

## Inhibiteurs de la neuraminidase : toute la vérité, rien que la vérité...

Mots clés :  
Grippe hu-  
maine  
Vaccination  
[Influenza,  
Human; Vac-  
cination]

On ne peut comprendre le succès commercial inespéré des antiviraux qui ciblent le virus grippal, malgré le manque de preuves de réelle efficacité, qu'en revisitant l'histoire, comme c'était le cas pour les vaccins. Face à la menace très hypothétique d'une « pandémie », qui n'a ainsi été qualifiée qu'en modifiant sur le fond les critères de définition admis (*Bibliomed 737*), l'irrationnel – et la cupidité – l'ont emporté : les autorités de régulation approuvant des médicaments sans contrôle suffisant, les politiques pressés de « faire quelque chose », et les fabricants d'antiviraux profitant de l'aubaine pour vendre rapidement... La mise à disposition des données complètes des essais financés par l'industrie a permis une très volumineuse remise à jour *Cochrane*<sup>1</sup>. Les données observationnelles<sup>2,3</sup> complètent cette « vérité » dérangeante d'une incroyable gabegie à l'échelle mondiale.

### Une efficacité au mieux modeste

Dans les essais randomisés<sup>1</sup>, l'oseltamivir et le zanamivir ne réduisent le *temps d'atténuation des symptômes* que de quelques heures chez l'adulte en bonne santé, d'une journée en moyenne chez l'enfant en bonne santé pour l'oseltamivir, mais pas chez l'enfant asthmatique (différences non significatives pour le zanamivir). L'oseltamivir ne réduit ni le *taux d'hospitalisation*, ni celui des *complications grippales graves* ou entraînant une sortie d'essai, que ce soit en traitement ou en prophylaxie chez l'adulte ou l'enfant (données insuffisantes pour zanamivir).

Il y a certes réduction significative du taux de *pneumonies non vérifiées*, (nombre nécessaire à traiter NNT 100) chez l'adulte, mais pas chez l'enfant ou avec le zanamivir. L'effet n'est pas retrouvé lorsque le protocole diagnostique de pneumonie est plus élaboré (par exemple avec radiographie). Les conclusions sont assez superposables pour le risque de *bronchite* de l'adulte, réduit cette fois significativement par le zanamivir (NNT = 56) mais pas l'oseltamivir, les deux n'ayant aucun effet sur le risque d'*otite moyenne* et de *sinusite*, chez l'adulte ou l'enfant.

De petites études observationnelles<sup>2</sup> ont analysé les données de *mortalité*. Même si certaines semblent favorables à l'oseltamivir, Freemantle *et al.* soulignent la fragilité de ces données, en raison des nombreux biais de conception, d'analyse et de publication.

### Des effets adverses non négligeables

Dans les essais randomisés, l'oseltamivir augmente le

risque de nausées et vomissements (nombre nécessaire à traiter pour nuire NNTH 20), celui des effets psychiatriques (tous événements, y compris agressivité et idées suicidaires, surtout à doses supérieures à la dose standard de 150 mg/j). Il y a risque d'effets adverses rénaux chez l'adulte (NNTH 150), et doute sur le risque de troubles graves du rythme cardiaque. Le moindre toxicité apparente du zanamivir, sauf pour le bronchospasme, est sans doute la conséquence de sa moindre biodisponibilité (données de toute façon trop rares chez l'enfant pour conclure). Une étude observationnelle a montré une augmentation qualifiée de « modeste » du risque d'effets psychiatriques chez l'adolescent (RR 3,14 ; 1,05-9,67) qu'infirmait d'autres études<sup>2</sup>, mais les notifications à l'agence américaine de recueil des effets adverses (AERS) sont bien réelles<sup>3</sup>. Il y a peu d'études durant la grossesse. Elles semblent montrer l'innocuité des deux médicaments sur le déroulement de la grossesse et les risques fœtaux, mais les intervalles de confiance sont larges et ne permettent pas d'exclure des effets indésirables<sup>2</sup>.

### Effet préventif mitigé

Dans les essais randomisés, oseltamivir et zanamivir ont réduit le risque de grippe symptomatique (oseltamivir : NNT = 33 ; zanamivir : NNT = 51 ; chez les proches NNT = 7), mais sans effet préventif démontré sur les gripes asymptomatiques ou maladies de type grippal. Les conditions de réalisation des essais (notamment le manque de culture virale systématique) ne permettent aucune conclusion définitive. On retrouve les effets adverses signalés ci-dessus<sup>4</sup>.

### Que conclure pour notre pratique ?

**Les inhibiteurs de la neuraminidase ont été stockés sur la seule présomption de leur efficacité à réduire les complications graves de la grippe.** Les récentes analyses, portant sur la totalité des données existantes – enfin disponibles – montrent qu'il n'en est rien. On peut souligner qu'il y a eu seulement 13 décès dans les essais randomisés (sur plus de 24 000 participants), événement rare, comme les hospitalisations, sur lequel il est exclu de conclure à l'efficacité ! On ne peut que constater, comme Jefferson, qu'il y a eu faillite des agences de régulation<sup>4</sup> et marchandisation abusive de la peur.

**Pour ce qui nous concerne, la balance bénéfique / risque de ces médicaments apparaît maintenant nettement défavorable.** La saga n'est certainement pas close par ces nouvelles informations, mais sauf nouvelles données, il n'y a aucune raison logique de prescrire ces médicaments.

#### Références

- 1- Jefferson T *et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965.
- 2- Freemantle N *et al.* Oseltamivir: the real world data. *BMJ*. 2014;348:g2371.
- 3- Biron P. Raconte-moi une histoire... d'effets toxiques de l'oseltamivir. *Médecine*. 2013;9(9):396-8.
- 4- Jefferson T *et al.* Multisystem failure: the story of anti-influenza drugs. *BMJ*. 2014;348:g2263.