

# Grippe A/H1N1 et antiviraux : quelle stratégie de santé publique ?

Luc Martinez<sup>1</sup>, Denis Pouchain<sup>2</sup>, Vincent Renard<sup>2</sup>, Pascale Arnould<sup>1</sup>, Pierre-Louis Druais<sup>2</sup>

exercer 2010;91:52-7.

[l.martinez@sfgm.org](mailto:l.martinez@sfgm.org)

**Contexte.** En décembre 2009, les autorités sanitaires françaises ont recommandé de prescrire systématiquement de l'oseltamivir à tous les patients ayant un tableau clinique de grippe, et aux personnes en contact étroit avec eux.

**Méthode.** Pour évaluer la pertinence de cette recommandation, une revue des synthèses récentes de la littérature a été réalisée et les données publiées par l'Institut de veille sanitaire argumentant la recommandation ont été évaluées.

**Résultats.** Sept synthèses de la littérature portant soit sur des essais contrôlés randomisés, soit sur des études observationnelles ont été évaluées. En cas d'épidémie saisonnière, les inhibiteurs de la neuraminidase (IN) ont une efficacité prophylactique sur la survenue de la grippe symptomatique virologiquement confirmée. Ils préviennent également la grippe postexposition avec un sujet infecté.

Chez les patients grippés, les IN réduisent la durée de la maladie de 0,5 jour à 1,5 jour à condition d'être pris au plus tard 48 heures après l'apparition des symptômes de la maladie. En termes de tolérance, les données sont confuses et parcelaires. Les effets indésirables neuropsychiatriques semblent rares, mais potentiellement graves. L'analyse économique n'a pas confirmé l'utilité d'un traitement systématique pour tous les patients ayant un tableau de grippe. Les données publiées par l'Institut de veille sanitaire pour recommander la prescription systématique d'oseltamivir aux patients grippés et à leur entourage sont entachées de trop nombreux biais pour que cette décision de « santé publique » soit valide.

**Conclusion.** Il n'y a pas d'argument suffisamment convaincant pour recommander l'utilisation systématique des antiviraux pour tous les patients atteints de grippe A/H1N1.

1. Société française de médecine générale
2. Collège national des généralistes enseignants



@iStockphoto.com\_Dynasoar

## Mots-clés

Grippe A/H1N1

Inhibiteurs de la neuraminidase

Santé publique

## Introduction

Au cours des épidémies hivernales, le taux de syndromes grippaux en population générale est habituellement de 10 à 20 %<sup>1</sup>. Hors période épidémique, 25 % des syndromes grippaux sont virologiquement confirmés au laboratoire alors que 60 à 80 % le sont en période épidémique<sup>2</sup>.

L'hiver dernier, la France métropolitaine a connu une épidémie de grippe A/H1N1. Au 6 décembre 2009, elle aurait atteint entre 6 et 12,5 millions de personnes<sup>3</sup>. Entre début juillet et mi-décembre, les autorités sanitaires françaises ont recensé 1 237 patients hospitalisés atteints de grippe virologiquement confirmée (ou probable). Sur la

base de la répartition des cas graves ( $n = 724$ ) et non graves ( $n = 513$ ), et selon que ces patients avaient ou non pris des inhibiteurs de la neuraminidase (IN) dans les 48 premières heures suivant le début de la maladie, les autorités sanitaires ont recommandé de prescrire systématiquement de l'oseltamivir à tous les patients ayant un tableau clinique de grippe, et aux personnes en contact étroit avec eux<sup>4</sup>. Cet article a pour objectif d'évaluer la pertinence de cette recommandation.

Aborder le problème de l'efficacité des antiviraux nécessite d'envisager plusieurs aspects. Il y a d'abord l'efficacité du médicament pour les patients, en termes de raccourcissement de l'évolution de la maladie, de prévention des complica-

tions et des décès, etc. Il faut ensuite considérer l'efficacité populationnelle, c'est-à-dire la capacité du médicament à prévenir la maladie dans toute la population (prophylaxie) et chez les sujets en contact étroit avec un sujet malade (traitement préemptif). Cette efficacité doit toujours être mise en perspective avec les effets indésirables connus. Enfin, le médicament doit, si possible, alléger l'impact socioéconomique de la maladie sur la collectivité. Ces caractéristiques composent « l'intérêt de santé publique » d'un antiviral.

