

**L'oseltamivir dans  
le traitement de la  
grippe présumée :  
évaluation clinique  
et économique**

Adresser toute demande de publication à :

OCCETS  
110-955, cr. Green Valley  
Ottawa (Ontario) Canada K2C 3V4  
Tél. : (613) 226-2553  
Télec. : (613) 226-5392  
Courriel : pubs@ccohta.ca

ou télécharger les publications du site Web  
de l'OCCETS :  
<http://www.ccohta.ca>

*Citer le présent document comme suit* : Husereau DR, Brady B, McGeer A. **L'oseltamivir dans le traitement de la grippe présumée : évaluation clinique et économique.** Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2001. Rapport technologique ri 21.

La reproduction de ce document à des fins non commerciales est autorisée à condition que l'OCCETS soit dûment mentionné.

Dépôt légal – 2001  
Bibliothèque nationale du Canada  
ISBN 1-894620-67-4 (version imprimée)  
ISBN 1-894629-68-2 (version électronique)

Numéro de la convention de poste-publications : 40026386

**Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé**

**L'oseltamivir dans le traitement de la grippe  
présumée : évaluation clinique et économique**

Donald R. Husereau, B.Sc. (Pharm.), M.Sc.<sup>1</sup>

Bruce Brady, MA, M.Sc.<sup>1</sup>

Allison McGeer, M.D., F.R.C.P.C.<sup>2</sup>

novembre 2001

1. Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé, Ottawa (Ontario)

2. Mount Sinai Hospital, Toronto (Ontario)

# EXAMINATEURS

*Les personnes mentionnées ci-dessous ont eu l'amabilité d'offrir leurs observations sur le présent rapport.*

## Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS

D<sup>re</sup> Gina Bravo  
Professeure agrégée  
Institut de gériatrie de l'Université de Sherbrooke  
Sherbrooke (Québec)

M. Doug Coyle  
Chercheur principal  
Unité d'épidémiologie clinique  
Institut Moses et Rose Loeb pour la recherche médicale  
Hôpital Civic d'Ottawa  
Ottawa (Ontario)

## Examineurs externes

D<sup>r</sup> John Conly  
Professeur de pathologie, de médecine de laboratoire, de microbiologie et maladies infectieuses  
Directeur médical  
Centre de résistance microbienne  
Université de Calgary et Régie régionale de la santé de Calgary

D<sup>r</sup> Lawrence Joseph  
Professeur agrégé  
Département d'épidémiologie et de biostatistique  
Université McGill  
Montréal (Québec)

Hoffmann-La Roche Ltd.  
Mississauga (Ontario)

*Le présent rapport est un examen d'articles, d'études, de documents et d'autres renseignements publiés (sous l'appellation « documentation source ») auxquels l'OCCETS a pu avoir accès. L'OCCETS ne peut donner l'assurance, ni être tenu responsable, de l'exactitude du contenu de la documentation source sur laquelle se fonde le rapport; l'OCCETS décline également toute responsabilité quant à la qualité, la propriété, l'inexactitude ou le bien-fondé des énoncés, renseignements ou conclusions qui figurent dans la documentation source.*

*L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'OCCETS, et non pas celle des membres de ses conseils ou des examineurs.*

## **Paternité de l'ouvrage**

M. Donald Husereau a dirigé l'élaboration du protocole de recherche, supervisé l'analyse documentaire et résumé les résultats dans les versions préliminaire et définitive du document.

MM. Donald Husereau et Bruce Brady ont été chargés de la recension des articles, de l'estimation de leur pertinence, de l'évaluation de leur qualité et de l'extraction des données. M. Bruce Brady a construit le modèle économique, exécuté l'analyse économique, rédigé la version préliminaire de la section économique et assuré la révision subséquente de cette section. La docteure Allison McGeer a participé à l'élaboration du protocole de recherche, offert son expertise clinique et contribué à la rédaction de la version préliminaire du document et à sa révision subséquente.

## **Remerciements**

Les auteurs expriment leur gratitude à M<sup>me</sup> Becky Skidmore pour son expertise dans le domaine des sciences de l'information. Ils tiennent également à remercier M<sup>me</sup> Laura McAuley de son immense contribution à la conception et à l'exécution de l'étude méthodique. Ils remercient également le docteur ChuongHo de son appui pendant le processus d'examen.

Enfm, les auteurs aimeraient remercier Hoffmann-La Roche de son appui et de ses observations pendant la révision de la version préliminaire du présent rapport. Pour sapaît, l'OCCETS tient à souligner la collaboration de Hoffmann-La Roche qui a transmis ses observations plus rapidement que l'usage le veut habituellement.

## **Divulgence des conflits d'intérêts M.**

Bruce Brady : aucun

M. Donald R. Husereau : aucun

Dre Allison M cGeer :

Par la présente, je mentionne les conflits d'intérêts potentiels suivants :

- i) j'ai touché une subvention sans restriction de Roche Pharmaceuticals afin de publier certains numéros d'un bulletin d'information, à l'intention des médecins et pharmaciens du sud de l'Ontario, sur la grippe et d'autres maladies pouvant être prévenues par un vaccin;
- ii) j'ai touché des honoraires, tous versés dans un fonds de recherche, de GlaxoSmithKline et Roche en rétribution de conférences sur l'influence de la grippe et sur les moyens de la prévenir;
- iii) un étudiant s'est fait rembourser les frais engagés pour assister à une assemblée nationale où l'on a présenté des données sur un projet de recherche;
- iv) Roche Pharmaceuticals a acquis de mon groupe de recherche l'accès à des données collectées auprès du programme ontarien d'utilisation humanitaire de l'oseltamivir;
- v) j'agis à titre de cochercheuse dans le cadre d'un projet de recherche qui bénéficie d'une subvention sans restriction accordée par Roche Pharmaceuticals, lequel évalue des options de prise en charge de la grippe dans des établissements de soins de longue durée (pas d'incidence financière);

- vi) mon groupe de recherche a bénéficié de fonds accordés par GlaxoSmithKline afin de préparer une trousse de renseignements généraux sur la grippe et son impact;
- vii) j'ai participé à titre de chercheuse sur place à des essais cliniques sur un vaccin RSV commandité par Aventis.

# RÉSUMÉ

**Le sujet :** Chaque année, la grippe entraîne une morbidité et une mortalité considérables<sup>1</sup>. La mortalité survient principalement chez les personnes âgées<sup>2</sup>. Les personnes, de tous les groupes d'âge, souffrant d'une maladie chronique sous-jacente représentent la majorité des cas d'hospitalisation pour cause de grippe. La présente étude évalue l'influence clinique et économique d'un nouveau traitement, l'oseltamivir, par la détermination de son potentiel de réduction des effets néfastes de la maladie et de production d'effets bénéfiques.

**Objectifs :** (1) Effectuer une étude méthodique d'essais cliniques, publiés ou inédits, afin d'évaluer et de quantifier, par une méta-analyse le cas échéant, l'efficacité théorique et l'efficacité pratique<sup>a</sup> de l'oseltamivir chez des personnes atteintes présumément d'une grippe; (2) évaluer le rapport coût-efficacité du traitement de la grippe présumée par l'oseltamivir dans un milieu de soins primaires où le traitement courant consiste en l'absence d'intervention médicale active.

## **Examen de l'efficacité clinique**

**Méthode :** Deux examinateurs ont sélectionné, de façon indépendante, les études pertinentes par l'examen systématique d'essais cliniques comparatifs à répartition aléatoire relevés dans des bases de données électroniques (MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup>, HealthSTAR<sup>®</sup>, Pascal, SciSearch<sup>®</sup> et Toxline<sup>®</sup>), par des entretiens avec des experts dans le domaine et le fabricant du médicament, par des recherches bibliographiques et le dépouillement manuel de résumés d'études et de conférences. La qualité des études recensées a été évaluée, et les données ont été extraites, de façon indépendante, et combinées, le cas échéant, dans le cadre de la méta-analyse.

**Résultats :** Parmi les 117 sources de référence répertoriées, six essais cliniques, auxquels participent 1 735 personnes, dont 469 à risque de subir des complications, se conforment aux critères d'admissibilité. Les six essais cliniques sont financés par l'industrie et de qualité élevée en général. Chez les personnes par ailleurs en bonne santé et les personnes à risque, souffrant d'une grippe présumée, le traitement par l'oseltamivir amène une réduction absolue respective de 1 % (IC de 95 % de [- 2 %] à 3 %) et de 2 % (IC de 95 % de [-5 %] à 8 %) des issues combinées que sont le décès, l'hospitalisation et les complications de la maladie. De même, les résultats quant à ces trois issues considérées de façon distincte sont de faible envergure et sans portée statistique. Dans un essai comptant 419 participants, l'oseltamivir diminue le délai médian de reprise des activités courantes de 57 heures (IC de 95 % : 2,4 h à 111,6 h), par rapport au placebo.

## **Examen et analyse économiques**

**Méthode :** L'évaluation du rapport-coût efficacité de l'intervention active du traitement de la grippe présumée repose sur l'utilisation d'un modèle analytique décisionnel comparant les

a Plus précisément, l'étude méthodique vise à répondre à la question de savoir si l'oseltamivir à raison de 75 mg en administration orale une ou deux fois par jour chez des personnes âgées de plus de 13 ans produit un effet mesurable important sur les principales issues éventuelles de la maladie que sont (1) le nombre de décès; (2) le nombre de cas hospitalisés; (3) le nombre de complications (c.-à-d., la pneumonie, la sinusite, la bronchite ou l'otite) et la récurrence de la maladie; (4) le délai de reprise des activités habituelles.

résultats cliniques, l'utilisation des ressources et les coûts entre le traitement de la grippe présumée par l'oseltamivir et le traitement purement symptomatique. Comme la perspective de l'étude est celle d'un payeur public au Canada, seuls les coûts médicaux directs sont pris en considération. Deux populations sont évaluées de façon distincte: le groupe des 18 à 65 ans par ailleurs en bonne santé et le groupe des personnes à risque de subir des complications liées à la grippe. Dans les deux populations, le scénario de référence est fondé sur une estimation de l'efficacité de l'oseltamivir provenant de la méta-analyse. L'estimation des cotes d'utilité relatives aux divers états de santé repose sur un petit échantillon d'adultes sains, alors que les renseignements épidémiologiques sur la maladie et les coûts unitaires sont tirés de données estimatives applicables au Canada, dans la mesure du possible. Nous avons effectué à la fois une analyse coût-efficacité et une analyse coût-utilité. Nous avons évalué l'incertitude par des analyses de sensibilité simples et multiples, le long de gammes plausibles de valeurs des paramètres.

