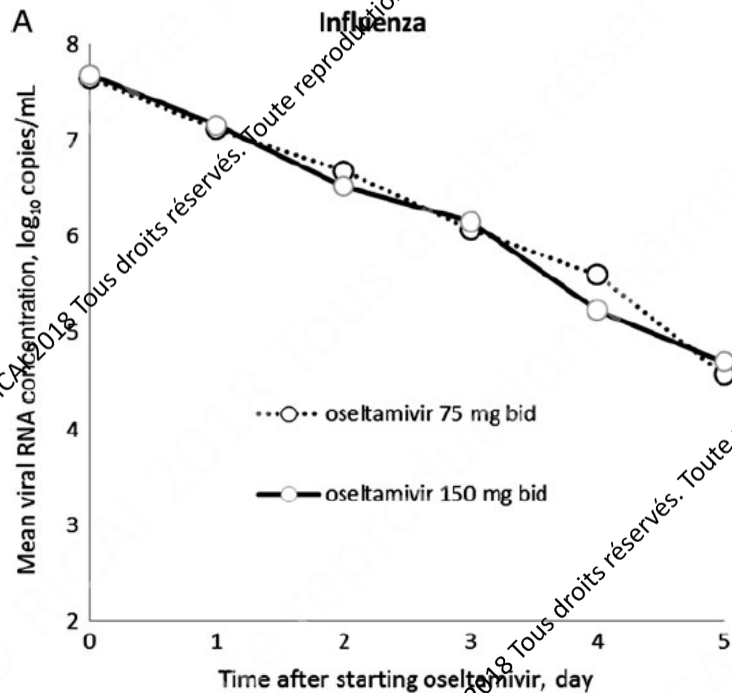
N. Lee,^{1,2} D. S. C. Hui,^{1,2} Z. Zuo,³ K. L. K. Ngai,⁴ G. C. Y. Lui,¹ S. K. To,⁵ W. W. S. Tam,⁵ M. C. W. Chan,⁴ B. C. K. Wong,¹ R. Y. K. Wong,¹ K. W. Choi,¹ W. W. Y. Sin,¹ E. L. Y. Lee,¹ B. Tomlinson,¹ F. G. Hayden,⁶ and P. K. S. Chan^{2,4}



Clinical Infectious Diseases 2013;57(11):1511-9

Table 2. Virologic and Clinical Outcomes

Outcome	Active Comparator Arm (n = 70)	Standard Therapy Arm (n = 87)	P Value
Virologic^a			
CR negativity at day 5, %	39.7	43.3	.677
Culture negativity at day 3, %	88.2	94.0	.229
Culture negativity at day 5, %	98.6	98.7	>.99
Clinical			
Duration of hospitalization, d, median (IQR)	6.0 (3.0–8.0)	4.0 (3.0–6.5)	.138
Duration of oxygen therapy, d, median (IQR) ^c	3.0 (1.3–8)	3.0 (1.0–5.0)	.704
Duration of fever >37.5°C, d, median (IQR) ^c	1.0 (0.0–3.0)	1.0 (1.0–2.0)	.982
ICU admission, %	0.0	2.3	.503
Death, %	1.4	1.1	>.99
ICU admission or death, %	1.4	3.4	.629



High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients



Intensive Care Med (2015) 41:1365–1366

Table 1 Outcomes of intensive care unit patients treated with high-dose of standard dose oseltamivir

Variable	Standard dose oseltamivir (<i>n</i> = 46)	High-dose oseltamivir (<i>n</i> = 73)	<i>p</i> value
Intensive care unit-free (days)	16.5 (1.5–25.0)	2 (0–21.5)	0.015
Ventilator-free (days)	22 (7.5–28.0)	10 (0–25.0)	<0.01
Delta SOFA _{0–48h} ^a	1 (–1–2)	1 (–1–2)	0.43
28-Day mortality	7 (15.2)	30 (39.0)	<0.01
	Standard dose (<i>n</i> = 39) ^b	High-dose (<i>n</i> = 47) ^b	
Hospital length of stay (days)	20 ± 15	20 ± 18	0.88
Time back to pre-morbid O ₂ requirements (days)	15 ± 14	18 ± 14	0.49

Double dose non associée à mortalité à J28 en analyse multivariable (OR 2,63, IC95% 0,93-7,55)



Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Continuous Venovenous Hemodiafiltration on the Pharmacokinetics of Oseltamivir Carboxylate in Critically Ill Patients With Pandemic (H1N1) Influenza

Florian Lemaitre, PharmD,*† Charles-Edouard Luyt, MD,‡§ François Roulet-Renoleau,*

Ther Drug Monit • Volume 34, Number 2, April 2012

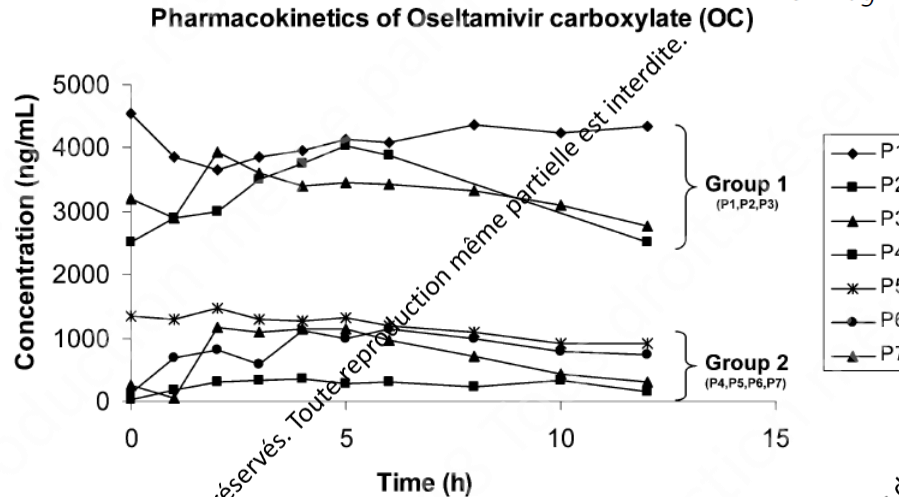


FIGURE 1. OC plasma concentrations versus time profile in 7 intensive care unit patients (P1–P7; group 1: patients with ECMO + CVVHDF; group 2: patients with ECMO alone).