En termes d'évaluation d'un médicament, son efficacité expérimentale se mesure au cours des essais thérapeutiques et son « efficacité pratique » se mesure dans l'exercice quotidien (encadré 1).



### Encadré 1

Dans la langue française, le terme efficacité décrit les effets bénéfiques d'un médicament dans deux situations différentes : l'essai thérapeutique et l'essai pragmatique (ou étude épidémiologique). Les Anglais utilisent le mot « *efficacy* » lorsqu'ils se réfèrent aux essais d'intervention dans lesquels la maladie est clairement identifiée, et le mot « *effectiveness* » pour l'effet observé en pratique quotidienne. Cette différenciation n'est pas simplement sémantique. Elle a des implications réelles dans la décision en santé publique. Dans cet article, l'expression « efficacité expérimentale » sera utilisée pour les résultats obtenus dans les essais thérapeutiques, et le vocable « efficacité pratique » pour les effets observés en pratique quotidienne. Dans le concept de rapport coût/efficacité, le terme efficacité fait référence à l'efficacité pratique.

## Méthode

Revue de la littérature portant sur les données les plus récentes, en particulier les articles de synthèse publiés en 2009. En l'absence de données nouvelles, les auteurs ont repris les publications antérieures. Tous les articles retenus répondaient aux critères de qualité tels que définis par la *Cochrane Collaboration*. Pour cette analyse, les synthèses qualitatives ou quantitatives (avec méta-analyses), qui portaient soit sur des essais comparatifs randomisés (ECR) soit sur des études observationnelles, ont été colligées. Les données publiées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) soutenant la recommandation des autorités sanitaires françaises<sup>4</sup> ont aussi été évaluées.

## Résultats

La recherche bibliographique a permis de rassembler sept études répondant aux critères retenus. Trois synthèses de la littérature ont évalué l'efficacité et la tolérance des antiviraux. Une méta-analyse a évalué les effets des IN en prévention de la maladie, pour réduire ses symptômes, éviter sa transmission et ses complications chez des adultes en bonne santé, et a évalué la fréquence des effets indésirables<sup>5</sup>. Une revue de la littérature portant sur des études pragmatiques a répondu aux mêmes objectifs<sup>6</sup>. Une méta-analyse a évalué l'efficacité et la tolérance des antiviraux en prophylaxie de la grippe saisonnière et des pandémies grippales<sup>7</sup>. Deux études ont plus particulièrement évalué la tolérance de l'oseltamivir<sup>8,9</sup>. Enfin, deux études ont été retenues pour l'évaluation économique en technologie de santé<sup>10,11</sup>.

## Efficacité des IN

### Prophylaxie

Sept ECR *versus* placebo, d'une durée supérieure ou égale à 4 semaines, mesurant le taux de grippe virologiquement confirmée chez des patients symptomatiques ou asymptomatiques et/ou dénombrant les effets indésirables (EI) des IN ont été inclus<sup>7</sup>. La méta-analyse a porté sur 7 021 patients âgés de 18 à 96 ans. Cinq études ont inclus des patients en bonne santé pour qui la vaccination antigrippale n'était pas recommandée. Une étude concernait des patients pour qui la vaccination était recommandée, et une étude a inclus des patients âgés, institutionnalisés et à haut risque de complications. La durée médiane d'exposition aux IN a été de 42 jours. Cette méta-analyse a montré que les IN diminuaient la fréquence des gripes symptomatiques *versus* placebo (RR = 0,26 ; IC95 = 0,18-0,37). En revanche, le taux de grippe asymptomatique était comparable entre les groupes traités et non traités. La fréquence de la grippe (symptomatique ou non) était comparable chez les patients avec ou sans risque de complications. L'âge n'était pas lié à une fréquence accrue de grippe symptomatique ou non. Quatre études ont reporté des EI sévères ou sérieux, mais sans les définir. Il n'y a pas eu de différence entre 2 groupes pour les EI sévères (RR = 0,92 ; IC95 = 0,51-1,65), dont la fréquence était comprise entre 0 et 4,3 %. L'oseltamivir à 150 mg/j était associé à un risque accru de nausées et de vomissements : 14,6 % des patients *versus* 6,9 % (RR = 2,29 ; IC95 = 1,34-3,92). Aucun événement indésirable neuropsychiatrique n'a été reporté dans cette

méta-analyse. Une nouvelle analyse reprenant 4 de ces 7 études a confirmé ces résultats<sup>5</sup>.