**Résultats :** Dans la population bien portante, les résultats indiquent que le coût par année de vie pondérée par la qualité (QALY) du traitement par l'oseltamivir est de :

- plus de 100 000 \$ dans (a) le scénario de référence où l'exactitude du diagnostic est de 35 % et (b) lorsque l'exactitude du diagnostic est de 50 % et qu'un nombre important de malades, qui consultent tardivement, sont traités de façon inappropriée par l'oseltamivir;
- moins de 50 000 \$ seulement dans la meilleure des éventualités (exactitude du diagnostic de 68 %, peu de consultations tardives traitées de façon inappropriée et une hypothèse optimiste quant à l'efficacité clinique de l'oseltamivir).

Les résultats quant au rapport coût-efficacité dans la population à risque sont du même ordre, quoique l'incertitude soit considérablement plus élevée en raison des données cliniques non concluantes.

**Discussion :** Au vu du nombre élevé d'hypothèses et de la rareté des données sur l'efficacité pratique de l'oseltamivir, il sera nécessaire de poursuivre l'analyse à la lumière d'autres données (particulièrement sur la population à risque), au fil de leur disponibilité. La rentabilité du traitement de la grippe par l'oseltamivir dans un milieu de soins primaires repose en grande partie sur deux facteurs : (1) l'exactitude du diagnostic de grippe posé par l'omnipraticien; (2) la probabilité que le traitement soit instauré dans les 48 premières heures de l'apparition des symptômes. Quant à la population à risque, la possibilité que le traitement par l'oseltamivir puisse réduire grandement l'hospitalisation revêt également de l'importance. Toutefois, énormément d'incertitude règne quant à ces trois paramètres dans des « conditions de vie réelles ».

**Conclusions :** Les faits démontrant que l'emploi de l'oseltamivir en cas de grippe présumée réduit les complications, l'hospitalisation ou la mortalité sont insuffisants. En outre, les données probantes quant aux avantages que procure le médicament chez des personnes atteintes de grippe présumée et à risque de subir des complications sont également insuffisantes. Les résultats d'un essai donnent à penser que des personnes, par ailleurs bien portantes, atteintes d'une grippe présumée reprennent leurs activités courantes plus rapidement lorsqu'elles sont traitées par l'oseltamivir que lorsqu'elles sont traitées par un placebo. Soulignons qu'aucune étude ne

compare l'oseltamivir à l'amantadine, au zanamivir ou aux médicaments procurant un soulagement symptomatique du point de vue de l'ampleur de cet effet bénéfique.

L'analyse économique indique que, dans la perspective d'un payeur public, il est improbable que l'oseltamivir soit rentable dans le traitement de la grippe présumée chez des adultes par ailleurs en bonne santé, en vertu d'hypothèses plausibles quant à l'exactitude du diagnostic en milieu de soins primaires pendant la période d'activité du virus grippal. Il semble également improbable que l'oseltamivir soit rentable dans le traitement d'adultes à risque de subir des complications liées à la grippe – mais les faits cliniques à cet égard ne sont pas concluants en ce moment.

Également préoccupante est l'éventualité que des malades, sans grand risque de complications, qui ne seraient pas normalement en quête de traitement pour la grippe, consultent en milieu de soins primaires pour obtenir le médicament. Si l'oseltamivir était couvert par un régime d'assurance-médicaments public, il faudrait envisager l'apport de ressources financières supplémentaires, car cette stratégie entraînerait vraisemblablement des coûts.

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Renseignements généraux 1.1.1 La

### **grippe :**

La grippe est une maladie infectieuse causée par un virus<sup>4</sup>. On s'entend sur le fait que la diffusion du virus de la grippe s'effectue par la projection aérienne de petites particules de sécrétions des voies respiratoires contenant le virus lorsque des personnes infectées toussent, éternuent ou parlent. Le virus de la grippe possède deux glycoprotéines de surface enchâssées dans sa membrane lipidique : l'hémagglutinine et la neuraminidase. L'hémagglutinine (H) permet au virus de se lier aux cellules de l'épithélium respiratoire. Par suite de la réplication virale et de la formation de nouvelles particules (les virions), la neuraminidase (N) facilite la libération de ces virions des cellules infectées. Les épidémies saisonnières de grippe sont attribuables à deux types de virus, soit A et B; le virus influenza de type A cause une grippe dont la fréquence est plus élevée et les symptômes plus graves que l'infection causée par le virus de type B. Les virus de type A peuvent être classés dans des sous-types en fonction de la diversité antigénique des H et des N, c'est-à-dire d'après les gènes qui codent ces protéines. Jusqu'à maintenant, on a recensé neuf sous-types de neuraminidase (N1-N9) et 15 sous-types d'hémagglutinine (H1-H15). À ce jour, on sait que des virus formés de deux sous-types de neuraminidase et de trois sous-types d'hémagglutinine sont à l'origine d'épidémies chez les humains.

Après une période d'incubation allant de un à trois jours, les personnes infectées ressentiront des symptômes. Ces personnes peuvent propager l'infection pendant près d'une semaine<sup>5</sup>. L'infection par le virus grippal se manifeste chez l'adulte ou l'adolescent par ailleurs bien portant par des frissons, de la fièvre, un mal de gorge, de la myopathie, de la faiblesse, des céphalées, une perte d'appétit et la toux. La phase aiguë de la maladie, essentiellement résolutive, dure de trois à sept jours. Chez le bébé, l'enfant ou la personne âgée, les symptômes peuvent être différents<sup>4</sup>. Les symptômes de l'infection causée par le virus influenza sont apparentés à ceux qui caractérisent les maladies causées par les adénovirus, les rhinovirus, le virus respiratoire syncytial, le virus parainfluenza et certaines bactéries. Les expressions générales de grippe clinique ou d'affection d'allure grippale (AAG) désignent l'affection caractérisée par ces symptômes, peu importe que la présence du virus grippal soit confirmée par une analyse de laboratoire.

Outre la maladie aiguë, l'infection par le virus grippal peut entraîner un certain nombre de complications. Les complications de nature respiratoire, les plus fréquentes, comprennent la bronchite aiguë, la sinusite, l'otite moyenne, la laryngite, la bronchiolite et la pneumonie<sup>6</sup>. L'infection grippale peut également provoquer une poussée évolutive d'une maladie respiratoire chronique ou une crise d'asthme<sup>7</sup>. Parmi les complications extra-pulmonaires, mentionnons les

b Santé Canada définit une affection d'allure grippale (AAG) comme étant « une maladie respiratoire d'apparition soudaine caractérisée par la fièvre et la toux, et au moins un des signes suivants : mal de gorge, arthralgie, myalgie ou prostration pouvant être causée par le virus influenza. Chez l'enfant de moins de 5 ans, l'infection grippale peut s'accompagner de symptômes gastrointestinaux. Chez l'enfant de moins de 5 ans ou chez l'adulte de plus de 65 ans, la fièvre peut être discrète ».

convulsions fébriles, l'encéphalite, le syndrome de Reye, l'encéphalopathie, la myélite

transverse, le syndrome de Guillain-Barré, une myosite, des lésions du muscle cardiaque et le syndrome de choc toxique staphylococcique<sup>4</sup>.

Parce que la mutation du génome viral (dérive antigénique) est un processus continu, les personnes qui ont déjà été immunisées par la vaccination ou infectées par le virus grippal demeurent sensibles à l'infection<sup>8</sup>. En règle générale, les nouvelles souches virales occasionnent des épidémies saisonnières tant dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud. Ces épidémies annuelles entraînent un grand nombre de consultations médicales, d'hospitalisations et de décès<sup>1</sup>. L'ampleur et l'incidence relatives de ces épidémies varient selon l'étendue de la mutation des antigènes de surface du virus, de l'immunisation dans la population et de la virulence relative du pathogène<sup>8</sup>. À l'occasion, l'échange de segments entiers de gènes entre les virus humains et des virus influenza propres à d'autres espèces produit des réarrangements viraux à l'origine de la création d'un nouveau virus influenza humain, doté d'une nouvelle hémagglutinine, contre lequel il n'existe pas encore d'immunisation, et une pandémie survient. Une pandémie est une épidémie qui couvre le monde entier, entraînant dans son sillage une morbidité et une mortalité considérables. Le XX<sup>e</sup> siècle a connu trois de ces pandémies. C'est le nombre de décès parmi les personnes âgées de moins de 65 ans, plutôt que le nombre absolu de décès dans la population globale, qui distingue une pandémie de l'épidémie grave qui la précède<sup>8</sup>.

La mortalité due à une épidémie de grippe frappe principalement les personnes âgées<sup>2</sup>. Toutefois, les personnes, de tous les groupes d'âge, souffrant d'une maladie chronique sous-jacente comme une maladie respiratoire ou cardiovasculaire chronique, une insuffisance rénale chronique, le diabète, l'immunosuppression ou un trouble hématologique sont également à risque, et représentent la majorité des cas d'hospitalisation<sup>3</sup>.

