

Médicaments contre l'influenza chez les adultes en bonne santé

Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13.

Analyse : B. Michiels

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelles sont, pour l'influenza, l'efficacité, l'utilité et la sécurité des médicaments antiviraux utilisés pour la prophylaxie et le traitement d'adultes âgés de 16 à 65 ans, en bonne santé ?

Contexte

Les médicaments antiviraux amantadine et rimantadine (inhibiteurs M2) et le zanamivir et l'oseltamivir (inhibiteurs de la neuraminidase) sont actifs contre l'influenza. Les synthèses méthodiques disponibles n'incluent pas encore les données les plus récentes et aucune n'évalue le rôle potentiel de ces médicaments lors d'une pandémie de grippe.

Méthodologie

Synthèse méthodique.

Sources consultées

MEDELIN, EMBASE et la Cochrane Library, listes de référence des publications présélectionnées et informations provenant des fabricants ou des auteurs.

Études sélectionnées

Études randomisées, contrôlées, montrant l'efficacité prophylactique et thérapeutique de l'amantadine, de la rimantadine, du zanamivir et de l'oseltamivir versus placebo, absence d'intervention ou traitement symptomatique. Les études expérimentales avec influenza induit ont été exclues. Finalement, 53 études (19 avec oseltamivir/zanamivir et 34 avec amantadine/rimantadine) sont incluses.

Population étudiée

Seules les études incluant des adultes âgés de 16 à 65 ans en bonne santé ont été incluses.

Mesure des résultats

Prévention : nombre de cas d'influenza confirmés par sérologie, isolation ou détection du virus (**efficacité**) ; nombre de cas cliniques de grippe sans confirmation par examen de laboratoire (**efficacité pratique**).

Traitement : nombre de pneumonies, d'hospitalisations pour complications, de décès, durée et grade de l'essai-viral (**viral shedding**).

Résultats

Amantadine et rimantadine

Vingt études en prophylaxie et treize en traitement sont identifiées. L'efficacité de l'amantadine versus placebo pour la prévention de l'influenza A est de 61% (IC à 95% de 35 à 76) et l'efficacité pratique en prévention des cas de grippe non confirmés est de 25% (IC à 95% de 13 à 36). Pour la rimantadine, aucune différence si-

gnificative versus placebo n'est montrée. Versus placebo, aussi bien l'amantadine que la rimantadine diminue la durée de l'épisode fébrile (d'environ un jour), mais non l'essaimage viral après cinq jours. Ces deux médicaments provoquent plus d'effets indésirables gastro-intestinaux que le placebo. Les effets indésirables neurologiques, tels que somnolence et hallucinations ne sont observés qu'avec l'amantadine.

Zanamivir et oseltamivir

Quatre études en prévention et treize études en traitement sont incluses. Versus placebo, les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir) n'apportent pas de protection contre les cas de grippe non confirmés, mais bien contre les cas confirmés : 61% (IC à 95% de 15 à 82) pour l'oseltamivir et 73% (IC à 95% de 33 à 89) pour le zanamivir. La voie d'administration (orale ou nasale) n'influence pas les résultats. La prophylaxie post contact grippal est efficace dans les deux études avec l'oseltamivir : 68% (IC à 95% de 35 à 84) et 89% (IC à 95% de 67 à 97). Versus placebo, une amélioration plus rapide des symptômes est obtenue ainsi qu'une diminution significative après 24 heures de l'essaimage viral, aussi bien pour l'oseltamivir (HR 1,24; IC à 95% de 1,13 à 1,36) que pour le zanamivir (HR 1,20; IC à 95% de 1,06 à 1,35). Une étude avec l'oseltamivir montre un effet protecteur contre la bronchite (OR 0,40; IC à 95% de 0,21 à 0,76) et la pneumonie (OR 0,15; IC à 95% de 0,03 à 0,69) en cas d'influenza confirmé. Il n'y a pas d'efficacité observée en termes d'hospitalisations pour complications. Le recours à des traitements symptomatiques et à des antibiotiques n'est pas moins élevé dans le groupe inhibiteurs de la neuraminidase. L'oseltamivir provoque plus de nausées que le placebo. Aucun effet indésirable n'est mentionné pour le zanamivir.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'utilisation d'amantadine et de rimantadine doit être déconseillée. L'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase est trop faible pour représenter une utilité en cas d'influenza saisonnier. Ils pourraient être utilisés uniquement en cas d'épidémie sévère ou de pandémie, en même temps que d'autres mesures de protection.

Financement

UK Department of Health et Cochrane Review Incentive Scheme 2005.

Conflits d'intérêt

Le premier auteur possède des actions de GlaxoSmithKline et a reçu des honoraires de Sanofi-Synthelabo et de Roche.



DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique est réalisée avec soin selon la méthodologie Cochrane. Les auteurs mentionnent eux-mêmes que différentes études présentent des limites méthodologiques, telles qu'un manque de données ou une mauvaise description de leur méthodologie (sorties d'étude, aveugle, randomisation). Les études évaluant les inhibiteurs de la neuraminidase sont également de meilleure qualité que celles concernant l'amantadine ou la rimantadine, exécutées 30 ans auparavant. Il n'y a pas d'études comparant directement ces deux sous-classes de médicaments. En raison de critères de jugement différents, les résultats des études pour ces deux sous-classes sont difficilement comparables. La population reprise dans cette synthèse méthodique est limitée à des adultes âgés de 16 à 65 ans en bonne santé, ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats à des personnes âgées de plus de 65 ans ou à haut risque.

Pertinence clinique

Les inhibiteurs M2 (amantadine et rimantadine) ont une efficacité symptomatique sur l'influenza A mais non sur le type B. Ils ne préviennent ni la transmission ni l'infection. Ils peuvent, de plus, provoquer des effets indésirables parfois sévères et une résistance rapide leur est opposée¹. Ils n'ont donc aucune place dans la prévention et le traitement de l'*influenza saisonnier*. Il n'existe pas plus d'arguments pour leur utilisation en cas de *pandémie*. Le NHG-Standaard recommande encore (en 1996) un usage limité de l'amantadine mais ne parle pas des inhibiteurs de la neuraminidase². Ces derniers préviennent la libération de nouvelles particules virales par une cellule infectée. Ils diminuent la sévérité et la durée (d'environ un jour) des symptômes grippaux et peuvent également prévenir l'extension de l'influenza à l'intérieur d'une famille habitant sous le même toit, s'ils sont commencés endéans les 48 heures du début des symptômes^{3,4}. Le problème majeur reste la nécessité rapide et précise du diagnostic d'influenza. Sur base de la clinique uniquement, jusqu'à 70% des diagnostics sont exacts lors d'une épidémie de grippe (données des médecins vigies ISSP). Les tests de laboratoire et les tests rapides sont coûteux, peu pratiques et possèdent une sensibilité trop basse.

Prévention des complications ?

L'efficacité sur la prévention de bronchites et pneumonies (mention clinique sans indication de la sévérité) est montrée, pour l'oseltamivir, dans une seule RCT et uniquement pour le sous-groupe avec influenza confirmé. La randomisation est, pour cette analyse, non respectée, en plus d'une inclusion d'un plus grand nombre de fumeurs dans le groupe placebo, autre facteur pouvant fausser les résultats. Les complications sévères nécessitant une hospitalisation ne sont pas prévenues et il n'y a pas moins de recours à des antibiotiques. Le décès d'un adulte en bonne santé des suites d'une grippe étant rare, ce critère

de jugement n'a pas été repris dans les différentes études. Il s'agit cependant d'un critère important chez des personnes âgées ou immunocompromises^{3,4}. Nous ne disposons pas de preuves suffisantes pour une utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase chez des patients à haut risque. A ce jour, des effets indésirables sévères n'ont pas été observés : des nausées sont possibles avec l'oseltamivir et un bronchospasme passager a été rapporté en cas d'emploi de zanamivir (non dans cette synthèse méthodique).

Diffusion du virus

Les inhibiteurs de la neuraminidase peuvent freiner la diffusion du virus, sans pouvoir l'arrêter totalement. Les auteurs en déconseillent donc l'utilisation à grande échelle en cas d'*influenza saisonnier*, qui pourrait induire un faux sentiment de sécurité, entraînant un relâchement d'autres mesures préventives utiles, et qui augmente le risque d'apparition de résistance. Une barrière à l'extension du virus est le premier but préventif en cas de *pandémie* ; ces médicaments ne répondent pas à cette demande. Les auteurs se demandent même si l'extension virale ne sera pas plus favorisée que prévenue par une diminution des symptômes. Pour éviter cette extension, les mesures préventives classiques (port de masque, de gants, lavage des mains, isolement) restent importantes et la prévention la plus importante demeure une vaccination adéquate. L'utilisation thérapeutique d'inhibiteurs de la neuraminidase ne montre pas d'efficacité en cas d'influenza H5N1 (deuxième objectif) en termes de mortalité, peut-être en raison d'une administration trop tardive, et une apparition de virus résistants est observée à court terme.

