

5. Bogaert M, Maloteaux JM. Usage rationnel des benzodiazépines. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:82-90.
6. Graves T, Hanlon J, Schmader K et al. Adverse events after discontinuing medications in elderly outpatients. *Arch Intern Med* 1997;157:2205-10.
7. Lemiengre M. Traitement hypocholestérolémiant en 2004. *MinervaF* 2004;3:61-4.
8. Etude EUROPA. Fiche de Transparence. Prise en charge de l'angor stable. CBIP, septembre 2004. www.cbip.be
9. Fahey T, Brindle P, Ebrahim S. The polypill and cardiovascular disease. *BMJ* 2005;330:1035-6.
10. Warburton R. What do we gain from the sixth coronary heart disease drug? *BMJ* 2003;327:1237-8.
11. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003;327:1264-8.

Efficacité de la revaccination contre la grippe chez des personnes âgées au domicile

Voordouw A, Sturkenboom M, Dieleman J et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004;292:2089-95.

Analyse: B. Michiels

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité d'une revaccination annuelle contre la grippe en termes de mortalité chez des personnes âgées de plus de 65 ans non institutionnalisées?

Contexte

D'importantes études d'observation ont montré qu'une vaccination contre la grippe diminue la mortalité et la morbidité chez les personnes âgées. Le bénéfice clinique d'une revaccination annuelle est l'objet de données contradictoires. Une étude chez des personnes âgées, en maison de soins, montre qu'une revaccination annuelle augmente la survie; une autre étude chez des personnes âgées au domicile ne montre pas de diminution du nombre de cas de grippe après revaccination.

Population étudiée

Les auteurs ont recruté environ 50 000 personnes d'au moins 65 ans au départ de 150 pratiques de médecine générale hollandaises, personnes reprises dans la base de données IPCI. Les pratiques de médecine générale n'enregistrant pas systématiquement les vaccinations antigrippales ont été exclues. Ont été inclus, les seuls patients pour lesquels des données médicales étaient disponibles durant au moins un an dans la même pratique. La population d'étude est finalement constituée de 26 071 personnes dont 58% d'hommes. Leur âge moyen est de 73,1 ans (ET 7,4), 40% sont âgés de 65 à 69 ans et 53,3% présentent une comorbidité (le plus fréquemment une hypertension et des affections cardiovasculaires).

Protocole d'étude

Cette étude de cohorte observe les sujets inclus durant la période du 1^{er} octobre 1996 au 30 septembre 2002. Après chaque période de vaccination du 1^{er} octobre au 31 décembre, le 1^{er} janvier de chaque année de l'étude, le status vaccinal de chaque patient est déterminé (absence, première, deuxième, troisième, ... vaccination). Les interruptions et reprises de vaccination sont classées séparément. Les covariables enregistrées sont: âge, sexe, année d'épidémie, affection

respiratoire chronique ou cardiovasculaire, hypertension artérielle, diabète sucré, insuffisance rénale chronique et cancer.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la mortalité totale quelle qu'en soit la cause. Pour chaque status vaccinal la mortalité est calculée versus absence de vaccination selon le **modèle de risques proportionnels de Cox**.

Résultats

Ensemble de la population étudiée

Durant tout le suivi, 3 485 personnes sont décédées (âge moyen de 81,5 ans). Cette mortalité est fortement corrélée à l'âge, au sexe et à la comorbidité (principalement à l'insuffisance rénale et au cancer). L'ensemble des status de vaccins effectués montre une diminution de mortalité de 22%. Une première vaccination montre une réduction de risque non significative de 10%. Une ou plusieurs revaccination(s) rédui(en)t la mortalité de 24%. Une revaccination diminue la mortalité de 15% (HR 0,85; IC à 95% de 0,75 à 0,96) par rapport à la primovaccination. Une interruption de la vaccination provoque une augmentation significative des décès. La reprise de cette vaccination apporte une nouvelle protection semblable à celle d'une revaccination régulière. Dans la population totale de cette étude, un décès est prévenu par 302 vaccinations et par 195 revaccinations (voir tableau).

Sous populations

Dans le sous groupe des personnes âgées de 65 à 69 ans, un bénéfice de la revaccination n'est pas apparent (HR 0,98; IC

Tableau: Mortalité (exprimée en rapport de basards) en fonction du status vaccinal, avec corrections pour le sexe et la comorbidité.