### **1.1.2 La grippe au Canada**

:

L'automne est le début de la période d'éclosion de la grippe dans les établissements comme les centres de détention et les centres d'accueil et d'hébergement, et la fréquence des cas augmente au cours des mois de novembre et de décembre pour persister jusqu'aux mois d'avril et de mai<sup>5</sup>. Dans la population en général et dans la plupart des établissements lors des flambées de cas, la maladie se manifeste chaque année pendant une période de cinq ou six semaines, appelée la « saison grippale ». Cette période de cinq ou six semaines pendant laquelle le virus influenza est le plus actif peut commencer dès la fin de novembre ou seulement au début de février. La plupart du temps, c'est à la fin de décembre ou au début de janvier que surgit la plus forte poussée d'activité virale. Toutefois, on ne peut prévoir avec exactitude l'arrivée de l'épidémie, et on ne sait pas pourquoi elle se limite à une période de six semaines. En règle générale, l'éclosion annuelle commence soudainement et manifeste son activité de pointe pendant une période de deux ou trois semaines, et dure encore deux ou trois autres mois. Au Canada, le taux d'infection symptomatique, qui varie d'une saison à une autre, est d'au moins 10 %. À noter que, au cours de la saison 2000-2001, ce taux a été très bas. Dans certaines populations vulnérables, notamment les enfants d'âge scolaire et les résidents de centres d'accueil et d'hébergement, le taux d'attaque peut aller de 25 % à 60 %<sup>7,9</sup>.

**Figure 1 : Taux d'affections d'allure grippale (AAG) en consultations externes au Canada, par an, de la saison 1996-1997 à la saison 2000-2001**

### **1.1.3 Les répercussions de la maladie :**

Avec le temps, la morbidité et la mortalité qu'occasionnent les épidémies de grippe prennent de l'ampleur<sup>1,8</sup>. Toutefois, l'évaluation exacte de l'incidence des épidémies de grippe annuelles sur la morbidité et la mortalité est une entreprise complexe en raison d'un certain nombre de facteurs. À défaut d'être connus, le nombre absolu et la distribution des personnes atteintes d'une AAG sont estimés par la surveillance d'un échantillon de la population qui consulte les médecins. Comme le dépistage du virus de la grippe par l'analyse en laboratoire des prélèvements n'est pas systématique, l'incidence et la distribution des cas confirmés de grippe de type A et de type B ne sont connues que pour des échantillons de population relativement petits. N'est pas connu non plus le nombre de cas de grippe A et de grippe B confirmées parmi les personnes souffrant d'une AAG, et ce nombre n'est jamais le même d'un hiver à un autre, car il varie selon l'étendue de l'activité virale et l'incidence des maladies respiratoires causées par d'autres virus.

Selon le programme de surveillance *FluWatch* de Santé Canada, le nombre de consultations d'omnipraticiens pour motif d'AAG varie d'une saison à une autre, et représente en moyenne de 3 % à 6 % du nombre total de consultations pendant la saison grippale (figure 1)<sup>10</sup>. Les enfants sont à l'origine de la plus grande proportion de consultations pour cause d'AAG.

Les taux réels d'hospitalisation en rapport avec la grippe sont inconnus, d'une part parce que le dépistage du virus influenza en laboratoire est rarement effectué, d'autre part parce que ce sont les complications de la grippe qui rendent l'hospitalisation nécessaire, complications qui se produisent une fois que l'infection grippale aiguë est guérie. On a déjà établi plusieurs estimations du taux d'hospitalisation reliée à la grippe, et ces estimations sont abordées dans un rapport antérieur de l'OCCETS<sup>11</sup>.

À l'heure actuelle, Santé Canada estime que le nombre de décès attribuables à la grippe varie de 500 à 1 500 chaque année<sup>5</sup>. Comme c'est le cas du diagnostic chez la personne hospitalisée, la détermination de la cause du décès est complexe puisqu'il faut savoir si la grippe est la cause principale, sous-jacente ou contributive du décès. Par ailleurs, le dénombrement des décès causés par la grippe est difficile en l'absence d'un diagnostic en laboratoire<sup>8</sup>.

#### **1.1.4 La pratique clinique courante au Canada :**

Chez les personnes par ailleurs en bonne santé, la grippe est une affection résolutive. Les mesures thérapeutiques habituellement préconisées en cas d'AAG sont le repos, l'ingestion de liquide et le traitement symptomatique par des médicaments en vente libre. Les personnes à risque de présenter des complications peuvent être traitées par des antiviraux si le diagnostic est posé en temps opportun. À l'heure actuelle, trois antiviraux sont disponibles au Canada dans le traitement de la grippe, soit l'amantadine; le zanamivir et l'oseltamivir (voir le tableau 1).

**Tableau 1 : Antiviraux actuellement disponibles pour le traitement de la grippe**

	<b>Oseltamivir</b>	<b>Zanamivir</b>	<b>Amantadine</b>
Population cible	Adultes de 18 ans ou plus	Personnes de 12 ans ou plus	Adultes et enfants (de 1 à 9 ans)
Classe / mécanisme d'action	Inhibiteur de la neuraminidase	Inhibiteur de la neuraminidase	Bloque l'activité de la protéine virale M2
Activité antivirale	A et B	A et B	A seulement
Posologie habituelle	75 mg bid x 5 jr (varie selon la masse corporelle et l'état de la fonction rénale)	10 mg bid x 5 jr	100 mg bid ou 10 mL bid x 5 jr (varie selon la masse corporelle et l'état de la fonction rénale)
Voie d'administration	Orale (capsule)	Inhalation orale (dispositif d'inhalation)	Orale (capsule ou sirop)
Effets indésirables d'importance	Symptômes GI (nausée et vomissement)	Aucun causé par le médicament - bronchospasme si BPCO causé par l'inhalation	Symptômes SNC et GI
Résistance virale	Possible	Possible	L'apparition rapide de la résistance est documentée.
Coût quotidien moyen *	8,40 \$	7,00 \$	0,08 \$ (sirop) – 1,04 \$ (capsule)

Coût quotidien moyen : en ce qui concerne l'oseltamivir et le zanamivir, ce coût est basé sur le prix du fabricant<sup>12</sup>; le coût de l'amantadine est celui qui figure sur la liste des médicaments couverts par le Programme de médicaments de l'Ontario<sup>13</sup>. Prendre note que ces coûts n'englobent pas la marge bénéficiaire de la pharmacie et les honoraires de pharmacien. BPCO – bronchopneumopathie chronique obstructive; SNC – système nerveux central; GI – gastro-intestinal.

## 1.2 Aperçu technologique

Disponible depuis plusieurs années, l'amantadine, premier médicament précisément conçu pour le traitement de la grippe, inhibe la protéine M2 du virus influenza A, laquelle enclenche le retrait de l'enveloppe externe du virus (et ce faisant dénude l'ARN viral, ce qui favorise la pénétration intracellulaire). L'efficacité pratique de ce médicament est quelque peu limitée par son intolérabilité, son incapacité à combattre la grippe de type B et l'apparition de virus résistants qui demeurent transmissibles et pathogènes pendant les épidémies<sup>14,15</sup>. Lorsqu'il est administré à des personnes âgées, il faut adapter la posologie et tenir compte de certains effets indésirables touchant le système nerveux central<sup>16</sup>.

L'idée d'accroître l'efficacité de la lutte contre la grippe en inhibant la neuraminidase, l'antigène de surface du virus, a cours depuis plusieurs années<sup>1</sup>. La neuraminidase est une glycoprotéine qui, entre autres, favorise la réplication des virions en empêchant l'agrégation virale et qui facilite leur sortie des cellules infectées. Deux études récentes décrivent ce processus fonctionnel de façon approfondie<sup>17,18</sup>.

Le zanamivir est le premier inhibiteur de la neuraminidase dont l'utilisation dans le traitement de la grippe a été autorisée au Canada, et ce médicament est le sujet d'un rapport technologique de l'OCCETS<sup>11</sup>. Son utilité est restreinte, dans une certaine mesure, par sa voie d'administration,

l'inhalation. Ces limites proviennent de l'irritation de la gorge et des voies respiratoires, et des difficultés de manipulation du dispositif d'inhalation, susceptibles de réduire la fidélité au traitement chez la personne âgée<sup>1</sup>.

L'oseltamivir est le deuxième inhibiteur de la neuraminidase dont l'utilisation a été autorisée au Canada, en décembre 1999<sup>19</sup>. À l'heure actuelle, le médicament est indiqué dans le traitement de la maladie aiguë non compliquée causée par l'infection grippale chez des adultes symptomatiques depuis moins de deux jours. Cette indication est fondée sur les données de deux essais cliniques de phase III chez l'humain, comptant 895 participants, effectués durant les flambées de cas de 1997-1998 durant lesquelles la principale souche virale en circulation était de type A-H3N2<sup>20,21</sup>. Le principal résultat mesuré dans ces études est le délai d'atténuation des symptômes.

## **2. OBJECTIFS**

- (1) Effectuer un examen méthodique d'études cliniques publiées ou inédites pour évaluer et quantifier, par une méta-analyse le cas échéant, l'efficacité théorique et l'efficacité pratique<sup>c</sup> de l'oseltamivir dans les cas de grippe présumée.
- (2) Évaluer le rapport coût-efficacité du traitement de la grippe présumée par l'oseltamivir dans un milieu de soins primaires où le traitement courant consiste en l'absence d'intervention médicale active.