En résumé

- Traitement par oseltamivir **probabiliste**, simple dose (75 mg x 2/j), voie orale
- Qui?
 - Toute pneumonie grave en période hivernale
 - Quel que soit le délai par rapport au début des symptômes

Mme P

- Réalisation d'un LBA
- Positif pour grippe A H1/N1
- Antibiothérapie ?



Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza



Intensive Care Med (2017) 43:48–58

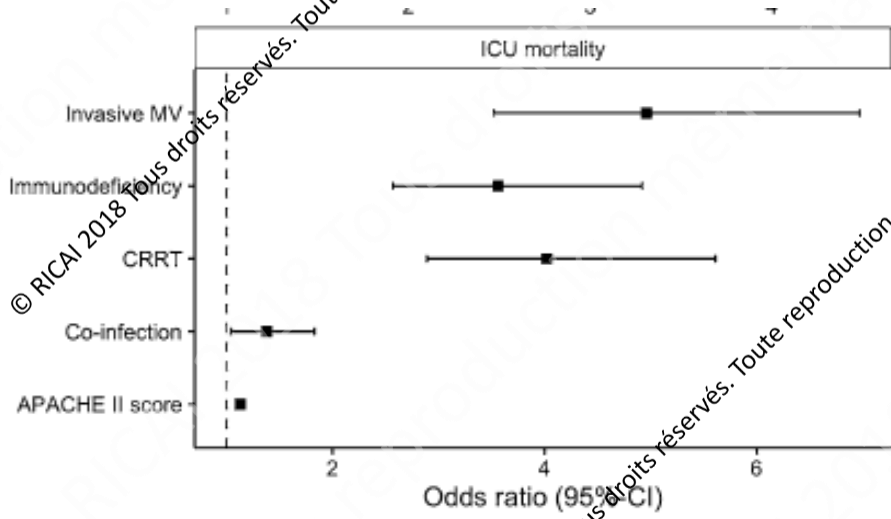
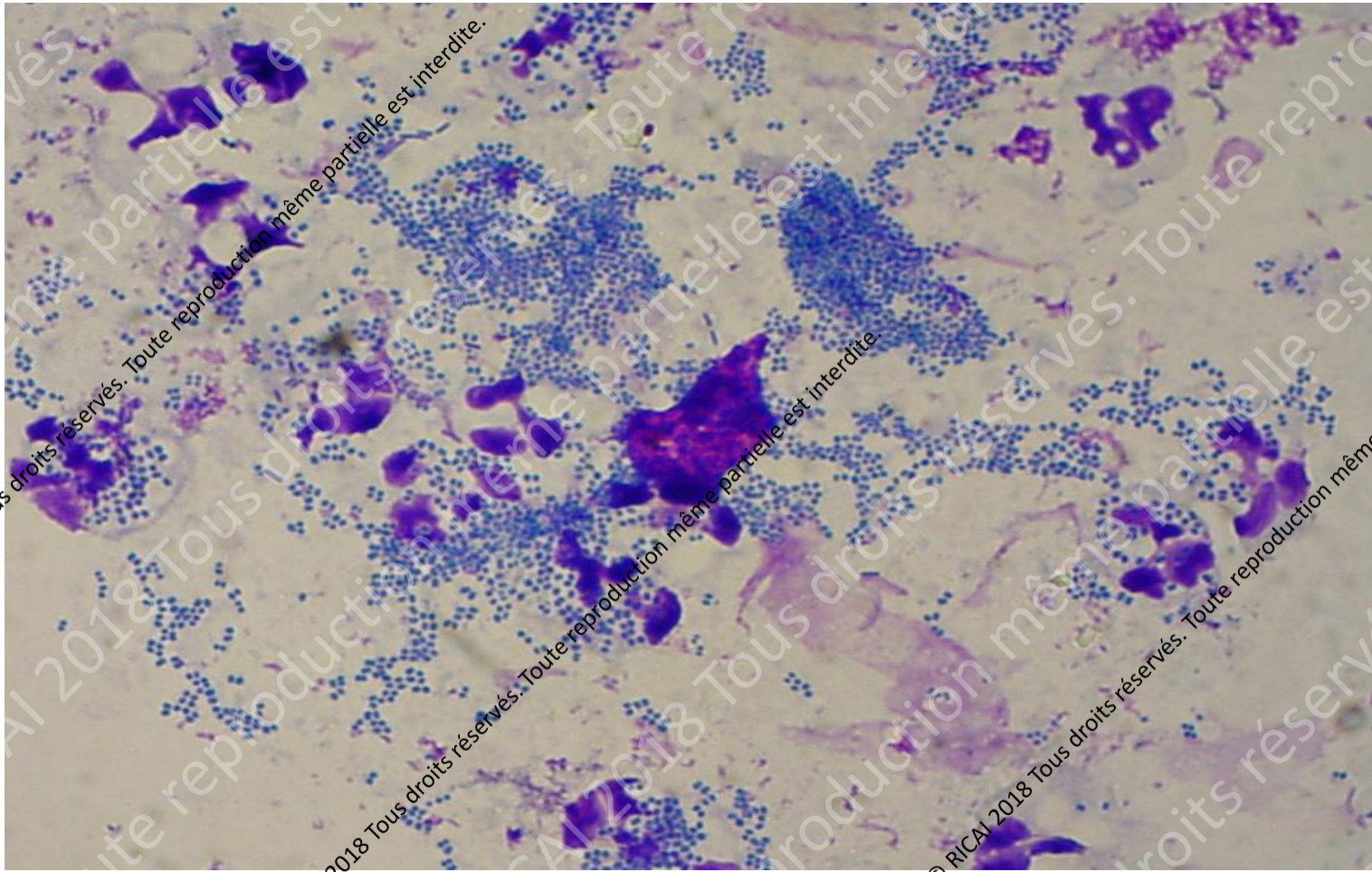