### Prévention après exposition

Quatre études ont confirmé l'efficacité des antiviraux à prévenir la grippe après contact avec un sujet infecté<sup>5</sup>. Le risque relatif était de 0,2 pour le zanamivir et compris entre 0,16 et 0,42 pour l'oseltamivir.

### Thérapeutique

#### Sur la durée de la maladie

L'oseltamivir et le zanamivir ont réduit la durée des symptômes<sup>5</sup> de la maladie de 0,5 à 1,5 jour (sur 7), à condition d'être pris au plus tard 48 heures après la survenue des premiers signes cliniques.

#### Sur les complications graves

Les données publiées concernaient uniquement l'oseltamivir. En 2006, une méta-analyse<sup>12</sup> a démontré l'efficacité clinique de ce médicament pour réduire les complications graves comme la pneumonie. Cependant, ce travail reposait sur une seule publication qui, elle-même, avait analysé 10 ECR dont 2 seulement avaient été publiés dans des revues à comité de lecture. Cette limite importante a entraîné de nombreuses réactions<sup>2</sup>. En 2009, la méta-analyse du même auteur<sup>5</sup> a tenu compte de ces critiques et la synthèse des 3 études publiées n'a pas montré de diminution de la fréquence des infections respiratoires basses, du recours aux antibiotiques et des hospitalisations.

#### Efficacité pratique pour prévenir les complications

Contrairement aux ECR qui ne montraient pas de réduction des complications avec l'oseltamivir<sup>5</sup>, les études observationnelles ont montré une tendance à la diminution de la fréquence des pneumonies et un réel bénéfice clinique chez les patients atteints de pathologie cardiaque<sup>6</sup>. Cependant, aucune étude n'a envisagé les effets de l'oseltamivir chez les patients atteints de grippe A/H1N1.

#### Sécurité de l'oseltamivir

##### Chez les patients grippés

En 2007, une étude cas-témoins, réalisée pour le laboratoire Roche, a

**Encadré 2**

Un score de propension désigne la probabilité, pour un patient ayant certaines caractéristiques, de recevoir un traitement. La distribution du score entre les groupes comparés (quand le schéma est transversal et non pas randomisé comparatif) permet de savoir s'il y a un biais de recrutement (les patients exposés au traitement ont tendance à avoir des scores de propension plus élevés). Afin de neutraliser ce biais, un sous-échantillon de patients comparables entre les 2 groupes peut être élaboré par appariement sur les scores de propension, à condition que la différence entre les 2 scores les plus proches ne soit pas trop grande. Il y a deux limites à cette méthode : la comparabilité est impossible sur les caractéristiques non observées et la nécessité d'exclure les valeurs extrêmes des scores du fait de différences trop importantes pour appairer.

Dans l'étude de Blumental et Song<sup>9</sup>, les variables d'appariement incluses dans les modèles de régression logistique pour calculer les scores de propension ont été l'âge, le genre, le domicile, la zone d'habitation (rurale ou urbaine), l'index de comorbidité de Charlson, un diagnostic ou un traitement d'infection respiratoire associée et le statut vaccinal.

comparé la fréquence déclarée des EI à type d'atteintes du système nerveux central (EISNC) ou de troubles neuropsychiatriques (EINP) chez des patients grippés traités ou non par oseltamivir<sup>9</sup>. 346 733 patients ont fait l'objet d'une déclaration de grippe auprès d'un des deux assureurs états-uniens impliqués dans cette étude. Tous les patients atteints de pneumonie le jour du diagnostic de grippe, ceux admis dans un établissement de santé, les femmes enceintes, ou ceux qui avaient reçu un antiviral autre que l'oseltamivir durant la même période hivernale ont été écartés de l'analyse. De même pour tous les patients du groupe intervention chez qui le délai de prise d'oseltamivir a été supérieur à 1 jour après le début de la maladie, et pour tous les patients du groupe témoin ayant reçu une prescription d'oseltamivir à une autre période de la saison grippale. Après appariement sur les scores de propension (encadré 2), 40 704 patients ont été inclus dans chaque bras.