Comme les effets de la grippe sous l'angle sociétal sont considérables, le présent examen vise à relever les aspects avantageux du traitement par l'oseltamivir en évaluant sa capacité de réduire les effets nocifs de la maladie et de procurer des bienfaits. Dans l'exécution de l'examen clinique, l'efficacité pratique de l'intervention est étudiée en tenant compte principalement de la mortalité et de la morbidité, particulièrement dans le sous-groupe des personnes âgées et des malades chroniques (c.-à-d., les personnes à risque de subir des complications), puisque les complications graves et le décès sont des conséquences de l'infection grippale qui se produisent rarement chez les adultes par ailleurs en bonne santé<sup>22</sup>. Nous présentons une synthèse des données probantes cliniques et économiques disponibles sur l'utilisation de l'oseltamivir dans le traitement de la grippe. Nous évaluons le rapport coût-efficacité de la prescription d'oseltamivir à des adultes bien portants et à des adultes à risque par l'utilisation d'un modèle analytique décisionnel.

<sup>c</sup> Plus précisément, l'étude méthodique vise à répondre à la question de savoir si l'oseltamivir à raison de 75 mg en administration orale une ou deux fois par jour chez des personnes âgées de plus de 13 ans produit un effet mesurable important sur les principales issues éventuelles de la maladie que sont (1) le nombre de décès; (2) le nombre de cas hospitalisés; (3) le nombre de complications (c.-à-d., la pneumonie, la sinusite, la bronchite ou l'otite) et la récurrence de la maladie; (4) le délai de reprise des activités habituelles.

## **3. EXAMEN DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE**

### **3.1 Méthode**

La méthode d'exécution du présent examen est conforme au principe directeur sur l'exécution d'un examen systématique énoncé dans le rapport QUOROM<sup>23</sup>.

### Stratégie de recherche documentaire

- i) Pour relever la documentation publiée, nous avons effectué des recherches dans un certain nombre de bases de données (voir l'annexe A), soit dans DIALOG<sup>®</sup>, MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup>, HealthSTAR<sup>®</sup>, Pascal, SciSearch<sup>®</sup> et Toxline<sup>®</sup> (par BS). Pour faciliter le recensement de nouveaux renseignements, nous nous sommes inspirés de la stratégie adoptée lors d'un projet antérieur de l'OCCETS sur le zanamivir et de la préparation d'un précis d'information sur la prévention de la grippe, en modifiant les dates. Notre recherche d'information a également porté sur les mises à jour et les avis qui paraissent dans les bases de données suivantes : Adis LMS Drug Alerts, Adis Newsletters, Current Contents Search<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> Alert, MEDLINE<sup>®</sup>, Pascal et SciSearch<sup>®</sup>. Enfin, nous avons effectué des recherches dans les bases de données sur CD-ROM The Cochrane Library et HEED:Health Economics Evaluation Database.
- ii) DH a procédé au dépouillement manuel de la bibliographie des exposés descriptifs, des études systématiques et des articles recensés pour repérer des essais cliniques pertinents. Les actes de conférence auxquels renvoient des résumés répertoriés ont également été dépouillés manuellement.
- iii) Nous avons consulté le site Web d'organismes de réglementation, d'organisations d'évaluation des technologies de la santé et d'organisations connexes, ainsi que des bases de données spécialisées comme celles du NHS Centre for Reviews and Dissemination de l'Université de York. De plus, nous avons dépouillé manuellement la bibliographie des articles relevés. Nous avons eu recours au moteur de recherche Google<sup>MC</sup> pour rechercher divers renseignements dans Internet. Quant à l'information sur l'efficacité clinique et l'innocuité qui n'était pas diffusée dans le site Web de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, nous avons demandé de l'obtenir en invoquant la Loi sur l'accès à l'information.
- iv) Nous avons communiqué avec le fabricant de l'oseltamivir (Tamiflu<sup>MC</sup>), Hoffmann-La Roche, pour obtenir une copie officielle de la monographie canadienne du produit. À cette occasion, nous avons invité la société à nous transmettre toute information pertinente (publiée ou inédite).
- v) Nous avons également communiqué avec des chefs de file dans ce domaine de recherche afin d'obtenir d'autres renseignements sur des essais cliniques (publiés ou inédits) et pour obtenir le nom d'autres chefs de file dans ce domaine.

### Stratégie de sélection

Deux examinateurs (DH et CH) ont sélectionné les études à récupérer parmi les résultats de la recherche électronique étendue. Par l'examen du titre et du résumé, les examinateurs ont rejeté les études jugées inadmissibles. En cas de doute, on a récupéré le compte rendu de l'étude afin

de préciser les aspects incertains. Les études (systématiques ou non) ont été retenues afin de les dépouiller manuellement.

Deux examinateurs (BB et DH) ont évalué, chacun de leur côté, toutes les études supposément pertinentes, qui ne pouvaient être écartées sur le coup. Nous avons obtenu le texte intégral des études supposément pertinentes, que nous avons évaluées à l'aide d'une fiche portant les renseignements suivants : le numéro de référence de l'étude, attribué par les examinateurs, le titre de l'étude et une question : « À sélectionner ? Oui/non/incertain ». En cas de rejet ou d'incertitude quant à la sélection d'une étude, l'examineur devait préciser ses

motifs sur la fiche.

Les études conformes aux critères décrits au tableau 2 ont été sélectionnées en vue de l'analyse finale du présent examen.

**Tableau 2 : Critères d'admissibilité**

Structure de l'étude	Essais cliniques comparatifs à répartition aléatoire
Participants	Des adultes ou des adolescents atteints d'une affection d'allure grippale (d'origine naturelle). Les études portant sur des enfants (< 12 ans) ont été rejetées.
Intervention	Le médicament utilisé selon la posologie examinée et approuvée par la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada (l'organisme canadien de réglementation qui autorise l'utilisation des médicaments chez l'humain) pour une population particulière, ou la posologie utilisée dans les études sur l'efficacité (essais cliniques de phase III) si aucune posologie n'a été approuvée.
Comparateur	Placebo ou médicament d'usage courant (p. ex., l'amantadine, la rimantadine, le zanamivir, l'acétaminophène, etc.)
Résultats	Le nombre de décès, les effets indésirables graves, le nombre d'hospitalisations, le nombre de complications, la récurrence de la maladie, le délai de reprise des activités courantes, le délai d'atténuation des symptômes, la réduction de la gravité des symptômes, le nombre d'effets indésirables, le type d'effets indésirables, le nombre de personnes souffrant d'une grippe confirmée en laboratoire, le nombre de personnes porteuses du virus influenza résistant à l'oseltamivir.

#### Stratégie d'extraction des données

Au regard de chacun des essais cliniques pertinents, nous avons extrait les renseignements sur la structure de l'essai, les caractéristiques des participants, les interventions thérapeutiques et les résultats. Deux examinateurs (DH et BB) ont accompli cette tâche à l'aide d'un formulaire normalisé d'extraction de données. En cas de désaccord, les examinateurs ont eu recours à la discussion en vue d'atteindre un consensus. En cas de divergence persistante, un tiers a été chargé de régler le différend. Nous avons communiqué avec les auteurs des études ou Hoffmann-La Roche en vue d'obtenir les renseignements manquants. Dans la mesure du possible, nous avons contre-vérifié les données primaires en effectuant de nouveau les calculs.

#### Stratégie d'évaluation de la qualité

Deux examinateurs (DH et BB) ont évalué, de façon indépendante, la qualité des études sélectionnées en utilisant l'échelle Jadad à trois items (annexe B)<sup>24</sup>. L'information sur la dissimulation des ressources a également été cotée à l'aide d'un système à trois points :

appropriée, inappropriée, imprécise<sup>25</sup> (annexe B). Tout écart d'importance quant à la qualité devait faire l'objet d'une analyse de sensibilité et être mentionné dans la discussion.

#### Stratégie d'évaluation de l'hétérogénéité statistique

Le cas échéant, nous avons étudié les causes potentielles d'hétérogénéité statistique inter-études et avons incorporé les résultats de cette étude à la discussion. Dans la mesure du possible, nous avons effectué un calcul *a priori* de la puissance statistique nécessaire pour détecter un événement significatif à l'aide de la version 1.0.17 de PS (disponible à <http://www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps.htm>) au regard des résultats examinés dans les essais cliniques originaux.

### Méthode d'analyse des données (la méta-analyse si possible)

Les directives de l'OCCETS proposent la méta-analyse si l'on peut réunir un ensemble homogène d'essais cliniques comparatifs à répartition aléatoire. Ces directives sont disponibles à [http://www.ccohta.ca/newweb/authors\\_guides.asp](http://www.ccohta.ca/newweb/authors_guides.asp) (consultées le 5 septembre 2001).

Dans la mesure du possible, nous avons effectué des analyses selon le principe de vouloir traiter (PVT). Toujours dans la mesure du possible, nous avons analysé le sous-groupe de participants des essais à risque de subir des complications. Lorsque les renseignements sur les résultats étaient suffisamment descriptifs et que les essais étaient suffisamment homogènes du point de vue clinique pour combiner les données sur les résultats, nous avons procédé à des méta-analyses de ces données. Nous avons également analysé les résultats pertinents à l'examen économique, y compris ceux portant sur des participants séropositifs pour le virus influenza. C'est par le logiciel The Cochrane Review Manager 4.0.4, à l'aide de MetaView 4.0, que nous avons calculé les résultats regroupés. Nous avons utilisé le modèle à effets aléatoires DerSimonian et Laird ainsi que le modèle à effets fixes de Mantel-Haenszel pour combiner des résultats contradictoires. La combinaison des résultats continus repose sur l'utilisation du modèle à effets aléatoires DerSimonian et Laird et du modèle à effets fixes à variation inverse. Tant le modèle à effets aléatoires que le modèle à effets fixes ont été appliqués aux résultats à des fins de comparaison.