Table 2 Numbers and proportions of the pathogens isolated in critically ill patients with bacterial co-infection (N = 482)

Pathogen	N	% ⁺	Definitive	Probable	Possible
<i>S. pneumoniae</i>	246	51.04	17	29	0
<i>P. aeruginosa</i>	55	11.4	2	53	0
MSSA	42	8.7	2	40	0
<i>Aspergillus</i> spp.	35	7.2	2*	25**	8
<i>H. influenza</i>	17	3.5	0	17	0
<i>A. baumannii</i>	14	2.9	0	14	0
MRSA	12	2.4	3	9	0
<i>K. pneumoniae</i>	12	2.4	1	11	0
<i>E. coli</i>	11	2.2	1	10	0





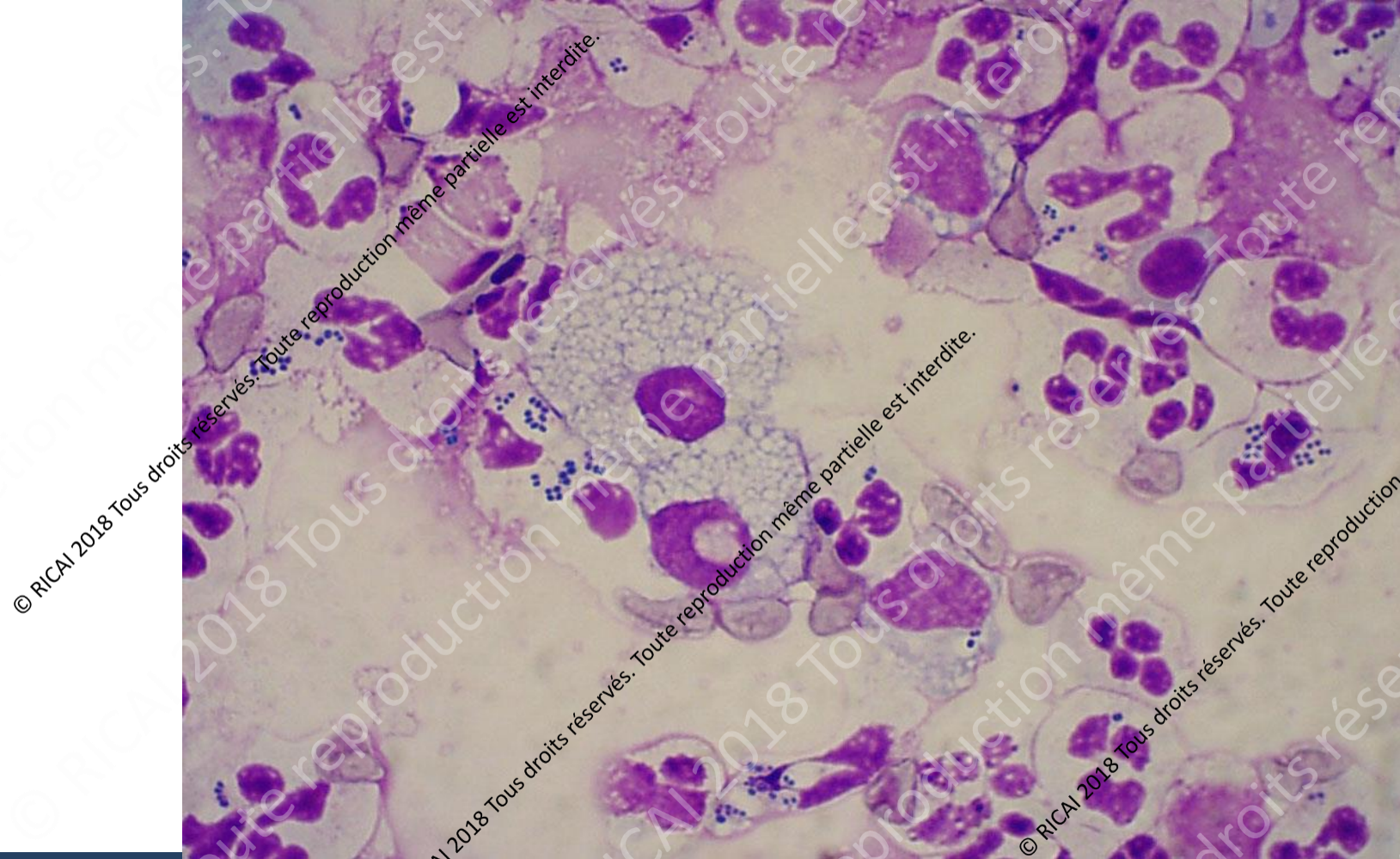
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