Après l'appariement et comparativement au groupe témoin, les patients du groupe oseltamivir avaient moins d'antécédents de pathologie pulmonaire, ils étaient plus souvent immunodéficients et avaient plus souvent des antécédents neuropsychiatriques. Au cours des 2 périodes d'évaluation (à 14 et 30 jours), les patients du groupe oseltamivir ont eu moins d'EISNC et moins d'EINP que ceux du groupe témoin. Après ajustement sur de très nombreuses variables, le risque d'EISNC et d'EINP était significativement plus faible dans le groupe oseltamivir au 14<sup>e</sup> jour : odds ratio (OR) = 0,76 ; IC95 = 0,68-0,87 et au 30<sup>e</sup> jour : OR = 0,80 ; IC95 = 0,74-0,87.

Après exclusion des patients ayant un antécédent de pathologie neurologique ou neuropsychiatrique, l'analyse de sensibilité a confirmé le plus faible risque chez les patients du groupe oseltamivir.

**Effets neuropsychiatriques**

La revue exhaustive de la littérature<sup>8</sup> faite pour Roche a pris en compte les données des essais menés par le laboratoire, les données de suivi après mise sur le marché, et les données issues des bases de divers organismes de santé.

Au total, 3 051 EINP ayant affecté 2 466 patients ayant reçu de l'oseltamivir dans la période 1999-2007 ont été spontanément déclarés. Sur la même période, 48 millions de patients ont reçu de l'oseltamivir, ce qui aboutit à une fréquence brute d'EINP de 5/100 000 patients traités. Dans les essais thérapeutiques, la fréquence des EINP a été comparable dans les groupes traités et placebo (0,5 % versus 0,6 %). Le registre des cas déclarés d'EINP aux États-Unis n'a pas identifié de différence entre les patients traités et les non traités. Toutefois, la base de données des généralistes anglais a montré un risque accru de 75 % chez les patients traités comparativement à la population générale.

**Évaluation médicoéconomique**

Deux études, dites d'évaluation des technologies de santé, réalisées pour le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) ont évalué le rapport coût/efficacité de la prophylaxie de la grippe par les IN d'une part, et celui du traitement de la grippe d'autre part<sup>10,11</sup>. La synthèse médicoéconomique de la

littérature<sup>11</sup> a inclus 23 ECR ayant évalué l'effet prophylactique des IN en termes d'apparition de grippe virologiquement confirmée. Elle a authentifié la capacité des IN à diminuer le nombre de cas chez les patients traités en prophylaxie saisonnière comme en prophylaxie postexposition. Ces deux stratégies ont été bien tolérées avec peu d'EI et peu de retraits en cours d'étude. Les études ont apporté peu de renseignements sur la capacité des deux stratégies à prévenir les complications, les hospitalisations, la durée de la grippe ou le délai de retour à une activité normale. En prophylaxie postexposition, le rapport coût/efficacité des IN a été estimé inférieur à 30 000 £ par année de vie gagnée en bonne santé, valeur seuil admise par le *National Health Service* (NHS : système de santé du Royaume-Uni) chez les enfants et les sujets âgés à risque ou en bonne santé. À l'exception des enfants à risque, l'accroissement du rapport coût/utilité des stratégies de prophylaxie de la grippe saisonnière a été estimé entre 38 000 £ à 428 000 £, ce qui est très supérieur au seuil du NHS.

L'analyse de l'efficacité pratique des IN pour traiter la grippe a inclus 29 études<sup>10</sup>. Elle a démontré une réduction de la durée des symptômes, de 0,5 à 1 jour pour le zanamivir, de 0,5 à 1,5 jour pour l'oseltamivir. Cet effet était plus petit chez les adultes sains. D'une manière générale, les rapports coût/efficacité ont été plus favorables dans les populations à risque. L'analyse médicoéconomique a porté sur 22 études. Les estimations des rapports coût/efficacité selon différents scénarios (modalités de contact avec le système de soins, prise en compte de la mortalité, du diagnostic virologique de grippe ou de sa probabilité) ont montré un rapport plus favorable dans les populations à risque comparativement aux patients sans comorbidité, et plus favorable pour le zanamivir que pour l'oseltamivir.