La méthode méta-analytique courante lorsqu'il s'agit de résultats continus consiste à les regrouper selon les techniques établies afin d'obtenir une moyenne de l'effet global accompagnée de l'erreur-type. Bien que les moyennes concernant les résultats de nature palliative (c.-à-d., l'atténuation des symptômes) aient été disponibles dans chacun des essais cliniques, le regroupement de ces données aurait été inapproprié, car la médiane représente une estimation plus juste de la tendance centrale<sup>26</sup>. Vu l'absence de techniques établies sur le regroupement des données sur la médiane, nous avons adopté une méthode semblable à celle utilisée dans des méta-analyses antérieures<sup>26-28</sup>. Nous avons regroupé la moyenne arithmétique pondérée des médianes des études selon la méthode de combinaison des moyennes et calculé l'écart-type à partir des intervalles de confiance (IC) de 95 % des valeurs médianes. Nous avons validé les estimations calculées en vertu de cette méthode en les comparant à l'estimation combinée de données originales effectuée dans un examen de la FDA<sup>29</sup>.

## 3.2 Résultats

### 3.2.1 Quantité et qualité des projets de recherche disponibles

:

#### Nombre d'études relevées

Les études recensées sont des résumés, des essais cliniques, des examens, des recueils d'observations ou des rapports publiés. L'annexe C présente le processus de sélection des études en vue de l'examen et de l'analyse. La recherche électronique étendue originale a permis de répertorier 712 études. Par la consultation des mises à jour électroniques, nous avons recensé 90 autres études. Nous avons obtenu l'exemplaire intégral de 84 de ces études, afin de les évaluer de façon plus approfondie. Par le dépouillement manuel de la bibliographie de ces 84 études, nous en avons sélectionné neuf autres, dont nous avons obtenu le compte rendu intégral. Le dépouillement manuel de diverses bibliographies a permis de recensé dix études, et l'industrie pharmaceutique nous en a proposé neuf autres. Enfin, en consultant un examen de la FDA, nous avons relevé cinq autres études.

En poursuivant notre examen, nous avons rejeté 103 études parmi les 117 sélectionnées pour les motifs suivants : exposés de synthèse (n=69), études chez l'animal (n=3), études portant sur des enfants (n=3), études en double (n=4), étude économique (n=1), études sur la grippe d'origine expérimentale (n=3), études *in vitro* (n=2), études qui ne sont pas axées sur l'oseltamivir (n=3), essai non randomisé (n=1), études pharmacocinétiques (n=3), études prophylactiques (n=3), analyses secondaires (n=7) ou étude renfermant de l'information inappropriée (n=1).

#### Études supposément pertinentes

À la suite de ce premier tri, nous avons retenu 14 études supposément pertinentes, publiées ou inédites. Trois d'entre elles ont été repérées par les recherches effectuées dans les bases de données électroniques<sup>30-32</sup>, alors que les 11 autres ont été recensées par le dépouillement manuel de la bibliographie d'exposés de synthèse, de résumés de conférence, de renseignements de la FDA et de renseignements transmis par l'industrie.

#### Études sélectionnées

Le test statistique de concordance Kappa (à partir des réponses oui/non/incertain) indique que le degré d'accord entre les examinateurs (BB et DH) est de 0,67 (IC de 95 % : 0,33 à 1,00). Parmi les études supposément pertinentes qui ont été écartées, deux sont des doubles<sup>33,34</sup>, deux n'ont pas de comparateur<sup>35,36</sup>, alors que quatre constituent une analyse agrégative d'essais antérieurs<sup>3-40</sup>. Les études en double sont soit des résumés, soit des renseignements sommaires provenant de la FDA, diffusées à titre de complément d'information à des rapports publiés. L'annexe D renferme la liste des études retenues et des études rejetées.

#### Évaluation de la qualité des études

Les six essais cliniques retenus dans le cadre du présent examen sont décrits comme étant à répartition aléatoire et à double insu. Les caractéristiques démographiques des participants du groupe de l'intervention et du groupe du placebo sont semblables, et sont mentionnées de façon appropriée dans les rapports originaux.

Dans deux essais, on procède à une analyse en intention de traitement, et la dissimulation des modalités thérapeutiques est mentionnée dans un essai. Dans le cas des six études sélectionnées, nous avons évalué la qualité méthodologique indiquée, tel qu'il est décrit à la section intitulée *Méthode*. L'annexe E présente les résultats.

Le résultat du test statistique quantitatif Kappa de concordance entre les examinateurs quant aux cinq études de langue anglaise est de 1,0 pour l'évaluation de la qualité (en utilisant l'échelle Jadad à trois items) et le masquage des modalités thérapeutiques. La qualité de l'étude japonaise n'a pas été évaluée par l'un de nous, mais par un expert japonais, et elle est cotée pour des besoins d'uniformité.

### 3.2.2 Évaluation de l'efficacité clinique

:

#### Examen critique et synthèse de l'information

Les six études sélectionnées constituent des essais cliniques de phase III examinant l'efficacité de l'oseltamivir dans le traitement de la grippe d'apparition naturelle<sup>30-32,41-43</sup>. Elles comparent toutes l'oseltamivir au placebo. Les études de Nicholson et collab.<sup>31</sup> et de Treanor et collab.<sup>32</sup> ont recours au même protocole, soit un groupe sous placebo et deux groupes d'intervention active (oseltamivir 75 mg et 150 mg deux fois par jour). Les participants de ces études sont originaires de l'hémisphère nord. Un troisième essai, WV 15730<sup>4</sup>, est également fondé sur le même protocole, sauf qu'il compte un seul groupe d'intervention active (oseltamivir 75 mg). Les trois études mentionnées ci-dessus ne comprennent que des adultes (de 18 à 65 ans) et se sont déroulées au cours de la saison 1997-1998.

L'étude japonaise de phase III est au nombre des trois autres études<sup>30</sup>. Des personnes âgées, dont la comorbidité n'est pas mentionnée, ont été admises à cet essai, mais elles ne représentent qu'une faible proportion des participants. Il a été convenu que l'homogénéité clinique n'en souffrirait pas trop si une méta-analyse des participants par ailleurs sains était entreprise.

Les deux autres études, comptant des personnes âgées et des personnes souffrant de maladie chronique, ont été effectuées au cours de la saison 1998-1999. Il était prévu que l'une d'elles, WV15819<sup>42</sup>, se déroule pendant deux saisons, et les résultats signalés sont tirés d'une analyse préliminaire. L'annexe F présente les caractéristiques des six études retenues.

#### Populations à l'étude

Seules deux des études sélectionnées<sup>31,32</sup> font état des renseignements démographiques concernant tous les patients assignés de façon aléatoire dans les divers groupes d'intervention. Les autres études ne mentionnent ces renseignements qu'en ce qui concerne la population atteinte d'une infection confirmée en laboratoire. Quoiqu'il en soit, les caractéristiques de référence sont semblables dans le groupe de l'intervention active et dans le groupe du placebo. La répartition aléatoire est stratifiée en fonction des covariables suivantes : le tabagisme, l'immunisation par la vaccination, la présence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive et sa gravité. Les critères diagnostiques d'une AAG utilisés dans toutes les études sont une température corporelle orale minimale de 38° C accompagnée d'au moins un symptôme respiratoire (toux, mal de gorge ou symptômes nasaux) et d'au moins un symptôme constitutionnel (céphalée, myalgie, sueurs profuses ou frissons, fatigue). Les personnes se

présentant dans les 36 à 40 heures de l'apparition des symptômes étaient admissibles à la participation à l'étude. Le taux d'infection varie selon l'étude. La majorité des personnes (>

70 %) qui participent à ces études sont âgées entre 18 et 65 ans, et par ailleurs en bonne santé<sup>d</sup>. Un sommaire de ces caractéristiques figure au tableau 3.

Quant au sous-groupe des personnes à risque de subir des complications, leurs caractéristiques, tant dans le groupe de l'intervention active que dans le groupe du placebo, sont distribuées de façon uniforme. Les deux études comptant des participants à risque ont exclu certaines personnes à risque de subir des complications. Ainsi l'étude WV 15812, comptant des adultes atteints de maladie chronique, a admis les personnes souffrant de maladie cardiaque chronique mais pas celles souffrant d'hypertension artérielle essentielle chronique, de BPCO de stade III (grave) (VEMS < 35 %) ou de mucoviscidose<sup>41</sup>. Quant à l'étude WV15819, les personnes âgées ne pouvaient y participer si elles souffraient d'une maladie instable ou non maîtrisée d'origine rénale, cardiaque, pulmonaire, vasculaire, neurologique, métabolique ou hépatique (accompagnée de jaunisse)<sup>42</sup>. Les participants malades chroniques ont été répartis en deux groupes, en fonction de la présence ou de l'absence d'une BPCO, alors que les personnes âgées participantes ont été réparties en divers groupes selon la présence ou l'absence d'une BPCO et leur état d'immunisation. Le tableau 4 présente un sommaire de ces caractéristiques.

### Résultats mesurés

Le résultat principal mentionné dans toutes les études examinées consiste en la durée de la maladie, définie comme étant le délai d'atténuation de tous les symptômes. Le délai d'atténuation des symptômes est calculé à partir du moment 0 (instauration du traitement) jusqu'au début de la première période de 24 heures où sept symptômes sont réduits à un ou moins (léger), et que cet état persiste pendant au moins 21,5 heures d'après une auto-évaluation cotée. Les participants notent deux fois par jour dans un journal la gravité, d'après une échelle de quatre points (0 absent, 1 léger, 2 modéré, 3 grave), de sept symptômes grippaux (la toux, l'obstruction nasale, le mal de gorge, la fatigue, les céphalées, la myalgie et l'état fébrile).

Les études rendent compte d'un autre résultat, soit la gravité de la maladie chez les patients infectés, définie comme étant la surface sous la courbe (SSC) en ce qui a trait à tous les symptômes. La SSC est calculée comme étant le produit du score quotidien total des symptômes multiplié par la durée de la maladie, telle qu'elle est définie ci-dessus, et exprimée sous la forme de « scores-heures ».