charles-edouard.luyt@aphp.fr





© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

charles-edouard.luyt@aphp.fr

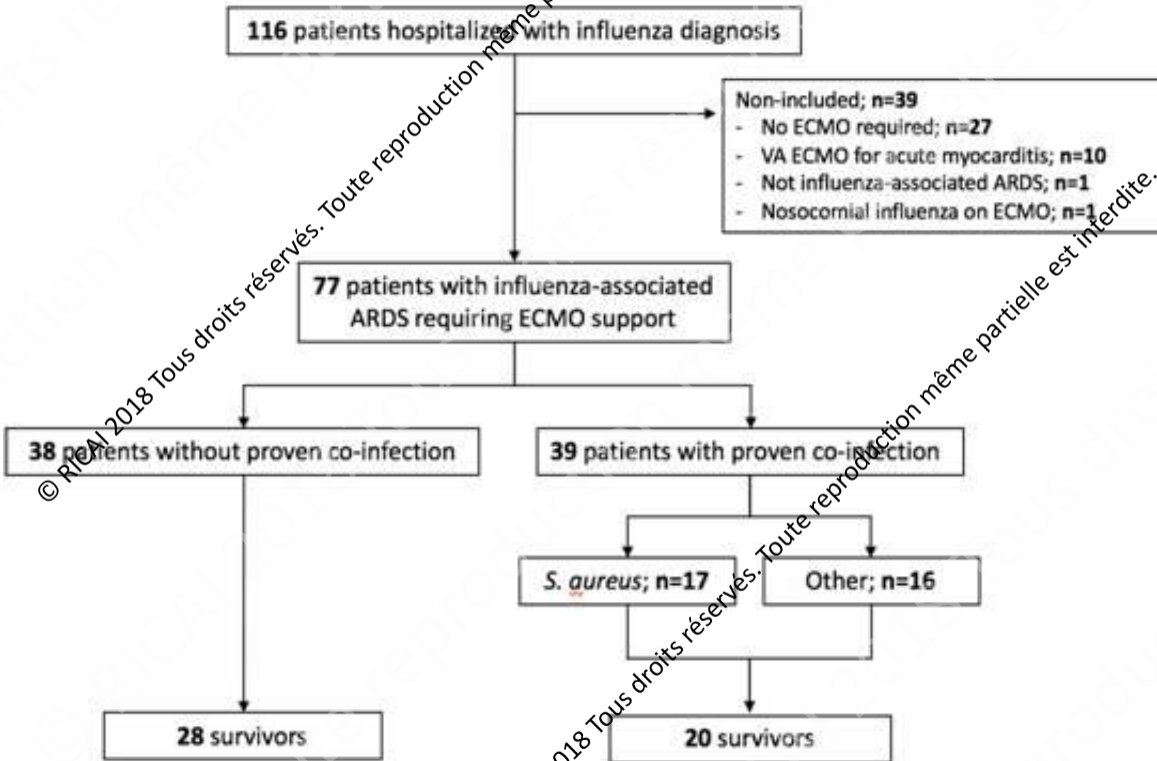


Quelle antibiothérapie?

1. Vancomycine
2. Oxacilline
3. Amoxicilline – ac clavulanique
4. Linezolid
5. Clindamycine



Co-infection with influenza-associated acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation



Pathogens	
<i>Staphylococcus aureus</i>	18 (42)
MSSA	14
MRSA	4
Panton-Valentin Leukocidin	10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (14)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (12)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3 (7)
<i>Escherichia coli</i>	3 (7)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2)

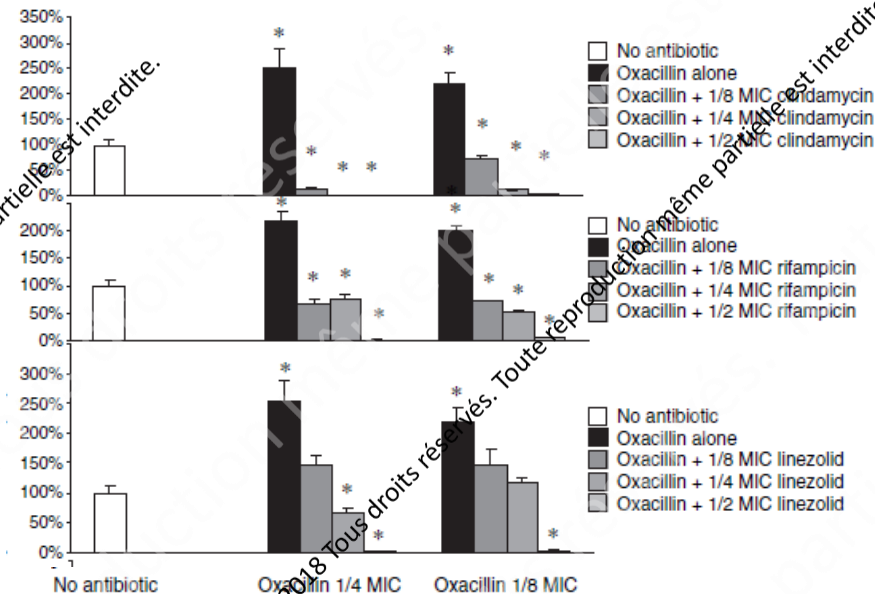
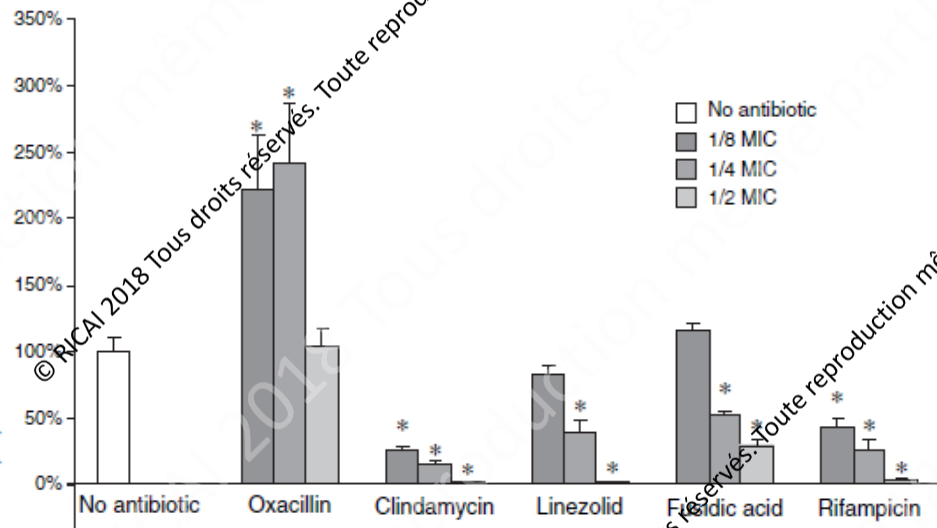


Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton–Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain

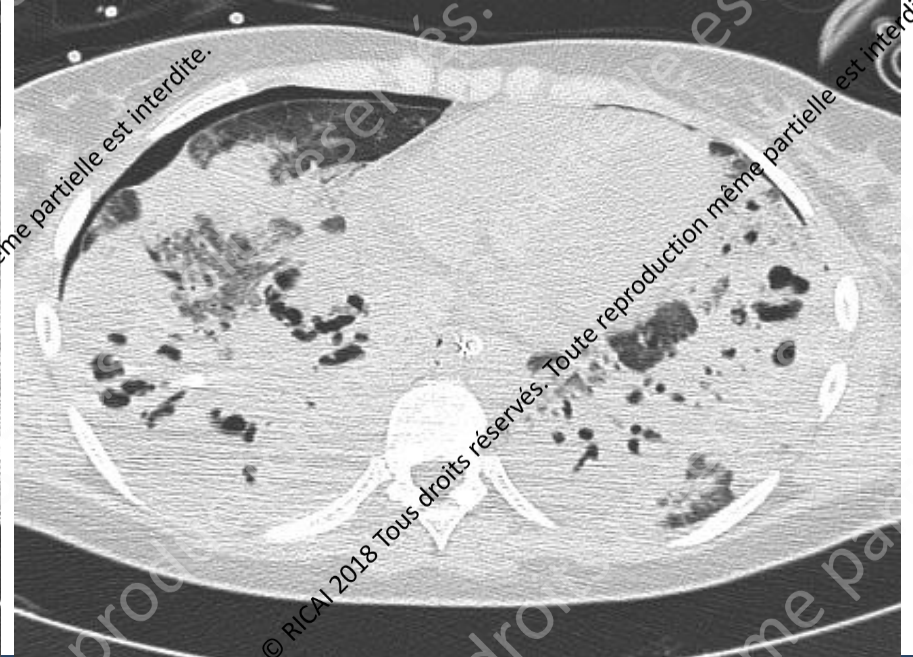
Clin Microbiol Infect 2008; 14: 384–388



PVL production (%) relative to control



Scanner J8



charles-edouard.luyt@aphp.fr

Et les corticoïdes?

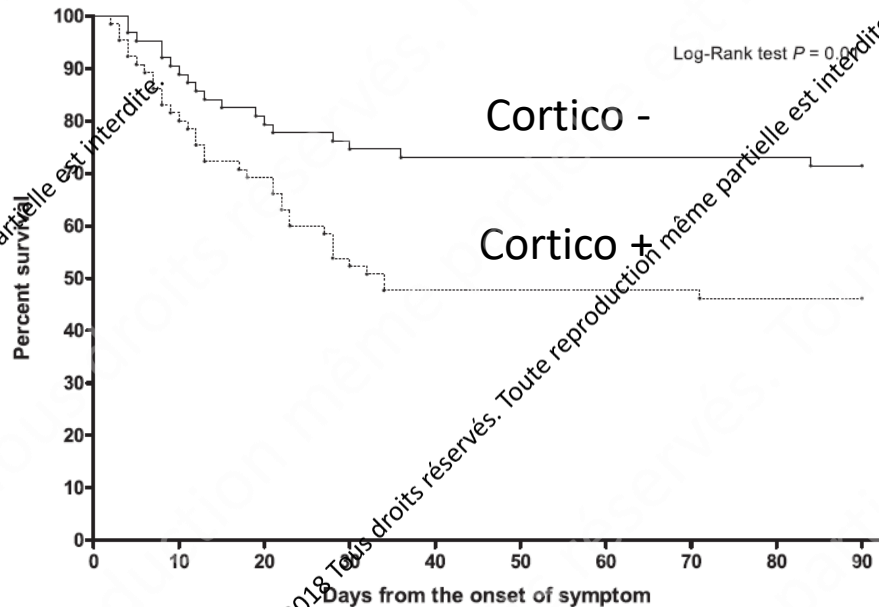
- Leur utilisation associée à une évolution défavorable dans les infections sévères à H1N1

Brun-Buisson et al, AJRCCM 2011

Kim et al, AJRCCM 2011

Martin-Loesch, ICM 2011

- Prolongent le portage viral en cas de grippe saisonnière
- Favorisent la surinfection à *Aspergillus*?

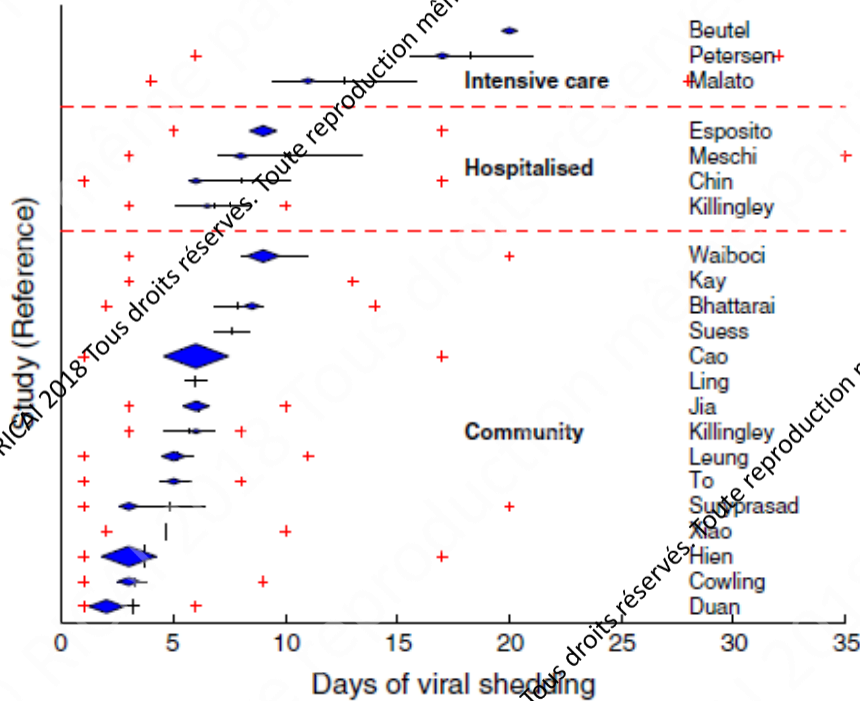


Revenons à Mme P

- Stabilisation sous oseltamivir et antibiothérapie par oxacilline/linezolid (SASM PVL +)
- Prélèvement respiratoire toujours positif à Influenza A/H1N1 (PCR) 5 jours après le début du traitement
 - Poursuite oseltamivir? Arrêt?
 - Changement d'antiviral? Bithérapie?