**Évaluation des données de l'InVS**

L'InVS a comparé le risque de forme grave ou de décès selon qu'il y avait eu, ou non, prise d'antiviraux dans les 48 heures après le début clinique de la maladie<sup>4</sup>. 1 237 patients atteints de



grippe probable ou confirmée et hospitalisés ont été sélectionnés, 127 d'entre eux sont décédés. Pour déterminer le risque de complication grave ou de décès associé à la consommation précoce d'antiviraux, les auteurs ont retenu les patients pour qui la date de début du traitement antiviral était connue, soit 639 patients (51,7 % des éligibles). L'analyse a montré une augmentation mineure du risque de complication grave (OR = 2,1 ; IC95 = 1,5-2,9) chez les patients ayant débuté un traitement par antiviral plus de 48 heures après le début de la maladie et chez ceux n'ayant pas reçu d'antiviral du tout.

## Discussion

L'évaluation des synthèses de la littérature publiées récemment montre que les IN ont une efficacité prophylactique sur la survenue de la grippe symptomatique virologiquement confirmée lors d'une épidémie saisonnière. Ils préviennent également la grippe postexposition.

Chez les patients grippés, les IN réduisent la durée de la maladie de 0,5 jour à 1,5 jour, selon le profil du patient et l'IN utilisé à condition d'être pris précocement. Il est possible, mais pas fermement établi, que les IN réduisent les complications graves comme la pneumonie.

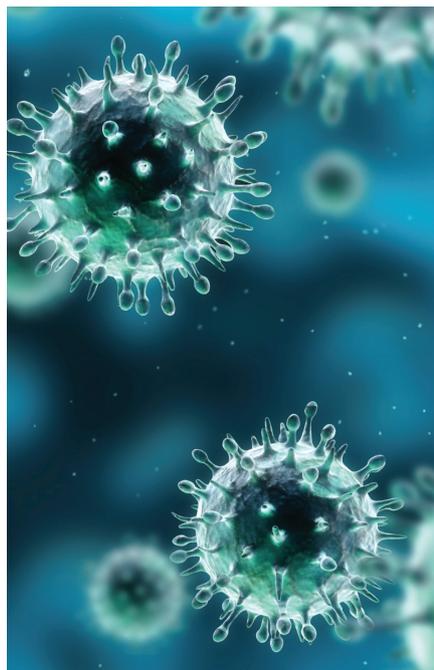
En termes de tolérance, les données sont confuses et parcellaires. Le risque d'effets indésirables neuropsychiatriques est réel, semble rare, mais potentiellement grave.

L'analyse économique n'a pas confirmé l'utilité de la prophylaxie pour tous les patients. Seule la prophylaxie postexposition a été estimée coût/efficace chez les enfants et les sujets âgés. Pour les patients ayant une grippe confirmée, le zanamivir semble le médicament le plus coût/efficace chez les patients à risque.

### Limites méthodologiques des études

Elles affectent la validité interne et externe des résultats. Toutes les synthèses de la littérature étaient basées sur des ECR qui sont le schéma standard pour affirmer un lien de causalité et

s'assurer que la différence observée entre deux groupes est due à l'effet de l'intervention ou à celui du hasard ( $p > 0,05$ ). Cependant, l'ECR a aussi ses propres limites. Lorsqu'il est construit dans le but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, les patients avec comorbidités ne sont généralement pas inclus. La première raison est que, du fait des comorbidités, l'accroissement de la variabilité de la réponse des patients peut diminuer la puissance de l'étude. L'autre raison est que les événe-



ments indésirables liés aux comorbidités risquent de pénaliser la tolérance. C'est ce qui a été observé dans les études ayant évalué l'intérêt des IN pour protéger les patients de la grippe<sup>7</sup>. Elles ont sélectionné avant tout des adultes jeunes bien portants, ce qui ne correspond pas au profil des sujets ciblés par la prophylaxie antigrippale en pratique quotidienne. Elles n'ont détecté aucun événement indésirable rare (< 1 000), en particulier neuropsychiatrique, mais elles n'avaient pas assez de puissance pour le faire.

