

après 90 jours, la valeur p est supérieure à 5% ($= 0,061$). Il n'y a donc pas de différence statistiquement significative, entre les deux groupes. Concernant la douleur pendant l'étude (critère secondaire), aucune information n'est donnée concernant le mode de son évaluation. De plus, deux des résultats de cette évaluation ne sont, statistiquement, pas significatifs ($p > 0,05$) pour la douleur durant la journée et la douleur en coucher. Cette recherche n'a pas évalué l'effet Hawthorne et l'effet placebo sur les améliorations observées.

Place parmi d'autres traitements

La validité externe des résultats peut être limitée par plusieurs facteurs. En premier lieu, cette recherche exclut les patients qui présentent des douleurs irradiantes. En deuxième lieu, les matelas utilisés sont des matelas à ressort (bien que l'échelle évaluant la fermeté des matelas soit

indépendante de la composition de ces matelas). Enfin, certains facteurs psychosociaux influencent le degré d'incapacité physique, facteurs dont les auteurs ne tiennent pas compte.

Une synthèse méthodique de la littérature¹ met en évidence que des thérapies comportementales semblent être un traitement efficace pour les patients souffrant de lombalgies chroniques non spécifiques. D'autres recherches² montrent des preuves d'efficacité pour des exercices (versus autres traitements) quant à l'amélioration de la douleur et du status fonctionnel des patients. Enfin, Furlan et coll.³ concluent que le massage peut être bénéfique pour ce type de patients surtout s'il est associé à des exercices et à un programme éducatif. Aucune étude n'a évalué l'efficacité comparative de ces traitements avec le degré de fermeté du matelas.

CONCLUSION



Cette étude montre que, chez des patients présentant des lombalgies chroniques non spécifiques, l'utilisation d'un matelas avec un degré de fermeté moyen, par rapport à l'utilisation de matelas avec un degré de fermeté élevé, permet d'obtenir une amélioration significative de la douleur (en coucher uniquement) et de l'incapacité physique. L'efficacité de ce type de matelas n'est cependant pas évaluée par rapport à ni en complément d'autres interventions à efficacité démontrée.

Références

1. van Tulder MW, Ostelo RWJG, Vlaeyen JWS, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJJ. Behavioural treatment for chronic low back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. van Tulder M, Koes B. Low back pain and sciatica (chronic). *Clin Evid* 2003; 9: 1260-76.
3. Furlan AD, Brosseau L, Imamura M, Irvin E. Massage for low back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Inhibiteurs de la neuraminidase dans la prévention et le traitement de l'influenza

Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1235-41.

Analyse: F. Govaerts, M. De Meyere

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité clinique de l'oseltamivir et du zanamivir dans le traitement et la prévention des infections dues à l'influenza A et B?

Contexte

Les inhibiteurs de la neuraminidase sont considérés comme des traitements adjuvants en cas d'influenza chez des patients à haut risque, déjà vaccinés. L'amantadine provoque de fréquents effets indésirables principalement au

niveau du système nerveux central, n'est pas efficace contre l'influenza B et une résistance s'installe rapidement contre cette molécule. L'oseltamivir (oral) et le zanamivir (en inhalation) ouvrent de nouvelles perspectives: ils provoqueraient moins d'effets indésirables et sont actifs aussi bien sur l'influenza A que B.

Méthodologie

Sources consultées

Medline, Embase et l'Integrated Science Citation Index.



Ont été également consultées, les listes de référence des publications sélectionnées et les banques de données des études des fabricants des molécules.

Études sélectionnées

Les auteurs ont sélectionné toutes les RCTs publiées en anglais (jusqu'à janvier 2002), concernant le traitement et la prévention de l'influenza avec du zanamivir ou de l'oseltamivir (aux doses enregistrées) et comparativement à un placebo.

Population étudiée

L'efficacité a été étudiée dans trois groupes cibles différents: les enfants âgés de moins de douze ans, les personnes en bonne santé âgées de douze à soixante cinq ans et les patients présentant un risque accru (>65 ans, maladie chronique telle qu'une affection pulmonaire ou cardiaque).