Status vaccinal	HR de mortalité (IC à 95%)
Toute vaccination	0,78 (0,72 - 0,85)
Primovaccination	0,90 (0,78 - 1,03)
Toute revaccination	0,76 (0,70 - 0,83)
Interruption	1,25 (1,10 - 1,42)
Reprise	0,81 (0,67 - 0,99)



à 95% de 0,78 à 1,23), tandis qu'il est montré dans le sous groupe des sujets âgés de 70 à 79 ans (HR 0,78; IC à 95% de 0,68 à 0,91) et dans le sous groupe des patients de plus de 79 ans (HR 0,69; IC à 95% de 0,61 à 0,78). L'efficacité la plus importante de la revaccination est enregistrée dans le sous groupe sans comorbidité (HR 0,66; IC à 95% de 0,54 à 0,80).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une revaccination annuelle contre la grippe chez des personnes non institutionnalisées mon-

tre une diminution de la mortalité totale, surtout chez les plus âgés.

Financement

ZonMw, Pays-Bas et Union Européenne.

Conflits d'intérêt

Les sponsors ne sont pas impliqués dans l'étude. Aucune mention des conflits d'intérêt des auteurs.

DISCUSSION

Points forts et points faibles

Nous sommes en présence d'une étude de cohorte exemplaire, prospective, bien menée, disposant d'un enregistrement étendu des données médicales par des médecins généralistes. Des données concernant plus de 26 000 Hollandais âgés de plus de 64 ans sont ainsi analysées. Les principales variables sont prises en compte: sexe, âge et comorbidité. Certaines autres comme le poids, le tabagisme ou l'activité physique ne sont cependant ni connues ni prises en compte alors que ces paramètres peuvent influencer la mortalité. Les auteurs tiennent compte de **biais de sélection** ou d'**information** ou autre **facteur de confusion**. Durant la période de 1996 à 2002, une bonne correspondance existait entre les types de virus circulant et celui des vaccins, ce qui est important et contribue aux bons résultats d'efficacité.

Interprétation des résultats

D'autres importantes études évaluant la mortalité et prenant en compte la revaccination ne sont pas légion. Nous ne disposons pas encore des résultats de la synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration concernant la vaccination antigrippale des personnes âgées¹. Une synthèse de vingt études d'observation de cohortes² montre une efficacité beaucoup plus importante en termes de prévention des décès (68%; IC à 95% de 56 à 76). Elle n'apporte cependant aucune correction pour la comorbidité et l'âge. Une distinction doit également être faite entre personnes âgées au domicile et celles qui sont en maison de repos. Des personnes vivant en communauté fermée tirent plus de bénéfices d'une vaccination. Il est logique que la vaccination antigrippale apporte une moindre réduction de la mortalité dans le sous groupe avec comorbidité: la mortalité liée à l'affection chronique est semblable chez les vaccinés et les non vaccinés ce qui affaiblit l'efficacité. Il est également compréhensible qu'une réduction de la mortalité n'apparaisse qu'au-delà de 70 ans: cette catégorie d'âge comprend plus de personnes âgées plus fra-

giles avec moindre immunité. La grippe provoque davantage de complications mortelles chez celles-ci. Il faut aussi souligner que dans le groupe des personnes qui ont refusé la vaccination, la mortalité n'est pas supérieure à celle du groupe vacciné. Ces personnes avaient-elles davantage confiance dans leur propre résistance?

L'absence d'efficacité d'une primovaccination est probablement liée à une meilleure immunité naturelle de base de cette population par rapport à celle acquise dans d'autres études d'efficacité. Une méta-analyse limitée à des études de cohorte hétérogènes ne montre pas de différence entre une primovaccination antigrippale et les vaccinations suivantes³. Cette méta-analyse n'inclut cependant que 5 117 personnes, soit un cinquième des 26 071 de l'étude analysée ici, avec une puissance insuffisante pour montrer une différence en termes de mortalité et utilisant donc un critère de jugement combiné (morbidité et mortalité liées à la grippe).

Pour la pratique?

S'il n'existe aucun bénéfice évident pour le groupe des personnes de moins de 70 ans et pour celles qui choisissent de leur propre chef de ne pas se faire vacciner, pourquoi ne pas relever le seuil d'âge et arrêter de convaincre les personnes qui refusent? La vaccination de personnes âgées atteintes d'une maladie sans guérison possible mérite également un abord critique. La mortalité n'est pas le seul argument. Une diminution des hospitalisations et des complications non fatales doit être prise en considération. Les recommandations sont inchangées en Belgique⁴ et en Hollande⁵ depuis des années: vacciner les malades chroniques et les personnes âgées de plus de 65 ans. Si d'autres études confirment l'absence de bénéfice dans le groupe d'âge de 65-69 ans, les recommandations actuelles devront probablement être revues. Aux Etats Unis⁶, le seuil d'âge a été récemment abaissé à cinquante ans, principalement parce qu'il est plus facile de viser l'ensemble du groupe qu'uniqueusement les personnes à haut risque.

CONCLUSION



Cette étude semble montrer qu'une revaccination contre la grippe de personnes âgées d'au moins 70 ans, non institutionnalisées, diminue la mortalité, toute cause de décès confondue et en présence ou non d'autres pathologies. Les arguments pour modifier les recommandations actuelles sont cependant insuffisants^{4,5}.

