

e-Club

En médecine d'urgence

À chaque mois, la section de médecine d'urgence de la faculté de médecine de l'Université Laval présente un club de lecture.

Une critique de l'article présenté est distribuée à l'ensemble des membres du DMFMU.

Date de parution :
12 mai 2020

Auteurs :

Gabrielle Lapointe, R2, Médecine d'urgence spécialisée^[SEP]
Sylviane Turbide, R3, Formation complémentaire en médecine d'urgence
Fannie Péloquin, R4, Médecine d'urgence spécialisée
Médecin superviseur : Dr Simon Berthelot

Date du club de lecture : 11 février 2020

Titre :

Oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial

Référence :

Christopher C Butler et al. Oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. The Lancet, Janvier 2020, vol 395, p.42-52.

Pubmedid : 31839279 **DOI:** 10.1016/S0140-6736(19)32982-4

Question PICO :

Population : Patients avec des symptômes grippaux depuis moins de 72h

Intervention : Traitement usuel de la grippe et prise d'oseltamivir pour 5 jours

Comparaison : Traitement usuel de la grippe

Outcome (issue) : Le temps jusqu'à la résolution des symptômes



Faculté de médecine
Département de médecine familiale
et de médecine d'urgence

Conclusion des auteurs de l'article

L'usage de l'oseltamivir réduirait en moyenne d'une journée la durée des symptômes grippaux. De plus, le bénéfice serait encore plus marqué chez les groupes à risque de complications.

Grille d'analyse critique

Les résultats sont-ils valides?

Les patients ont-ils été randomisés?

Oui, en ratio 1:1. Ils ont ensuite été stratifiés en groupe selon l'âge, la durée et la sévérité des symptômes, ainsi que les comorbidités. Selon les résultats préliminaires, il y avait une possibilité que la randomisation soit modifiée, si une des deux alternatives de traitement se montrait nettement supérieure à l'autre ou si un 2e groupe de patients assignés à un traitement antiviral était ajouté. Aucune de ces deux possibilités n'est survenue et la méthode de randomisation n'a pas été modifiée en cours d'étude.

La randomisation a-t-elle été conduite à l'aveugle?

Oui, via un système informatique (Research Online 2).

Les patients ont-ils été analysés dans les groupes auxquels ils ont été randomisés?

Oui, ils ont été analysés selon l'intention de traitement. Néanmoins, il y a eu 74 déviations de protocole.

Les patients dans les groupes traitement et contrôle étaient-ils semblables en regard des facteurs pronostiques?

Oui. Les patients de chacun des groupes présentaient des caractéristiques similaires.

Les patients étaient-ils au fait du groupe auquel ils avaient été assignés?

Oui. En effet, il s'agit d'un essai clinique ouvert (trad. open trial). Les patients savaient s'ils prenaient de l'oseltamivir ou non.

Les cliniciens étaient-ils au courant du groupe auquel leurs patients avaient été assignés?

Oui, il s'agit d'un essai clinique ouvert. Les cliniciens devaient donner leurs conseils usuels pour le traitement d'un syndrome d'allure grippale à tous les patients et les conseils standardisés, en plus de la prescription, si le patient avait été assigné au groupe oseltamivir.

Les évaluateurs quant à l'outcome des patients étaient-ils au courant du groupe auquel ceux-ci avaient été assignés ?

Non, les évaluateurs n'étaient pas au courant, toutefois, le journal des symptômes était complété par les patients qui eux étaient au courant du groupe auquel ils étaient assignés.

Le suivi des patients était-il complet?

Oui. Les patients avaient un journal quotidien à remplir du jour 1 au jour 14. Un appel téléphonique était réalisé entre les jours 2 et 4, un second appel était réalisé entre les jours 14 et 28 ainsi qu'un troisième après le jour 28. Les dossiers médicaux des patients ayant été hospitalisés ou ayant nécessité des imageries étaient également consultés. Ce suivi semble adéquat considérant que la grippe est une condition dont les impacts et les complications se manifestent généralement à l'intérieur d'un mois. Pour ce qui est des pertes au suivi, les données sont incomplètes pour un total de 162 patients sur 3259. Ainsi les données de 94% des patients ont été comptabilisées.

Quelle a été l'ampleur de l'effet du traitement?