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire pour le traitement est le délai d'amélioration des symptômes et le nombre de complications ayant nécessité un recours à des antibiotiques. Les résultats sont mentionnés séparément en analyse en intention de traiter de l'ensemble de la population et pour les sujets présentant une infection par influenza

prouvée par examen de laboratoire. Le critère primaire pour la prévention est le nombre de personnes présentant des symptômes de grippe confirmée par examen biologique. Une méta-analyse a été faite séparément pour chacun des inhibiteurs de la neuraminidase et le **modèle d'effet aléatoire** a été utilisé pour tenir compte de l'hétérogénéité entre les différentes études.

Résultats

Pour ce qui est de l'effet thérapeutique, huit RCTs concernant le zanamivir et neuf concernant l'oseltamivir ont été sélectionnées. Pour la population totale (en intention de traiter), la réduction du nombre de complications nécessitant un recours à des antibiotiques est significativement plus importante versus placebo dans les résultats sommé de deux études avec du zanamivir (OR 0,71; IC à 95% de 0,56 à 0,90) et non significative dans une étude avec de l'oseltamivir chez des adultes sains (voir tableau). Pour le critère de jugement concernant la prévention, trois RCTs concernant le zanamivir et quatre concernant l'oseltamivir ont été sélectionnées. L'odds ratio varie de 0,10 à 0,30 en fonction de la population concernée (en bonne santé, institutionnalisée) et de la stratégie choisie (en fonction de la saison versus après exposition).

Tableau: Différences dans les nombres de jours (IC à 95%) pour le délai d'amélioration des symptômes lors d'un traitement d'une infection à influenza par oseltamivir ou zanamivir en comparaison avec un placebo (analyse en intention de traiter de huit RCTs).

	Oseltamivir	Zanamivir
Enfants	- 0,9 j (- 0,3 à - 1,5)	- 1,0 j (- 0,5 à - 1,5)
Adultes	- 0,9 j (- 0,3 à - 1,4)	- 0,8 j (- 0,3 à - 1,3)
Groupe à risque	- 0,4 j (- 1,4 à + 0,7)	- 0,9 j (- 1,9 à + 0,1)

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'oseltamivir et le zanamivir sont efficaces pour le traitement et pour la prévention de l'influenza mais que les preuves pour des populations spécifiques et pour toutes les stratégies préventives sont limitées.

Financement

National Health Service en National Institute for Clinical Excellence (R.U).

Conflits d'intérêt

Un des auteurs déclare avoir reçu des honoraires, des frais de défraiement et un financement pour des études réalisées pour la firme GlaxoSmithKline (productrice du zanamivir) et la firme Roche (productrice de l'oseltamivir). Certaines données d'études reprises dans cette méta-analyse proviennent des firmes GlaxoSmithKline et Roche.

DISCUSSION

Méthodologie

Cette méta-analyse inclut les données issues de 17 études thérapeutiques. Sept de ces études n'ont pu être dotées d'un score de qualité. Il s'agit probablement d'études non publiées, fournies par les firmes productrices, mais ceci n'est pas mentionné dans l'article. Il n'est également pas évident que ces sept études aient été analysées séparément dans la méta-analyse.

Les auteurs mentionnent qu'ils ont effectué leurs recherches dans les banques de données des études cliniques et contacté les firmes pour les données non publiées. Le recouvrement entre les deux sources n'est pas expli-

cité dans l'article. Les banques de donnée contenaient-elles toutes les études et toutes les données analysées provenaient-elles des études isolées dans les banques de données? Le mentionner aurait été une meilleure garantie que les fabricants avaient également fourni des résultats non favorables.

Mesure des résultats

Aucune définition de la "grippe" n'est mentionnée. Les études utilisent des scores de symptômes souvent différents, complétés par des tiers pour les enfants. La confirmation d'une suspicion clinique d'influenza peut prove-

nir d'un examen biologique sur base soit d'une culture de sécrétions nasales ou pharyngées, soit d'une augmentation d'un taux d'anticorps, soit des deux. Les auteurs ne mentionnent nulle part une différence éventuelle dans les critères utilisés dans les différentes études. En ce qui concerne les différences de délai de disparition des symptômes, les auteurs émettent des réserves quant aux comparaisons entre les deux produits et entre les différentes populations. Aucune étude publiée n'a, à ce jour, comparé directement les deux produits.

Efficacité thérapeutique?