Guides de pratique

L'ACIP⁵ déconseille l'emploi des inhibiteurs M2 en raison de l'apparition de résistances, mais recommande, par contre, la prescription d'inhibiteurs de la neuraminidase en complément de la vaccination durant l'*influenza saisonnier*, c'est-à-dire pendant la durée entière de l'épidémie, aussi bien pour le traitement de patients à haut risque que pour la prophylaxie chez les personnes âgées à haut risque et chez les sujets immunocompromis (efficacité pratique non évaluée) ainsi que chez le personnel de santé en contact avec ces personnes à risque. La Canadian Task Force recommande de n'utiliser les inhibiteurs de la neuraminidase que chez les cohabitants d'un grippé, s'ils sont débutés dans les 48 heures⁶. La revue Prescrire propose une prophylaxie sur une courte période, chez les personnes fragiles ayant un risque élevé d'être contaminées⁷. Au Royaume-Uni, un rapport Health Technology Assessment confirme un bénéfice clinique des inhibiteurs de la neuraminidase, mais soulève la question de la pertinence de cet avantage⁸. De plus, un effet favorable en termes de complications sévères et de mortalité est insuffisamment prouvé en général et en particulier dans certains groupes à risque. La plupart des stratégies préventives ne sont pas plus étayées.

CONCLUSION



Cette synthèse méthodique d'études incluant des adultes (âgés de 16 à 65 ans), en bonne santé, montre que l'amantadine et la rimantadine n'ont plus aucune place dans la prophylaxie et le traitement de l'influenza. Les, plus récents, inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir) sont efficaces sur la sévérité et la durée des symptômes, s'ils sont administrés très rapidement (dans les 48 heures après l'apparition des premiers symptômes). Ils ne préviennent cependant qu'insuffisamment l'extension du virus. Il n'est pas utile d'employer (pour la prophylaxie et pour le traitement) les inhibiteurs de la neuraminidase à grande échelle en cas d'influenza saisonnier, au vu du risque de sur traitement, d'apparition de résistance, d'un coût élevé et d'effets indésirables. La place des inhibiteurs de la neuraminidase en cas de pandémie reste à déterminer. Cette synthèse ne permet aucune conclusion concernant l'intérêt de médicaments antiviraux chez des personnes à haut risque en cas d'influenza. La vaccination et les mesures hygiéniques demeurent la stratégie préventive principale.

Références

- Bright RA, Shay DK, Shu B, et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006;295:891-4.
- Essen GA, Sorgedraeger YCG, Salemink GW, et al. NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie. *Huisarts Wet* 1993;36:342-6. (Update 1996: à consulter sur <http://nhg.artsenet.nl>).
- 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;326:1235-42.
- Govaerts F, De Meyere M. Inhibiteurs de la neuraminidase dans la prévention et le traitement de l'influenza. *MinervaF* 2005;4(2):23-6.
- Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-41.
- Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2004;171:1169-70.
- Antiviral drugs in influenza: an adjunct to vaccination in some situations. *Prescrire Int* 2006;15:21-30.
- Turner D, Wailoo A, Nicholson K, et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003;7: 1-170.

Noms de marque

Amantadine: Amantan®; Rimantadine: non disponible en Belgique; Zanamivir: Relenza®; Oseltamivir: Tamiflu®

Vaccination HPV en prévention du cancer du col

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.

Analyse: V. Verhoeven, M. Baay

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelles sont, à long terme, l'efficacité et la sécurité d'un vaccin contre le papillomavirus humain (HPV), types 16 et 18, chez des femmes âgées de 15 à 25 ans, en prévention des infections à HPV et des lésions précancéreuses du col de l'utérus ?

Contexte

Différentes études ont montré l'existence d'un lien causal entre une infection persistante à papillomavirus humain, surtout de types 16 et 18, et la survenue d'un cancer du col utérin. Les premiers résultats, à court terme, montraient, grâce à ce vaccin, une réduction de l'incidence et de la persistance des infections et de survenue de lésions précancéreuses d'au moins 90%¹⁻³. Pour être efficace, une protection de longue durée est cependant nécessaire.

Population étudiée

En 2001, 28 centres situés au Canada, aux E.-U. et au Brésil ont recruté 1 113 femmes en bonne santé, d'un âge moyen de 20,5 (ET 2,8) ans. Les critères d'inclusion sont : avoir eu moins de six partenaires, absence d'anamnèse de Pap-test anormal ou de chirurgie du col, absence de traitement en cours pour des condylomes acuminés, séronégativité pour les HPV-16 et 18 et absence de portage de l'ADN d'HPV de type 14 à haut risque².

Protocole d'étude

Cette étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, répartit les femmes dans deux groupes : le premier reçoit trois doses (aux mois 0, 1 et 6) d'un vaccin HPV-16/18 bivalent (n=560), le second trois injections de placebo (n=553). Après un premier