Systematic review of influenza A(H1N1)pdm09 virus shedding: duration is affected by severity, but not age

Influenza and Other Respiratory Viruses 8(2), 142–150.



- Durée moyenne excrétion virale
 - 3-9 jours infections en ville
 - 7-10 jours pour les infections hospitalisées
 - 13-18 jours pour les malades de réanimation

Rationnel pour durée prolongée

- Du fait de leur immunoparalysie, les patients de réanimation ont un portage viral prolongé

McGeer, Clin Infect Dis 2007

- Données contradictoires entre durée du portage et résolution des symptômes

Lee, J Infect Dis 2007

McQuade, Am J Health Syst Pharm 2015

- Aucune donnée sur efficacité d'un traitement prolongé



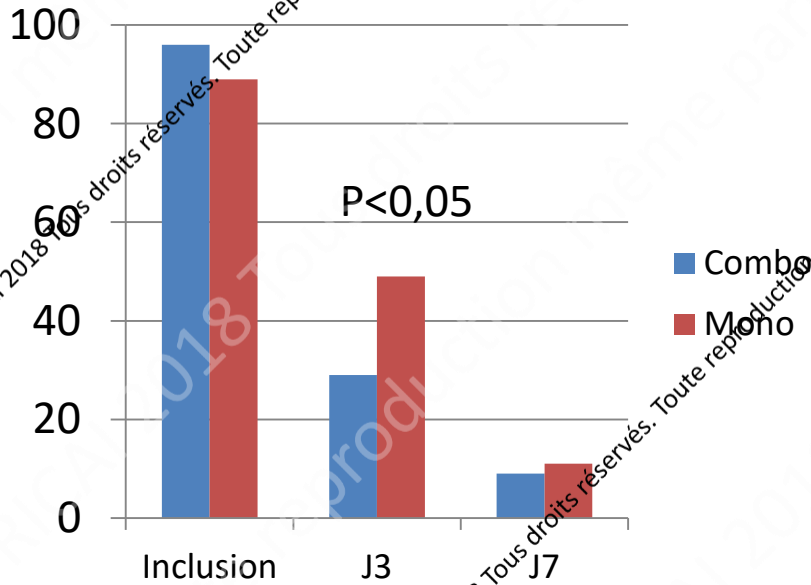
Treatment of Immunocompromised, Critically Ill Patients with Influenza A H1N1 Infection with a Combination of Oseltamivir, Amantadine, and Zanamivir

- 2 patients avec pneumonie grippale H1N1
 - Absence de clairance virale après 18 et 5 j de traitement par oseltamivir (pas de résistance à oseltamivir)
 - Ajout zanamivir + amantadine
 - Disparition du virus après 4 et 3 jours
-mais les 2 avaient reçu des immunosuppresseurs et étaient sous corticoïdes

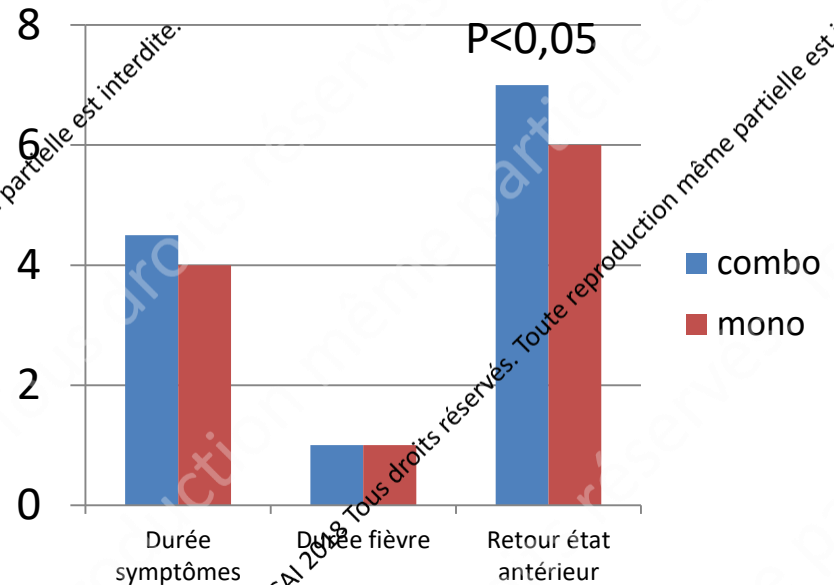
Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial

Lancet Infect Dis 2017; 17: 1255-65

% malades > seuil détection PCR

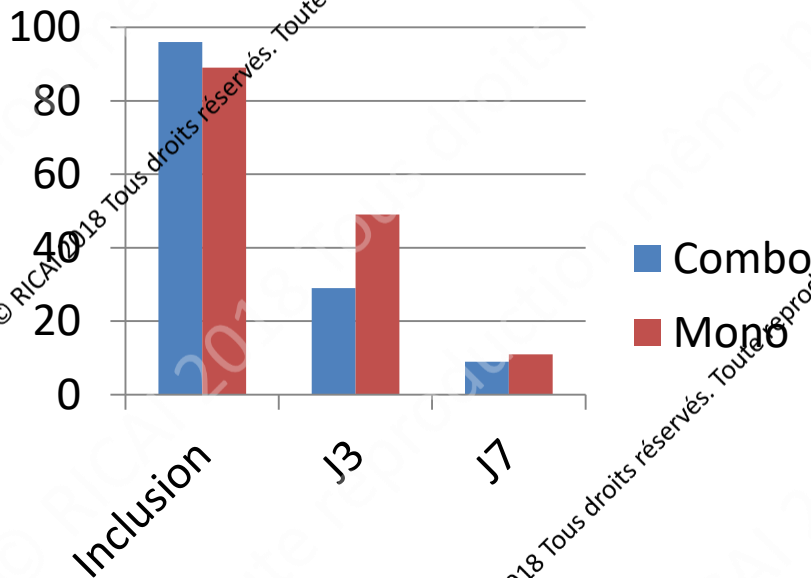


Efficacité



Osetamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus osetamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial

% malades > seuil détection PCR



Lancet Infect Dis 2017; 17: 1255-65

	Combination group (n=230)	Monotherapy group (n=224)	p value
Efficacy population			
Duration of clinical symptoms	4.5 (4.0-5.0)	4.0 (3.5-4.5)	0.21
Duration of fever*	1.0 (1.0-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.59
Duration of clinical symptoms or fever	5.0 (4.5-6.0)	4.0 (3.5-5.0)	0.0006
Duration of time to feel as good as before the onset of influenza	7.5 (7.0-8.0)	6.5 (6.0-7.5)	0.0086
Duration of time to return to pre-influenza function	7.0 (6.0-7.5)	6.0 (5.0-6.5)	0.019
Intention-to-treat population			
Duration of clinical symptoms	4.5 (4.0-5.0)	4.0 (3.5-4.5)	0.44
Duration of fever*	1.0†	1.0 (0.5-1.0)	0.69
Duration of clinical symptoms and fever	4.5 (4.0-5.0)	4.5 (4.0-5.0)	0.30
Duration of time to feel as good as before the onset of influenza	7.5 (7.0-7.5)	6.5 (6.0-7.0)	0.0033
Duration of time to return to pre-influenza function	7.0 (6.0-7.5)	6.0 (5.0-6.5)	0.0086

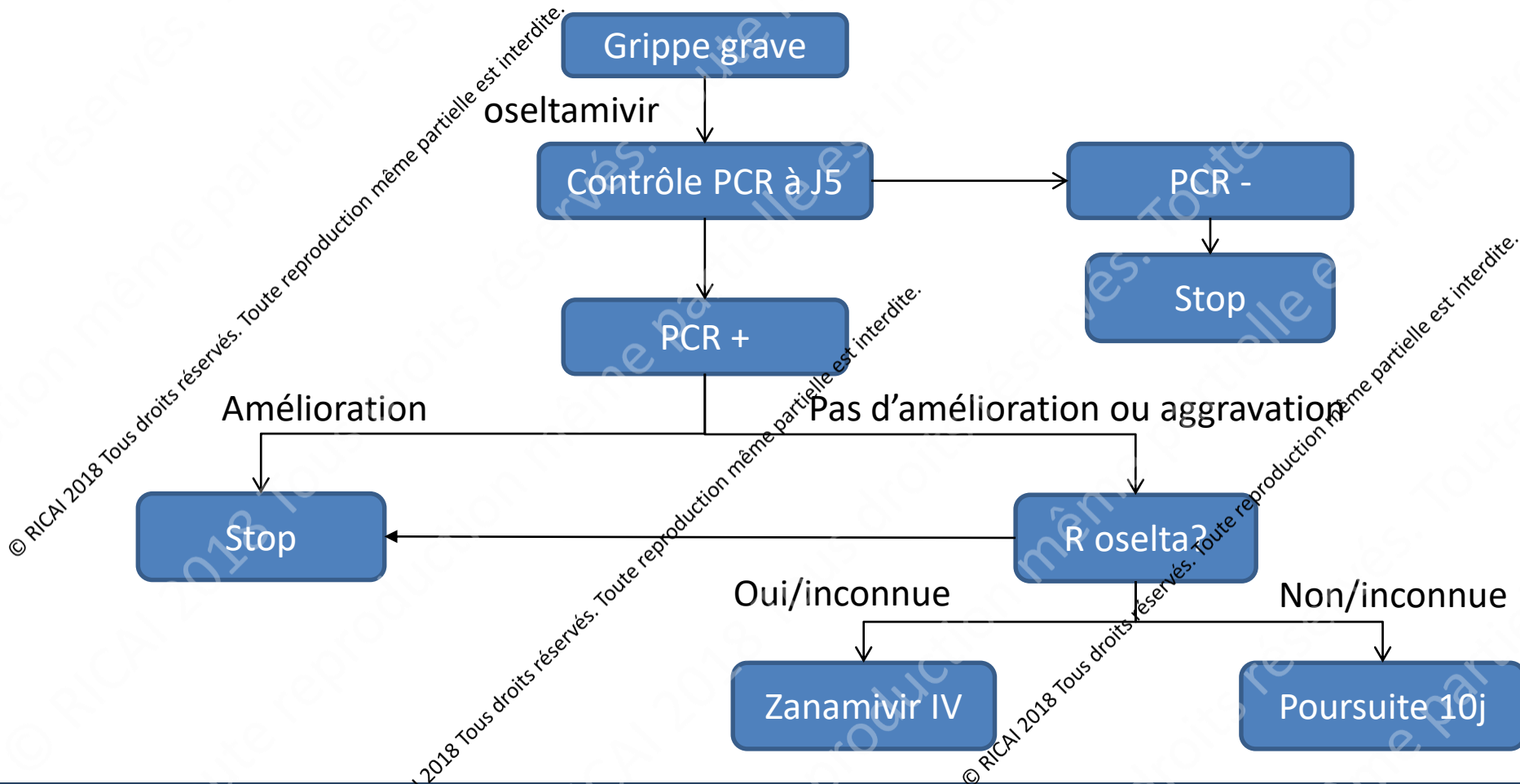
Data are median duration in days (95% CI). * Data were restricted to patients who reported fever at randomisation. †95% CI was not estimable.