La même limite s'applique aux résultats des essais ayant évalué l'efficacité des antiviraux sur la grippe ou les syndromes grippaux<sup>5</sup>. L'élargissement du bénéfice observé aux sujets à comorbidité sévère et hospitalisés est une hypothèse logique, mais il n'y a pas de données

pour la confirmer, et il est peu probable qu'un comité d'éthique accepte un essai comparatif *versus* placebo chez de tels patients<sup>5</sup>.

Une autre limite des ECR concerne le profil virologique des patients. Dans les essais de prophylaxie, l'analyse n'a porté que sur les gripes confirmées en laboratoire. En conséquence, elles ne permettent pas de trancher sur l'efficacité des IN en termes de survenue des syndromes grippaux, situation à laquelle est confronté le clinicien. De leur côté, les essais d'efficacité pratique n'étaient pas vraiment pragmatiques. Les taux de grippe virologiquement confirmée étaient très élevés (80 %) et ne correspondaient pas à la prévalence habituelle en soins primaires.

Les preuves de l'efficacité des IN pour réduire les complications sont limitées par le petit nombre d'études et donc la qualité de leurs synthèses. La première méta-analyse<sup>12</sup> ne reposait que sur une seule publication qui, elle-même, avait analysé 10 essais thérapeutiques dont 2 seulement avaient été publiés dans des revues à comité de lecture. La récente méta-analyse du même auteur<sup>5</sup> a tenu compte de ces faiblesses et la synthèse des 3 seules études publiées n'a pas permis de montrer une diminution des complications.

Les études observationnelles ont l'avantage théorique d'évaluer les médicaments en pratique réelle. Cet avantage est contrebalancé par l'impact d'éventuels facteurs confondants sur les résultats. Cela est particulièrement fâcheux quand les caractéristiques cliniques des patients sont des facteurs de choix du médicament (tendance à traiter davantage les patients perçus comme plus fragiles).

Les 9 études observationnelles<sup>6</sup> réalisées pour le laboratoire Roche sont les seules apportant des données de tolérance en situation pragmatique. Le bénéfice observé sur la réduction des complications à type de pneumonie doit être relativisé car la rareté de ces complications chez le sujet sain réduit la pertinence clinique du traitement chez ces patients. Pour les patients ayant une pathologie cardiaque associée, le bénéfice clinique a été important, mais un biais de recrutement (patients traités



plus jeunes, donc moins à risque) altère la validité de ces résultats.

### Les données d'efficacité

Si les IN ont montré leur capacité à raccourcir la durée d'évolution de la grippe, ils ne l'ont fait que chez des patients sains<sup>5</sup>. Par ailleurs, les essais qui supportaient la méta-analyse n'étaient ni vraiment expérimentaux, ni réellement pragmatiques. Il est vraisemblable que l'effet bénéfique observé a été surévalué en raison du taux élevé de gripes confirmées dans les populations incluses. En conséquence, l'efficacité pratique en soins primaires serait bien plus faible<sup>2,5,13</sup>.

### Les données de tolérance

Elles sont parcellaires, confuses, et concernent surtout l'oseltamivir. Les événements indésirables sont le plus souvent sous-déclarés. Le registre de la *Food and Drug Administration* (FDA) n'échappe pas à cette règle. Alors que le registre de la FDA comportait 1 805 événements indésirables de tous types, déclarés entre 1999 et 2007, le registre des laboratoires Roche comportait 2 466 EI neuropsychiatriques, dont 562 classés comme sévères<sup>2</sup>. Cette discordance pose question.

Les deux synthèses sur les événements indésirables neuropsychiatriques (NP) et ceux concernant le système nerveux central (SNC) doivent également être interprétées avec précaution. Dans l'étude de Blumentals *et al.*<sup>9</sup>, l'exclusion des patients ayant reçu de l'oseltamivir en dehors des délais de prescription (> 1 jour après le diagnostic), celle des patients ayant reçu un autre IN au cours de la saison hivernale, et enfin celle des patients ayant reçu de l'oseltamivir sans que le diagnostic virologique de grippe n'ait été porté, limitent fortement l'applicabilité des résultats au contexte des soins de premier recours. L'utilisation des scores de propension pour apparier les cas et les témoins est une limite supplémentaire. Ces deux contraintes ont fait qu'un peu moins d'un patient sur deux a été inclus (81 408/177 303), ce qui limite la généralisation des résultats à la pratique clinique. Par ailleurs, les auteurs ont fait une étude de sensibilité tenant compte des antécédents de