Les études thérapeutiques montrent une diminution du nombre de prescriptions d'antibiotiques. Il n'est pas évident que ce nombre soit en relation directe avec un moindre taux de complications sévères. Aucune mention n'est faite, dans le protocole d'étude, d'instructions précises quant à la prescription d'antibiotiques. Les auteurs avouent eux-mêmes que la puissance des études est trop peu importante pour évaluer si ces médicaments peuvent réduire le nombre d'hospitalisations et de décès. Pour les mêmes raisons, ils ne peuvent se prononcer quant aux effets indésirables. L'examen du forest plot nous permet de déduire que beaucoup de données confidentielles (non transparentes) fournies par les firmes pharmaceutiques ont été combinées et considérées comme positives.

Arguments de certitude diagnostique

Le traitement doit être débuté dans les quatre (!) heures suivant le début des plaintes. En se basant uniquement sur le tableau clinique, il est impossible pour des médecins de poser un diagnostic d'influenza en toute certitude. Un examen de laboratoire de confirmation est rarement demandé par les médecins généralistes. S'ils décident, sur base du tableau clinique uniquement, d'initier un traitement par inhibiteur de la neuraminidase, ils traiteront un certain nombre d'infections causées par d'autres virus contre lesquels les inhibiteurs de la neuraminidase ne sont pas efficaces. Ce problème de certitude diagnos-

tique a déjà été précédemment abordé dans la Revue Minerva¹. Les résultats en intention de traiter donnent un reflet plus exact de l'efficacité probable dans la pratique quotidienne.

Il faut souligner que les auteurs ne décrivent pas, dans leur protocole, la façon dont ils ont évalué les effets indésirables. Ils se réfèrent à un autre article sur ce sujet. Le rapport des résultats est également muet en ce qui concerne les effets indésirables. Des effets indésirables désagréables, tels que des nausées avec l'oseltamivir ou des bronchospasmes avec le zanamivir sont cependant décrits^{1-2,4}. Nous savons que les inhibiteurs de la neuraminidase n'empêchent pas la dissémination du virus: les personnes contaminées reprennent plus rapidement leurs activités. Des avertissements existent concernant le développement rapide d'une résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase: un suivi continu est recommandé à ce sujet^{1,3}. Il n'est également pas évident que ces inhibiteurs de la neuraminidase puissent prévenir la dissémination d'une grippe au sein d'une famille. Une étude récente sur ce sujet n'a pas été effectuée en aveugle⁵. Les conclusions de Minerva demeurent donc: il existe trop peu d'arguments pour traiter préventivement avec de l'oseltamivir les membres d'une famille au contact avec une personne grippée⁶.

Les recommandations actuelles^{4,7}, confortées par les conclusions de Clinical Evidence⁸, plaident contre une initiation systématique des inhibiteurs de la neuraminidase en prévention ou en traitement de la grippe. Une administration de zanamivir ou d'oseltamivir peut être envisagée chez des patients adultes à risque et une administration d'oseltamivir chez des enfants à haut risque, mais à condition que cette médication soit débutée dans les 48 heures suivant le début des symptômes.

Soulignons enfin le coût nettement plus élevé de ces nouveaux produits antiviraux (€ 28,21 pour cinq jours de traitement) que celui d'un simple traitement symptomatique. Nous nous devons d'analyser avec le patient si la disparition plus rapide des symptômes et une reprise des activités éventuellement plus rapide justifient ce surcoût.

RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE



Cette méta-analyse conclut à l'efficacité thérapeutique et préventive de l'oseltamivir et du zanamivir pour l'influenza. Ces conclusions ne sont cependant pas valides pour des raisons de méthodologie. Une autre étude, fiable, montre une efficacité probable du zanamivir et de l'oseltamivir chez des patients adultes à risque et de l'oseltamivir chez de jeunes patients à risque, à condition cependant que le traitement soit initié dans les 48 premières heures après le début des symptômes. D'autres facteurs doivent être pris en compte: le risque d'un surtraitement (faux positifs), les effets indésirables possibles, la survenue possible d'une résistance et, enfin, le prix très élevé. La vaccination contre l'influenza des personnes âgées et des sujets à risque reste la mesure la plus importante.