<sup>d</sup>Ces patients étaient inadmissibles si l'un des états suivants était documenté : un trouble rénal, cardiaque, pulmonaire, vasculaire, neurologique, métabolique ou immunologique actif; un cancer, une hépatite ou une cirrhose; les receveurs de greffe, les femmes enceintes et les femmes qui allaitent, les personnes infectées par le VIH, les asthmatiques sous traitement chronique; un épisode d'infection aiguë des voies respiratoires supérieures, une otite, une bronchite ou une sinusite dans les deux semaines précédentes; l'utilisation de médicaments expérimentaux dans les quatre semaines précédentes; l'immunisation par le vaccin grippal dans les 12 derniers mois.

**Tableau 3 : Caractéristiques des participants des études sélectionnées**

Étude,	PVT (N)		Personnes atteintes de grippe présumée, confirmée par la suite en laboratoire (AAG-CL)									
			AAG-CL (N)		Type d'infection grippale (% de patients infectés)*			Caractéristiques de la population à risque	Âge moyen (ET) gamme		Durée des symptômes avant le traitement Moyenne en heures (ET)	
			P	O	A- H1N1	H3N2	B		P	O	P	O
Kashiwagi, 1998-1999 <sup>30</sup>	159	154	130	122	21,4	73,0	4,3	14 personnes âgées dans le groupe infecté	33,6 (13,9) 16-80	35,5 (14,6) 18-79	22,5 (8,4)	24,5 (7,7)
Nicholson, 1997-1998 <sup>31</sup>	235	241	161	158	4,1	92,5	3,4	Les personnes à risque sont exclues.	37,4 <sup>†</sup> (11,9) 18-65	38,2 (11,1) 18-65	23 (8,9)	23,2 (8,3)
Treanor, 1997-1998 <sup>32</sup>	209	210	129	124	-	92,9	2,0	Les personnes à risque sont exclues.	32,6 (10,2) 18-65	32,2 (10,8) 18-65	24,6 (7,8)	23,5 (8,1)
WV 15730, 1998 <sup>43</sup>	27	31	19	19	7,9	86,8	0	Les personnes à risque sont exclues.	36,4 <sup>‡</sup> (12,1) 18-65	34,1 (9,9) 18-54	PI	PI
WV 15812, 1998-1999 <sup>41</sup>	150	151	104	97	82,0 (le sous- type n'est pas indiqué.)		18	- 139/201 atteints de BPCO au moment de référence. - personnes âgées, autres maladies**	54 <sup>‡</sup> (15,1) 13-83	53 (17,5) 15-86	PI	PI
WV 15819, 1998-1999 <sup>42</sup>	91	77	69	52	90,0 (le sous- type n'est pas indiqué.)		10	Tous les participants sont des personnes âgées, dont 7 souffrant de problèmes cardiovasculaires sous- jacents.	73 <sup>‡</sup> (6,8) 65-92	73 (7,1) 65-96	PI	PI
<b>Dans l'ensemble</b>	871	864	612	572	93,7		6,3	27,7 % à risque	44,5	44,3	23,4	23,7

PVT – Population soumise à l'analyse en intention de traitement, N – Nombre de patients répartis de façon aléatoire dans le groupe de l'intervention et dans le groupe du placebo.

P – placebo; O – oseltamivir; PI – pas indiqué.

† L'âge moyen est indiqué pour tous les patients mais est mentionné comme étant semblable à celui de la population infectée. ‡ L'âge médian est rapporté dans cette population.

\* Il se peut que la somme des pourcentages ne corresponde pas à 100 %. Certaines infections ont été confirmées comme étant de nature grippale, mais on n'a pu déterminer le type de virus.

\*\* L'expression autres maladies englobe la maladie cardiaque chronique (à l'exception de l'hypertension artérielle essentielle chronique) et la maladie respiratoire chronique (à l'exception de la BPCO grave et de la mucoviscidose).

**Tableau 4 : Caractéristiques de la population à l'étude : les personnes à risque de subir des complications**

Étude	Participants séropositifs quant au virus grippal					
	Gamme d'âge (ans)		Vaccination, N (%)		BPCO, N (%)	
	P	O	P	O	P	O
WV15812 <sup>41</sup>	13-83	15-86	30 (29)	30 (31)	70 (67)	69 (71)
WV15819 <sup>42</sup>	65-92	65-96	34 (49)	22 (42)	4 (6)	3 (6)

N — Nombre; P — placebo; O — omltamivir.

Pour évaluer le délai de reprise des activités courantes, on a enseigné aux participants l'utilisation d'une échelle analogique visuelle (EAV), validée antérieurement. On a demandé aux participants d'évaluer chaque jour leur niveau d'activité, leur sommeil et leur état de santé général, en déterminant un point le long d'une ligne de 10 cm, faisant office d'échelle. L'évaluation globale telle que mesurée par l'utilisation de cet instrument est exprimée soit comme le « délai de retour à la situation de référence », soit par le produit des scores totaux multipliés par le délai de retour à la situation de référence.

Voici d'autres résultats mesurés dans ces études :

- durée de la période d'élimination du virus;
- distribution du niveau d'anticorps après le moment de référence;
- délai d'atténuation des symptômes individuels et de la fièvre;
- SSC des symptômes individuels et de la fièvre;
- consommation d'acétaminophène;
- survenue d'une maladie secondaire, définie au préalable comme étant une sinusite, une otite moyenne, une bronchite, une pneumonie ou une autre affection pulmonaire, accompagnée de la récurrence des symptômes à la suite de leur atténuation initiale;
- apparition d'une résistance virale;
- SSC du niveau viral au fil du temps;
- plusieurs analyses de la qualité de vie d'après une échelle analogique visuelle (EAV), utilisée par les patients pendant les sept premiers jours;
- le type de virus.

Aucune des études sélectionnées n'a été précisément conçue pour examiner la réduction de l'hospitalisation et de la mortalité, mais cette information était consignée de toute façon (c.-à-d., en tant qu'effets indésirables graves) parce que les chercheurs participant à des essais cliniques chez l'humain ont l'obligation éthique de noter ces événements.

### 3.2.3 Résultats principaux

#### Réduction de la mortalité et de l'hospitalisation

##### i) Mortalité

Un seul essai rapporte un décès<sup>42</sup>, sans toutefois en indiquer la cause. La population à l'étude dans cet essai clinique est constituée de personnes âgées et le décès est survenu dans le groupe du placebo où l'âge médian est de 73 ans.

##### ii) Hospitalisation

Dans l'ensemble, on signale 15 hospitalisations, dont sept dans les deux essais cliniques comptant des personnes âgées et des personnes à risque<sup>142</sup>. Deux hospitalisations se produisent dans les groupes de l'intervention active : l'une pour cause de pneumonie, l'autre attribuable à une chute. Les cinq hospitalisations dans les groupes du placebo ont pour motifs une obstruction intestinale, une pneumonie dans deux cas, l'exacerbation de l'asthme et une hernie fémorale. Dans la population par ailleurs en bonne santé, les hospitalisations dans le groupe du placebo se répartissent comme suit : un cas de zona, un cas de neutropénie, un cas de septicémie et deux grossesses. Les hospitalisations dans les groupes de l'intervention active sont attribuables à un phlegmon péri-amygdalien, une colite pseudomembraneuse et un cas de douleur abdominale.

Les six essais cliniques sélectionnés renferment de l'information sur les décès et l'hospitalisation. Dans l'ensemble, on rapporte des taux de 0,8 % (5/630) dans le groupe du placebo et de 0,5 % (3/636) dans les groupes de l'intervention active dans les essais comptant des adultes par ailleurs en bonne santé. Dans la population à risque, le taux dans le groupe du placebo et dans les groupes de l'intervention active est respectivement de 2,5 % (6/241) et de 0,9 % (2/228). D'après une méta-analyse, le RIA est de 0,55 (IC de 95 % : 0,20 à 1,57) quant à la probabilité d'un décès ou d'une hospitalisation dans les groupes de l'intervention active (voir la figure 2). Les résultats ne varient pas à l'application d'un modèle à effets fixes.

**Figure 2 : Réduction du nombre de décès et d'hospitalisations**

Comparison: 06 PRIMARY OIJTCOMES					
Outcome: 03 Death and Hospitalization					
Study	Treatment n/N	Control n/N	OR (95%CI Randomj)	Weight %	OR (95%CI Random)
01 Majority Otherwise Healthy					
Kashiwagi S	011 54	011 59		7.0	1.03[0.02,52.36]
Nicholson KG	1 1241	3 1235		21.0	0.32[0.03,3.12]
Treanor JJ	2 1210	2 1209		27.9	1.00[0.14,7.13]
VW 15730	0 131	0 127		6.9	0.87[0.02,45.49]
Subtotal(95%CI)	3 1636	5 1630		62.9	0.68[0.18,2.51]
Chi-square 0.79 (df=3) P: 0.85 2=-0.59 P: 0.4					
02 Majority At-Risk					
VW 15812	1 1151	1 1150	C	> 14.0	0.99[0.06,16.03]
VIN 15819	1 177	5191		23.0	0.23[0.03,1.98]
Subtotal(95%CI)	21228	61241		37.1	0.40[0.07,2.19]
Chi-square 0.76 (df=1) P: 0.38 2=-1 .06 P: 0.4					
Total(95%CI)	5 1864	11 871		100.0	0.55[0.20,1.57]
Chi-square 1.55 (df=5) P: 0.91 2=-1.11 P: 0.12					

*Comparison: 06 Primary Outcomes* = Comparaison : 06 Résultats principaux  
*Outcome: 03 Death and Hospitalization* = Résultat : 03 Décès et hospitalisation  
*Study* = Étude  
*Treatment* = Traitement  
*Control* = Témoin  
*OR (95% CI Random)* = RIA (IC aléatoire de 95 %)