L'issue primaire était le temps rapporté par les patients avant une guérison définie comme le retour aux activités usuelles et l'absence ou symptômes mineurs de fièvre, de myalgie et de céphalée. Ainsi, une diminution moyenne d'une journée de symptômes (1,02 [0,74-1,31]) dans le groupe traitement a été mesurée. Le rapport de risque instantané (hazard ratio) pour la probabilité de résolution des symptômes était de 1,29 [1,20-1,39] en faveur du groupe ayant été traité avec de l'oseltamivir ($p < 0,0001$). Le traitement avec oseltamivir était considéré supérieur si la probabilité postérieure bayésienne de supériorité était plus grande que 0,975. La différence était plus grande dans les groupes plus vulnérables, soit les plus âgés, ceux ayant des symptômes depuis plus de 48h, ou plus sévères,

ainsi que les patients ayant des comorbidités. Les bénéfices estimés s'étendaient d'une réduction de la durée des symptômes allant de 2,30 à 3,20 jours selon les sous-groupes.

Quelle était la précision de l'estimé de l'effet du traitement?

La précision était à la journée près, étant donné que le journal était rempli de manière quotidienne par les patients. L'intervalle de confiance à 95% pour la différence de durée des symptômes grippaux est de 1,02 jours allant de 0,74 à 1,31 jours. L'intervalle de confiance de 95% pour le rapport de risque instantané (HR) du groupe traitement versus le groupe contrôle était de 1,29 jours allant de 1,20 à 1,39 jours.

Les patients étudiés étaient semblables à ceux de ma pratique?

L'étude fut menée dans des centres de soins de santé primaires, dont des cabinets de médecins de famille et des urgences mineures. L'échantillon ressemble donc aux patients retrouvés dans les urgences ambulatoires. Cependant, 80% des patients de l'étude étaient âgés entre 12 à 65 ans, ce qui diffère grandement de la clientèle âgée installée sur civière au Québec. Ensuite, la population est européenne, plutôt que québécoise et nord-américaine. Les densités de population sont différentes, ainsi que l'accessibilité aux soins de première ligne. Le taux de vaccination pourrait également être inférieur dans l'échantillon de l'étude par rapport à celui de notre clientèle étant donné que la couverture vaccinale est plus étendue au Québec. En effet, 10% de la population de l'étude était vaccinée, comparativement aux statistiques québécoises, où le taux s'élève à 32% chez les 18 à 74 ans avec maladie chronique et à 65% pour les 75 ans et plus en 2017-2018. Néanmoins, il ne s'agit pas de la même population, ainsi le doute demeure.

Source : MSSS, *Impacts du programme de vaccination*, Gouv. du Québec, 2020 <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-impacts-des-programmes-de-vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-au-quebec/> [consulté le 09/02/2020].

Tous les issues cliniquement importants ont-ils été pris en considération?

Oui. L'issue primaire est la durée avant la résolution complète des symptômes en considérant le retour aux activités usuelles et l'absence ou une faible présence résiduelle de fièvre, de myalgies ou de céphalée. Bien qu'il s'agisse d'une issue rapportée par les participants de l'étude, elle est importante pour les professionnels de la santé dont l'objectif est d'offrir des soins centrés sur leurs patients. Les issues secondaires étaient le coût-efficacité de l'oseltamivir (qui sera publié dans un autre article), le taux d'hospitalisation, le taux de reconsultation, l'incidence d'aggravation des symptômes et de complications, l'usage d'autres médicaments pour le soulagement des symptômes et la transmission de la maladie. De plus, les effets secondaires principaux de l'oseltamivir étaient recherchés, soit les nausées et les vomissements. En outre, l'effet d'un usage étendu de l'oseltamivir sur le développement d'une résistance par le virus de l'influenza n'a pas été considéré dans cette étude, bien qu'il s'agisse d'un enjeu majeur.

Les bénéfices présumés du traitement sont-ils supérieurs au potentiel de léser et aux coûts?