### Encadré 3

Le rapport coût/efficacité est un concept utilisé en évaluation économique pour comparer les coûts et les bénéfices d'une intervention de santé. Les bénéfices peuvent être mesurés en termes d'années de vie gagnées ou de nombre de jours sans symptôme. Ils peuvent être également exprimés sous forme de durée de vie, pondérée par la qualité de vie à l'aide de scores de préférence déclarée. Dans ce cas, l'unité de mesure de l'efficacité est l'année de vie en bonne santé. Ils peuvent aussi être mesurés en termes monétaires. Le rapport coût/efficacité est ensuite calculé puis comparé à une valeur seuil acceptée par le système de soins.

maladie NP et du SNC alors qu'ils pouvaient ajuster les résultats sur ces variables. Ce choix méthodologique associé au fait que les patients du groupe oseltamivir avaient moins d'antécédents de maladie NP ou du SNC à l'inclusion peut altérer la validité interne de l'étude et nécessite des précautions dans l'interprétation de la conclusion.

Les résultats de l'analyse de Toovey *et al.*<sup>8</sup> soulèvent aussi des interrogations. L'écart entre les taux bruts estimés d'EINP (5/100 000) et ceux relevés au cours des essais thérapeutiques (0,5 %) doivent conduire à des interprétations prudentes. La lourdeur des procédures de déclaration des EI est un frein bien connu à la déclaration spontanée des patients et des médecins. Par ailleurs, dans les essais thérapeutiques, tout événement intercurrent est déclaré en EI, ce qui peut expliquer leur fréquence relativement élevée, et comparable chez les patients traités et chez ceux du groupe placebo.

Enfin, de nombreux auteurs s'accordent à reconnaître l'insuffisance des données pour estimer avec fiabilité la fréquence des effets indésirables des IN<sup>2,5-7,10,11</sup>.

### L'évaluation médicoéconomique

Le service médical rendu (SMR) prend en compte le rapport bénéfice/risque individuel et l'intérêt de santé publique (populationnel) d'un médicament. Le SMR des IN a toujours été considéré comme insuffisant lors des différentes évaluations menées par la Commission de la Transparence, quelle que soit l'indication, prophylactique ou thérapeutique.

À côté du SMR, il est légitime de s'interroger sur l'efficacité des IN. Cette interrogation ramène à la pertinence des ressources allouées aux IN. Les deux études médicoéconomiques<sup>10,11</sup> étaient destinées à argumenter les décisions du système de

santé anglais. Conformément aux recommandations du NICE, les deux évaluations ont utilisé les QALY (*quality-adjusted life years*) comme outil de l'analyse coût/utilité (encadré 3). Les différences entre les modèles économiques des systèmes anglais et français limitent la portée des résultats de ces deux études. Toutefois, la stratégie prophylactique de la grippe saisonnière semble coût/efficace chez l'enfant. Le traitement des syndromes grippaux est économiquement acceptable uniquement chez les patients à risque.

### Limites de l'étude de l'InVS

La validité interne des données utilisées par l'InVS pour recommander la prescription systématique d'oseltamivir doit être relativisée compte tenu du fait que le schéma méthodologique était celui d'une étude transversale cas-témoins ne permettant pas d'éliminer les facteurs confondants. De plus, l'exclusion de près de la moitié de la population éligible est une limite importante qui peut avoir orienté le sens des résultats. En termes de validité externe, cette étude souffre d'un biais de sélection : patients hospitalisés donc possiblement plus fragiles ou à fort risque de complication. Cette population représentait à peine 1/15 000 de la population ayant eu la grippe<sup>3</sup>. Compte tenu de ces biais, du faible (et fragile) bénéfice démontré et des nombreux effets indésirables attendus, la prescription systématique d'oseltamivir aux patients atteints de syndrome grippal a un rapport bénéfice/risque défavorable en termes de santé publique<sup>14</sup>.