*Weight* = Proportion  
*01 Majority Otherwise Healthy* = 01 La majorité en bonne santé par ailleurs  
*Subtotal (95% CI)* = Sous-total (IC de 95%)  
*Chi-square* = Variable khi-carré  
*02 Majority At-Risk* = 02 La majorité est à risque  
*Favours treatment* = En faveur du traitement  
*Favours control* = En faveur du groupe témoin

### Complications

#### (i) Complications de la maladie

Les complications de la maladie, définies comme étant soit une otite, une sinusite, une bronchite ou une pneumonie, sont rapportées dans tous les essais. La pneumonie qui ne nécessite pas d'hospitalisation est prise en compte en tant que complication. Les taux de complication dans les groupes du placebo et du traitement par l'oseltamivir sont respectivement de 7,6 % (66/871) et de 6,9 % (60/864). Dans les essais comptant des participants à risque de subir des complications, ce taux dans les groupes du placebo et de l'intervention active s'élève respectivement à 13,3 % (32/241) et à 13,2 % (30/228). À l'inverse, dans la population par ailleurs en bonne santé, les taux de complication dans les groupes du placebo et de l'intervention active sont respectivement de 5,4 % (34/630) et de 4,7 % (30/636). Le RIA combiné de 0,92 (IC de 95 % : 0,63 à 1,33) ne varie pas à la suite de l'application d'un modèle à effets fixes ou à effets aléatoires (voir la figure 3).

**Figure 3 : Réduction du nombre de complications de la maladie**

Study	Treatment n.N	Control n.N	OR (95%CI Random)	Weight %	OR (95%CI Random)
<b>Comparison: 06 PRIMARY OUTCOMES</b>					
<b>Outcome: 05 Complications</b>					
01 Majority Otherwise Healthy					
Kashiwagi 5	1 1154	1 1159		1.8	1.03[0.06,16.66]
Nicholson KG / 241		13.235		24.2	1.21 [0.57,2.58]
Treanor JJ .210		19 / 209		23.4	0.55[0.26,1.19]
VW 15730	2 .31	1 .27		2.3	1.79[0.15,20.95]
Subtotal(95%CI) .636		34 .630		51.7	0.86[0.51 ,1 .44]
Chi-square 2.49 Of =3) P: 0.48 Z=-0.57 P: 0.01					
02 Majority At-Risk					
VW 15812	19 / 151	21 / 150		31.1	0.88[0.45,1.72]
VW 15819	11 .77	11 .91		17.2	1 .21 [0.49,2.97]
Subtotal(95%CI)	30 1228	32 1241		48.3	0.99[0.58,1.69]
Chi-square 0.38 (df=1) P: 0.54 Z=-0.04 P: 0.7					
Total(95%CI)	601864	661871		100.0	0.92[0.63,1.33]
Chi-square 2.87 (df=5) P: 0.72 Z=-0.44 P: 0.004					

*Comparison: 06 Primai"; Outcomes* = Comparaison : 06 Résultats principaux

*Outcome: 05 Complications* = Résultat : 05 Complications

*Study* = Étude

*Treatment* = Traitement

*Control* = Témoin

*OR (95% CI Random)* = RIA (IC aléatoire de 95 %)

*Weight* = Proportion

*01 Majority Otherwise Healthy* = 01 La majorité en bonne santé par ailleurs

*Subtotal (95% CI)* = Sous-total (IC de 95%)

*Chi-square* = Variable khi-carré

*02 Majority At-Risk* = 02 La majorité est à risque

*Favours treatment* = En faveur du traitement

*Favours control* = En faveur du groupe témoin

### *(ii) Récurrence de la maladie*

La récurrence de la maladie correspond à la résurgence des symptômes interprétée comme une AAG par le médecin chercheur. Seul un essai, comptant des participants par ailleurs en bonne santé dont l'âge varie de 18 à 65 ans, signale ce résultat<sup>31</sup>. Le taux de survenue de l'événement en question est de 2,6 % (6/235) et de 2,1 % (5/241) respectivement dans les groupes du placebo et de l'oseltamivir. Comme les autres essais cliniques ne mentionnent pas la récurrence de la maladie, il est impossible d'obtenir une estimation de cet événement dans la population à risque.

### **a. Réduction de tous les événements néfastes**

Nous avons regroupé les résultats des études qui font état du nombre de décès, du nombre d'hospitalisations, du nombre de personnes aux prises avec des complications de la grippe et du nombre de personnes où la grippe se manifeste de nouveau pendant la période de 21 jours suivant l'instauration du traitement. Nous avons pris soin de ne pas compter deux fois certains incidents, comme la pneumonie qui peut être considérée comme une hospitalisation ou une complication. La compilation des résultats apparaît à l'annexe G. La combinaison des ratios d'incidence approchés par l'application d'un modèle à effets aléatoires produit une estimation de 0,84 (IC de 95 % : 0,60 à 1,18) quant à la réduction de la mortalité, de l'hospitalisation, des complications et de la récurrence de la maladie chez tous les participants traités par l'oseltamivir dans tous les essais cliniques (voir la figure 4). Cette valeur estimative n'a pas bronché par suite de l'application d'un modèle à effets fixes. Elle représente une réduction absolue du risque attribuable au traitement de 1 % (IC de 95 % [- 2 %] à 3 %) et de 2 % (IC de 95 % [- 5 %] à 8 %) chez les participants par ailleurs bien portants et les participants à risque, respectivement.



L'analyse en intention de traitement n'est pas utilisée dans tous les essais cliniques. Comme ce type d'analyses n'est pas essentiel à la démonstration de l'efficacité d'un médicament, les analyses dont font état les rapports sommaires de la FDA n'ont pas à présenter ces données. Comme il fallait s'y attendre, ces analyses ont été effectuées au regard des résultats présentés dans les comptes rendus publiés dans des revues de grande réputation.

Toutes les études sélectionnées sont conformes aux critères d'admissibilité que nous avons établis; mais, en dépit des efforts que nous avons déployés, des renseignements sur plusieurs essais, notamment l'essai américain M76001, qui compte 1 425 participants répartis de façon aléatoire, n'ont pu être obtenus aux fins d'analyse. Les renseignements de cet essai clinique ont fait l'objet d'analyses effectuées sous l'égide de la société pharmaceutique. Une brève description des aspects connus de cet essai clinique figure à l'annexe C (n° 35).

### **3.3.1 Résultats principaux sur l'efficacité clinique**

#### Résultats principaux

L'hospitalisation et le décès représentent les complications les plus graves que peuvent subir les personnes chez qui l'on soupçonne une grippe. Par conséquent, une réduction d'importance de ces événements constitue le résultat le plus souhaitable afin d'établir les avantages d'une intervention thérapeutique. Le risque d'hospitalisation et de mortalité accrues est élevé dans une population à risque, alors qu'il est relativement faible dans une population par ailleurs en bonne santé. Un essai clinique conçu pour déceler des écarts de taux d'hospitalisation et de mortalité doit compter un nombre suffisamment élevé de participants pour être en mesure d'en rendre compte. Vu l'absence manifeste d'essais de ce type, notre étude vise à passer en revue, de façon méthodique, la documentation et à effectuer une méta-analyse d'essais cliniques axés sur le traitement de personnes atteintes présumément de grippe.

Dans le cadre du présent examen, nous avons sélectionné six essais cliniques menés durant la période de pointe de la saison grippale entre 1997 et 1999. Une méta-analyse ne démontre pas de réduction statistiquement significative des taux d'hospitalisation et de mortalité chez les participants traités par l'oseltamivir par rapport aux participants sous placebo. La circonspection est de mise dans l'interprétation de ces résultats. Dans le cadre de l'estimation commune de tous les essais cliniques, plus de 70 % des participants sont âgés de 18 à 65 ans et en bonne santé par ailleurs. L'incidence de la mortalité ou de l'hospitalisation en rapport avec la grippe dans cette population est de quatre à six personnes sur 10 000 par an. L'étude dont l'objectif consisterait à détecter des écarts du taux de survenue des incidents dans cette population devrait compter plus de 200 000 participants<sup>f</sup>, d'où son caractère irréalisable. Ces observations vont dans le sens d'une absence de données probantes plutôt que d'une absence de survenue de ces issues graves.

Par opposition, les essais cliniques portant sur des personnes à risque de subir des complications pourraient compter moins de participants, vu que l'on s'attend à ce que les taux de mortalité et d'hospitalisation dans cette population soient élevés (à peine plus élevés). Les deux essais cliniques de ce type examinés comptent 469 personnes à risque de subir des complications. Environ 50 % d'entre eux sont atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO),

<sup>f</sup> Le calcul de la taille de l'échantillon est fondé sur un niveau de signification (alpha) de 5 % et une puissance de 80 % pour détecter un écart d'un EI grave selon la méthode exacte de Fisher.

un important facteur de risque de complications. Dans l'ensemble, on rapporte huit décès ou hospitalisations. À noter que l'intervalle de confiance de 95 % du RIA combiné quant au décès ou à l'hospitalisation est vaste (0,07 à 2,19) et qu'il chevauche la valeur 1,00, d'où la possibilité, encore ici, de l'absence de données probantes. L'incidence très faible de décès et d'hospitalisation observés (1,7 %) reflète l'incidence escomptée de ces événements dans cette population. Elle illustre également le fait que la morbidité et la mortalité reliées à la grippe sont dues, dans une certaine mesure, à la prévalence élevée de la maladie, plutôt qu'au fait que la maladie soit grave.