Donc

- Durée du portage viral plus longue chez patients de réanimation
- Mais corrélation avec maladie?

Si persistance forme grave ou aggravation, après avoir recherché résistance à l'oseltamivir (mutation H275Y), poursuite du traitement ou changement?



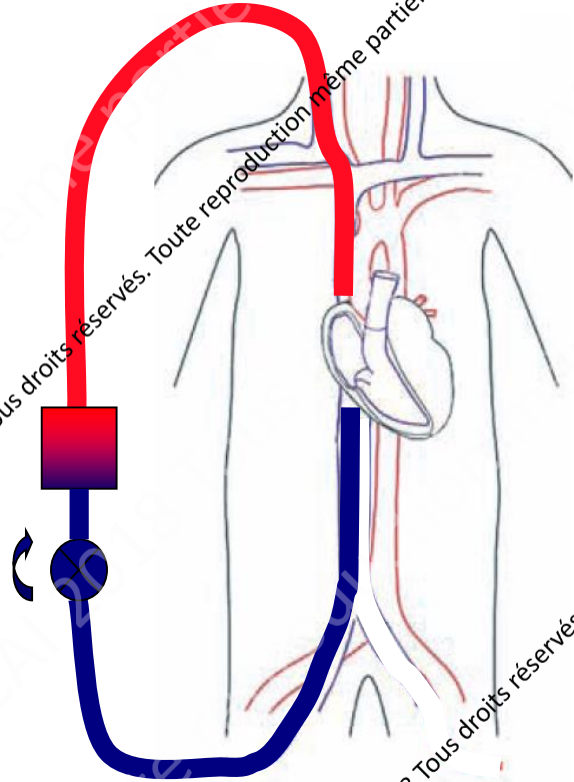
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

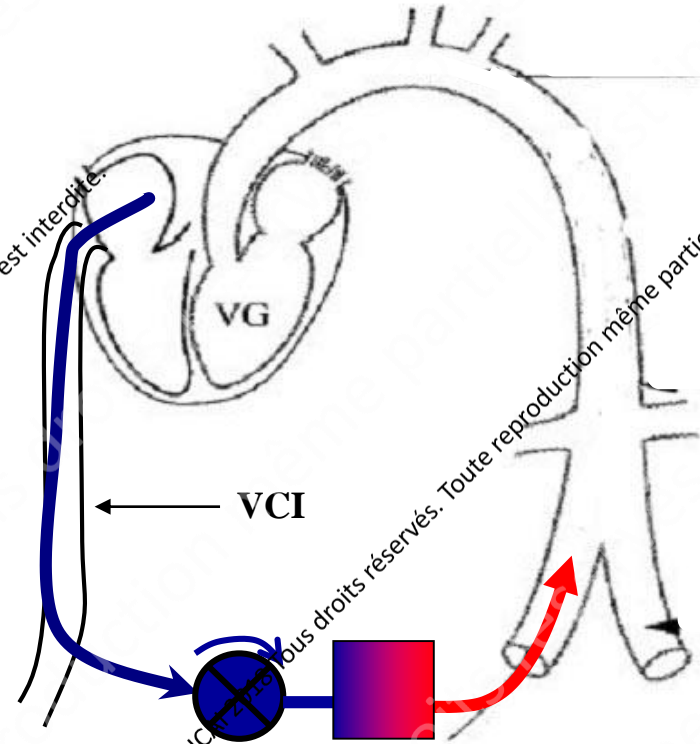
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Atteinte respiratoire: ECMO VV



Atteinte cardiaque: ECMO VA



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Grippe et myocardite (1947-2017)

- 0.4-13% des cas de grippes hospitalisés
- 184 cas rapportés (165 depuis 2009)
- Age 33 ± 17 ans, 51% femmes
- **Mortalité 35%**
- Assistance circulatoire 48 patients (ECMO n =21; CPIA n =11; Impella n=3, LVAD n=6, NR n=14)
 - **Mortalité 38%**

Conclusion (1)

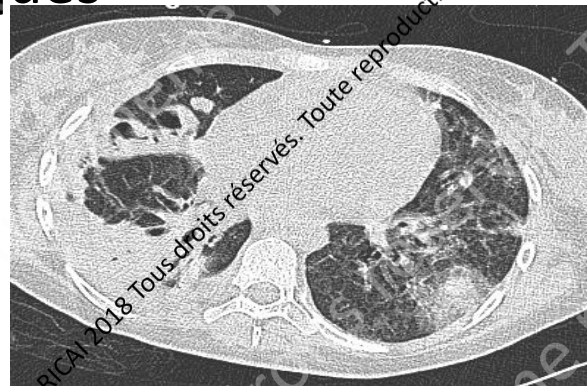
- Du fait du bénéfice d'un traitement précoce par inhibiteur de la neuraminidase en cas de grippe, le traitement probabiliste par oseltamivir est justifié devant toute pneumonie grave en période hivernale

Conclusion (2)

- Outre la prise en charge symptomatique, le traitement d'une grippe grave repose sur
 - Oseltamivir PO simple dose pendant 5 jours
 - Arrêt, poursuite ou changement en fonction de l'évolution clinique et de la persistance ou non d'une charge virale (avis d'expert)

Conclusion (3)

- Antibiothérapie empirique
 - Type pneumonie communautaire (C3G-macrolides)
 - ATB « antitoxinique » si CG+ à l'examen direct ou si culture + *S. aureus*
- A adapter aux résultats microbiologiques
- Eviter les corticoïdes
- Pathogènes émergents!
 - *P. aeruginosa*
 - *A. fumigatus*



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

charles-edouard.luyt@aphp.fr