La rédaction

Références

1. De Meyere M. Influenza: Wat hebben neuraminidase-remmers te bieden? Huisarts Nu (Minerva) 2000;7:362-5.
2. MMWR. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48/RR14/1-9.
3. Cox N, Hughes J. New options for the prevention of influenza. [Editorial] *N Engl J Med* 1999;18:1387-8.
4. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3.
5. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C et al. Management of influenza in households: A prospective, randomized comparison of

- oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.
6. Michiels B. Kan oseltamivir de verspreiding van griep voorkomen binnen een huisgezin? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:381-3.
7. National Institute of Clinical Excellence: Guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. <http://www.nice.org.uk/>
8. Hansen L. Influenza. *Clin Evid* 2004;11:995-1001.

Noms de marque

Amantadine: Amantan®

Oseltamivir: Tamiflu®

Zanamivir: Relenza®

La phytothérapie peut-elle protéger les jeunes enfants des infections des voies respiratoires?

Cohen HA, Varsano I, Kahan E et al. Effectiveness of an herbal preparation containing Echinacea, Propolis and Vitamin C in preventing respiratory tract infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:217-21.

Analyse: G. Laekeman



RÉSUMÉ

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité d'une préparation associant de l'échinacea, de la propolis et de la vitamine C par rapport à un placebo dans la prévention des infections des voies respiratoires chez les enfants âgés d'un à cinq ans?

Contexte

L'échinacea, la propolis et la vitamine C sont considérées comme pouvant influencer différents facteurs immunologiques. Malgré une utilisation répandue, leur efficacité clinique reste cependant controversée. Les études concernant l'échinacea, entre autres, montrent des limites au niveau méthodologique¹.

Population étudiée

Durant une période hivernale (novembre à mars), 500 patients âgés d'un à cinq ans ont été recrutés dans dix polycliniques pédiatriques, en Israël. Ont été exclus, les enfants ayant présenté une infection (respiratoire ou non) dans la semaine avant l'inclusion, présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis, une malformation anatomique des voies respiratoires, une mucoviscidose ou les enfants ayant pris un médicament immunomodulateur dans les quatre semaines précédant le début de l'étude. Finalement, 430 enfants âgés en moyenne de 38,3 (ET 18,6) à 38,9 (ET 20,6) mois ont été inclus dans l'étude.

Protocole d'étude

Cette étude est multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo. Durant douze semaines, 215 enfants ont reçu un mélange d'*Echinacea purpurea* (parties aériennes) et d'*Echinacea angustifolia* (racines) 50 mg/ml, de Propolis 50 mg/ml et de vitamine C 10 mg/ml administré à une dose de 5 ml (1-3 ans) ou 7,5 ml (4-5 ans) deux fois par jour. La dose est doublée

en cas d'infection aiguë. Le groupe placebo reçoit une préparation de mêmes couleur et goût. La randomisation entre les deux groupes est effectuée par blocs de quatre établis par ordinateur.

Mesure des résultats

Les auteurs ont choisi comme critères de jugement primaires: le nombre total d'infections des voies respiratoires, le nombre total de jours de maladie, le nombre (%) d'enfants présentant plus d'une infection respiratoire, le nombre d'infections respiratoires par enfant et la durée de ces infections respiratoires. Chaque infection des voies respiratoires est certifiée par un des médecins participant à l'étude et classée dans une des rubriques suivantes: infection des voies respiratoires supérieures, otite, pneumonie et pharyngo-amygdalite. Les critères secondaires sont évalués au moyen d'un journalier tenu par les parents, reprenant symptômes (fièvre, rhinorrhée, toux), recours à des antipyrétiques et antibiotiques, absence de la garderie et visites médicales. L'analyse est faite par protocole.

Résultats

Dans le groupe intervention, 55 enfants quittent l'étude prématurément pour 44 dans le groupe placebo, dans environ la moitié des cas en raison du mauvais goût de la préparation. Pour les critères primaires, une différence significative à l'avantage du groupe intervention est montrée (voir tableau 1). Ces différences restent significatives quand les infections sont réparties en catégories (voir tableau 2). Pour les critères secondaires, les chiffres sont significativement inférieurs dans le groupe intervention ($p < 0,001$). Les nombres de jours avec rhinite et toux ne sont pas significativement différents. Dans le groupe intervention et dans le groupe placebo, respectivement 9 et 7 ($p = 0,54$) effets gastro-intestinaux indésirables légers ont été enregistrés.