Dans la présente analyse, les complications de la maladie sont définies comme étant une otite, une sinusite, une bronchite ou une pneumonie, et elles représentent une caractéristique de portée clinique chez les personnes souffrant de grippe présumée. Ces complications peuvent découler de l'infection virale ou se manifester chez des personnes diagnostiquées à tort comme souffrant d'une affection d'allure grippale. Cette dernière peut être particulièrement grave chez les personnes atteintes d'une maladie dont les symptômes sont semblables, comme une infection bactérienne. Tant la FDA que Santé Canada se sont penchés sur ce problème potentiel<sup>45</sup>. Chez les personnes à risque, les complications peuvent entraîner de graves conséquences, notamment l'hospitalisation ou le décès. On constate une réduction du risque absolu de 0 % (IC de 95 % [- 1 %] à 2 %) de ces complications lorsque l'on combine les participants par ailleurs en bonne santé et les participants à risque dans la méta-analyse. Aucun effet bénéfique n'est constaté, que ce soit dans le groupe des participants par ailleurs en bonne santé ou dans le groupe des participants à risque.

En regroupant l'incidence des décès, des hospitalisations, des complications de la maladie et de récurrence de la maladie (pour obtenir un événement cible agrégatif), on a pensé qu'il serait possible de démontrer un écart important, de portée clinique, d'incidents néfastes en se fondant sur les données d'un moins grand nombre de participants. L'absence d'écart significatif entre les groupes de l'oseltamivir et du placebo pourrait, encore ici, refléter l'insuffisance sous-jacente de puissance statistique. Les résultats d'essais cliniques prévus, dans le cadre de plusieurs initiatives de phase W inscrites auprès de la FDA, pourraient dissiper l'incertitude qui règne à cet égard. Six essais cliniques, M76001, WV15819, WV15707, WV15876, WV15978 et WV15872, auxquels participent des personnes à risque élevé, devaient se terminer à la fin de l'an dernier (2000), mais leurs résultats n'ont pas encore été diffusés. Il n'y a pas lieu de croire, cependant, que ces nouveaux résultats démontreront nécessairement l'efficacité pratique de l'intervention thérapeutique.

Le délai de reprise des activités courantes est évalué à l'aide d'un instrument sur la qualité de vie. Un essai clinique constate l'avantage du médicament de ce point de vue chez les personnes par ailleurs en bonne santé, par rapport au placebo. L'interprétation de ce résultat ne peut être poussée bien loin car le terme « courantes » n'est pas défini, mais il ressort de cette constatation que les participants traités par l'oseltamivir se sentaient en mesure de reprendre leurs activités courantes plus rapidement que les personnes sous placebo, l'écart médian étant de 57 heures (IC de 95 % : 2,4 h à 111,6 h). L'ampleur de cet effet bénéfique tient aux proportions qu'il prend dans la population infectée, où l'effet est supérieur.

### **3.3.2 Résultats secondaires :**

Une méta-analyse de la durée médiane de la maladie démontre une réduction de 19,9 heures (IC de 95 % : 5,7 h à 34,0 h) chez les adultes par ailleurs en bonne santé atteints d'une grippe présumée. On constate également une certaine réduction de la gravité des symptômes. L'ampleur de cet effet bénéfique, par comparaison à celui produit par des médicaments apportant un soulagement symptomatique, est incertaine. On n'a pas effectué d'essai clinique comparatif sur l'oseltamivir, l'amantadine, des antipyrétiques/analgésiques (p. ex., l'acétaminophène) ou des antitussifs (p. ex., le dextrométhorphan). Il a été impossible d'évaluer directement ce paramètre chez tous les participants à risque. C'est ainsi que la réduction de 17 heures (IC de 95

% :

[- 42,3 h] à 76,3 h) de la durée de la maladie dans la population à risque et infectée n'atteint pas la portée statistique. Le vaste intervalle de confiance de ce paramètre agrégatif donne à penser qu'il faudrait obtenir d'autres données probantes pour évaluer avec exactitude l'effet du traitement médicamenteux dans cette population.

L'apparition de la résistance virale pendant une épidémie est l'une des contraintes connues de l'utilisation de l'amantadine. En effet, si un virus résistant se propage durant une flambée, l'efficacité pratique du médicament s'en trouve considérablement réduite. Seule une étude fait état d'un cas seulement de résistance virale à l'oseltamivir par suite de l'analyse de 175 isolats<sup>32</sup>. Toutefois, un rapport sommaire de la FDA ne laisse aucun doute à propos du fait que les cas de résistance ne sont pas tous signalés. La résistance est confirmée en laboratoire dans 1,3

%

(4/301) des isolats analysés dans les études cliniques sur la grippe d'origine naturelle. Le rapport conclut que « l'émergence de la résistance à l'oseltamivir serait plus lente et de fréquence moindre que celle des médicaments anti-grippaux autorisés que sont l'amantadine et la rimantadine ».

### 3.3.3 Diagnostic et efficacité pratique :

Il importe de souligner que les avantages observés de l'oseltamivir tiennent essentiellement à l'efficacité du médicament chez les personnes atteintes d'une grippe présumée, réellement causée par le virus influenza. Ce phénomène a été observé dans plusieurs essais cliniques antérieurs portant sur des interventions particulières à la grippe, lorsque l'infection grippale a été confirmée par une analyse de laboratoire après coup<sup>2,14,2</sup>

Une analyse des données combinées tirées d'un examen de la FDA<sup>29</sup> portant sur trois essais cliniques<sup>1,32,43</sup> auxquels ont participé des personnes par ailleurs en bonne santé illustre ce point. Chez tous les participants traités par l'oseltamivir et chez qui l'on soupçonne une grippe, la durée médiane de la maladie, en tant que mesure de l'efficacité du médicament, est réduite, de façon significative, de 22,1 heures (IC de 95 % : 9 h à 35,8 h), par rapport aux groupes du placebo. Chez les participants séronégatifs quant au virus de la grippe, on observe que la durée médiane des symptômes s'accroît de 17 heures (IC de 95 % : [-16,5 h] à 40 h), alors que dans la population dont l'infection est confirmée en laboratoire, cette durée médiane diminue de 34,3 heures (IC de 95 % : 19,6 h à 45 h).

Par conséquent, l'aptitude à diagnostiquer avec exactitude la grippe peut améliorer l'efficacité clinique. L'exactitude du diagnostic est optimale lorsque les praticiens savent que le virus influenza est en circulation (c.-à-d., par un mécanisme de surveillance de l'activité virale) et s'ils

ont été formés précisément pour le détecter. Dans les six essais cliniques examinés<sup>30-32,41-43</sup>, les critères diagnostiques d'une AAG sont dotés d'une valeur prédictive combinée de 68 %. Les chercheurs ont d'ailleurs admis les participants en fonction de ces critères durant les épidémies grippales saisonnières.

Le nombre de participants atteints de grippe mais exclus de ces études (donc, la valeur prédictive négative de l'instrument clinique utilisé) est cependant inconnu. La conformité à n'importe quel critère diagnostique strict impose le risque de commettre une erreur de type II (c.-à-d., que des personnes sont diagnostiquées comme n'étant *pas* atteintes de grippe alors qu'elles le sont). Par contre, si le diagnostic n'est pas aussi strict en pratique (p. ex., pour éviter de déplaire au patient), la valeur prédictive positive diminue et le médicament devient moins efficace. De même, les diagnostics posés lorsque la prévalence de la maladie est basse (comme c'était le cas en 2000-2001) diminuent la capacité à prédire la maladie et se traduisent par une réduction de l'efficacité pratique du médicament.

D'autres facteurs peuvent influencer la capacité à prédire la maladie. Les manifestations symptomatiques diffèrent selon les groupes d'âge. Il se pourrait que le clinicien doive utiliser un autre instrument clinique diagnostique en ce qui concerne les enfants et les personnes âgées. Il existe des épreuves diagnostiques qui améliorent l'exactitude du diagnostic, mais elles ne sont pas utiles en clinique en raison des contraintes de temps (le traitement doit être instauré dans les 48 heures de l'apparition des symptômes) ou des frais qui y sont associés<sup>46,47</sup>.

Il faut également tenir compte de la variation du tableau grippal d'une saison à une autre lorsque vient le temps de détecter la maladie chez les personnes souffrant présumément d'une grippe. En 1997-1998, on a observé l'activité répandue d'une souche virale de type A (A/Sydney/5/97-like[H3N2]) dans la population en général. Cette année-là, le LLCM a enregistré le nombre le plus élevé de cas confirmés en laboratoire (de toutes les périodes hivernales allant de 1978 à 1997). Au même moment, d'autres pathogènes saisonniers, comme le virus respiratoire syncytial et le virus parainfluenza, n'étaient pas répandus. Cette réduction de « l'interférence » causée par d'autres virus saisonniers a facilité le diagnostic<sup>48</sup>. À l'opposé, l'établissement du diagnostic se complique lorsque la prévalence du virus est faible et que celle des autres virus saisonniers est élevée (comme cela a été le cas en 2000-2001). En théorie, on pourrait dire que l'exactitude diagnostique à l'occasion d'une pandémie serait inhabituellement élevée si le nombre de personnes chez qui l'on soupçonne une grippe mais qui ne sont pas réellement infectées était très bas.

### **3.3.4 Innocuité :**

Dans l'ensemble, l'oseltamivir semble bien toléré, l'incidence des abandons et les effets indésirables signalés étant comparables à ceux du placebo. Deux effets indésirables se produisent plus fréquemment chez les personnes traitées par l'oseltamivir, soit les nausées et les vomissements, alors qu'un effet indésirable, la diarrhée, est moins fréquent que dans le groupe du placebo.

On note une hétérogénéité marquée entre les essais cliniques du point de vue des effets indésirables, particulièrement en ce qui concerne le nombre total d'effets indésirables. Remarquables à cet égard, l'essai clinique WV15812, auquel ont participé des personnes