Références

1. Rivetti D, Demicheli V, Di Pietrantonj C et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. [Protocol] In: *The Cochrane Library* 2005, Issue 2. Oxford: Update Software.
2. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-27.
3. Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM et al. Protection against Influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999;159:182-7.
4. Govaerts F. Preventie van influenza: WVVH Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 1999;28:108-16.
5. Essen GA, Sorgedragger YCG, Salemink GW et al. NHG-standaard. Influenza en influenzavaccinatie. *Huisarts Wet* 1993;36:342-6. Update 1996: <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M35/start.htm> (consulté le 11.07.05)
6. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-6):1-40.

Traitement d'une infection urinaire chez la femme âgée: 3 jours versus 7

Vogel T, Verreault R, Gourdeau M et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;170:469-73.

Analyse: D. De Backer, T. Christiaens

RÉSUMÉ

Question clinique

Existe-t-il une efficacité et une sécurité différentes entre trois et sept jours de traitement par ciprofloxacine orale chez des femmes âgées présentant une infection urinaire non compliquée?

Contexte

Différentes RCTs en double aveugle ont déjà montré une efficacité égale d'une antibiothérapie courte, de trois jours, et de sept jours, en cas d'infection urinaire non compliquée chez des femmes avant la ménopause¹⁻³. De telles RCTs en double aveugle manquaient pour les femmes plus âgées. Dans cette population, les infections urinaires sont encore souvent traitées par cures de plus longue durée, mais des cures plus courtes présenteraient des avantages au point de vue observance et tolérance.

Population étudiée

Sur base des résultats de leurs cultures urinaires effectuées dans les laboratoires cliniques de tous les hôpitaux de la ville de Québec (Canada), toutes les femmes âgées de plus de 65 ans, hospitalisées ou non, ont été invitées à participer à une étude. Les critères d'inclusion sont: culture urinaire positive (au moins 10⁵ colonies du même germe urinaire pathogène par ml d'urines) et présence d'au moins une parmi les six plaintes suivantes: dysurie, miction fréquente, urgence mictionnelle, douleur suprapubienne, miction douloureuse et incontinence urinaire de survenue nouvelle ou aggravée. Les critères d'exclusion sont: pyélonéphrite ou choc septique, consommation d'antibiotique (ciprofloxacine exceptée) dans les trois jours précédents, clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m, allergie aux fluoroquinolones, anomalie des voies urinaires structurelle ou fonctionnelle, rétention urinaire importante, utilisation d'une sonde urinaire dans les six derniers jours, immunodéficience et diabète sucré. Finalement, 183 femmes d'un âge moyen de 79 ans sont reprises dans cette étude, dont 73 à 81% traitées en ambulatoire, et dont 25% avaient présenté une infection urinaire dans l'année précédente.

Protocole d'étude

Cette RCT en double aveugle, contrôlée versus placebo, répartit ses sujets dans deux groupes: le premier (n=93) reçoit 250 mg de ciprofloxacine deux fois par jour pendant trois jours puis quatre jours de placebo, le second (n=90) reçoit 250 mg de ciprofloxacine deux fois par jour pendant sept jours. Un contrôle urinaire et une récolte des symptômes sont répétés aux jours cinq et neuf et après six semaines.

Mesure des résultats

Les critères de jugement primaires sont une éradication bactérienne deux jours après la fin du traitement et le risque de rechute ou une nouvelle infection six mois après la fin du traitement. Une éradication bactérienne est définie comme étant la disparition du pathogène initial, une nouvelle infection comme la présence d'une bactériurie significative avec un autre pathogène, et une rechute comme une récurrence d'une bactériurie significative avec le même pathogène. Le critère de jugement secondaire est l'amélioration clinique deux jours après la fin du traitement. L'analyse est faite en intention de traiter.

Résultats

Deux jours après la fin du traitement, l'éradication bactérienne est de 98% dans le groupe 3 jours et de 93% dans le groupe 7 jours (p=0,16). Six semaines après le traitement, une nouvelle infection est mise en évidence chez 14% des patientes du groupe 3 jours pour 18% dans le groupe 7 jours (p=0,54) et une rechute chez respectivement 15% et 13% des femmes (p=0,83). Deux jours après la fin du traitement, au moins un des symptômes est amélioré ou disparu chez 98% des femmes du groupe 3 jours et chez 92% de celles du groupe 7 jours (p=0,15). Le nombre moyen d'effets indésirables est moindre dans le groupe 3 jours aussi bien après cinq qu'après neuf jours. Dans ce groupe 3 jours, moins de fatigue et de perte d'appétit sont observées aux jours cinq et neuf, ainsi que moins de nausées et de vomissements au jour neuf.