Non. Selon ses auteurs, l'étude démontre qu'il y aurait des bénéfices modestes à traiter avec l'oseltamivir les patients à faible risque de complications d'un syndrome d'allure grippale et un bénéfice plus important à traiter les patients âgés ou atteints de maladies chroniques. En effet, le principal bénéfice démontré, incluant l'effet placebo, est la diminution d'une journée de symptômes. De plus, l'étude ne montre aucun bénéfice sur les issues secondaires qui sont le taux d'hospitalisation, de reconsultation, de pneumonie confirmée à l'imagerie et d'usage d'autres médicaments. Si les résultats de l'étude démontrent des effets significatifs, les biais inhérents aux essais cliniques ouverts en affectent la validité.

Résultats importants

L'étude montre une diminution d'une journée de la durée des symptômes avec un risque instantané (HR) pour la probabilité de résolution des symptômes de 1,29 (IC 95%: 1,20-1,39) en faveur du groupe traitement. Les résultats pour les sous-groupes vulnérables montrent un bénéfice supérieur avec une différence de 2,3 à 3,2 jours et un risque instantané (HR) de 1,38 à 1,52. L'effet serait aussi augmenté lorsque l'oseltamivir est débuté plus de 48h après le début des symptômes. Les résultats ne montrent aucune variation de l'effet en fonction d'un diagnostic confirmé ou non à l'influenza. Les issues secondaires sont non-concluantes, la puissance étant insuffisante, pour ce qui est notamment de la diminution du risque d'hospitalisation, du taux de reconsultation, de pneumonies confirmées par imagerie ou de recours à d'autres médicaments. L'incidence de nausées et de vomissements était augmentée chez le groupe traitement à l'oseltamivir, avec un NNH calculé à 20.

Commentaires généraux des réviseurs et conclusions

Commentaires généraux et conclusions

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée, pragmatique, non à l'insu (open trial), sans placebo, étendue sur trois saisons grippales de 2016 à 2018 et réalisée dans 15 pays d'Europe. Un total de 3256 patients ont été recrutés, un minimum de 2500 étant nécessaire pour une puissance de 80% afin d'identifier une diminution de durée des symptômes de 1 à 2 journées. Le biais de sélection apparaît minimal puisque les populations des deux bras de l'étude sont similaires et que 94% des données nécessaires aux analyses ont été obtenus au suivi. Néanmoins, seulement 80% des patients du groupe traitement ont complété les 5 jours d'oseltamivir, ce qui peut affecter négativement l'ampleur de l'effet. Toutefois, dans cette étude avec analyse en intention de traiter (trad. intention-to-treat analysis), ceci nous permet d'avoir un meilleur estimé de la réalité clinique. Bien que les auteurs prétendent que l'effet placebo a eu un effet marginal sur leurs résultats, il demeure impossible d'évaluer son ampleur puisque tant les patients que les cliniciens étaient au courant du groupe auquel ces premiers avaient été assignés. En outre, le traitement à l'oseltamivir au Québec est approuvé pour l'influenza A ou B chez des populations particulières ainsi, l'utilisation telle qu'elle en est faite dans l'étude européenne est impossible.

Donc, le traitement d'oseltamivir en première ligne démontre un avantage limité chez la population sans facteur de risque présentant des symptômes grippaux. Cependant, il demeure un traitement intéressant pour la population avec des facteurs de risque.

Application clinique et mes patients

Comment appliquer ces connaissances?

L'étude identifie des bénéfices modestes à traiter un patient à faible risque avec des symptômes grippaux. En effet, le seul bénéfice, incluant l'effet placebo, est de limiter d'une journée la durée de leurs symptômes.

Que dois-je dire à mon patient?

Pour un patient sans couverture : Une récente étude européenne de grande envergure a montré que le fait de prendre l'oseltamivir en plus du traitement usuel de la grippe permettait de diminuer d'une journée seulement la durée des symptômes (6,5 jours versus environ 5 jours de symptômes) sans toutefois diminuer les risques de complications. Le coût de ce médicament est de plus de 55\$ et les effets secondaires sont des nausées et des vomissements, chez 1 sur 20 patients traités. Dans votre cas, le temps fera les choses et la vaccination pour l'an prochain est votre meilleure option. Elle est en effet couverte pour une grande partie de la population et sinon, elle est accessible à des frais de 21\$ seulement.

Pour un patient avec couverture : se référer aux guides de l'INSPQ. Note importante, le test de laboratoire pour identifier l'influenza A ou B coûte 40\$ dans les hôpitaux du Québec, et ce, en plus du prix de l'oseltamivir.