### Conclusion

Les IN réduisent modérément la durée des symptômes de la grippe confirmée. En prophylaxie, ils réduisent le risque de



grippe confirmée chez les sujets exposés mais pas le risque de syndrome grippal. Les données sont insuffisantes pour affirmer la diminution des complications. Au mieux, le faible bénéfice clinique des IN chez les patients sains doit être pondéré au regard d'informations insuffisantes sur leur tolérance. Aucune donnée d'efficacité et de

tolérance des IN n'est disponible pour la pandémie par le virus A/H1N1. Enfin, l'étude sur laquelle se sont appuyées les autorités sanitaires pour émettre leur recommandation de prescription systématique d'oseltamivir a trop de limites méthodologiques pour constituer un argument à fort niveau de preuve.

En conclusion, il n'y a pas d'argument convaincant pour recommander l'utilisation systématique des antiviraux à tous les patients atteints de grippe A/H1N1. Chez les sujets à risque, les IN peuvent éventuellement être envisagés en raison de rapports bénéfice/risque et coût/efficacité très modérément favorables.

## Summary

**Background.** *At the end of December 2009 during the outbreak of influenza A/H1N1, the French Health Authorities recommended that all the patients presenting with symptomatic influenza or in post-exposure prophylaxis should be treated with oseltamivir.*

**Method.** *To assess the relevance of this recommendation, we performed a systematic review of the latest reviews on neuraminidase inhibitors (NI) in preventing the symptoms of influenza in post-exposure prophylaxis, in ameliorating the complications of influenza. We have also assessed the safety of NI. Finally, we searched reviews appraising cost-effectiveness of NI.*

**Results.** *Seven studies were retrieved. NI were found to be effective post-exposure drugs against laboratory confirmed influenza. They were efficacious for preventing symptomatic influenza during seasonal influenza outbreak. There were evidences of benefit in shortening the duration of influenza-like illness if taken within 48 hours of the onset of symptoms. Adverse events including neuropsychiatric events seemed scarce, but potentially severe. This must be borne in mind. Despite some concerns, the use of NI in at-risk populations appeared to be a cost-effective approach for the treatment of influenza, and for seasonal and post-exposure prophylaxis. Data from the French Authorities to recommend prescribing oseltamivir to all patients have too much bias to firmly argue this advice.*

**Conclusion.** *There is not enough convincing evidence to recommend prescribing IN for all patients with A/H1N1 influenza.*

## Références

- Doshi P. Neuraminidase inhibitors-the story behind the Cochrane review. *BMJ* 2009; 339:1348-51.
- Prescrire Rédaction. Les antiviraux dans la grippe. *Rev Prescr* 2005;265:678-91.
- InVS. Estimation du nombre d'infections de grippe A/H1N1 2009 en France métropolitaine au 17 décembre 2009 ([http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe\\_dossier/index\\_h1n1.htm](http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe_dossier/index_h1n1.htm)).
- InVS. Intérêt d'un traitement précoce par antiviral pour réduire la sévérité et la mortalité par grippe A/H1N1 : données issues de la surveillance des formes graves. 21 décembre 2009 ([http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe\\_dossier/docs\\_professionnels/antiviraux\\_grippe\\_a\\_h1n1\\_211209.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_dossier/docs_professionnels/antiviraux_grippe_a_h1n1_211209.pdf)).
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b5106.
- Freemantle N, Calvert M. What can we learn from observational studies of oseltamivir to treat influenza in healthy adults? *BMJ* 2009; 339:1352-4.
- Khazeni N, Bravata DM, Holty JE, Uyeki TM, Stave CD, Gould MK. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. *Ann Intern Med* 2009; 151:464-73.
- Toovey S, Rayner C, Prinssen E et al. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf* 2008;31:1097-114.
- Blumentals WA, Song X. The safety of oseltamivir in patients with influenza: analysis of healthcare claims data from six influenza seasons. *MedGenMed* 2007;9:23.
- Burch J, Paulden M, Conti S et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-265.
- Tappenden P, Jackson R, Cooper K et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-246.
- Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001265. DOI:10.1002/14651858.CD001265.pub2.
- Prescrire Rédaction. Oseltamivir : gare aux effets neuropsychiques chez les jeunes. *Rev Prescr* 2010;315:23.
- Félibre. Bénéfice/risque en santé publique : un concept difficile. *exercer* 2010;90:32.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant le contenu de cet article.