

## MISE À JOUR

### ZANAMIVIR : UN AUTRE ESSAI, PAS PLUS CONVAINCANT

- L'absence de progrès tangible contre la grippe se confirme après la publication d'un autre essai clinique réalisé avec Relenza®.

Le mois dernier, nous avons présenté le dossier d'évaluation clinique du zanamivir (Relenza®) dans le traitement de la grippe (1). Le dossier alors disponible comportait trois essais cliniques versus placebo sur un total de 873 patients. Ces essais ont montré que le zanamivir a un bénéfice clinique incertain et au mieux modeste : raccourcissement de 0,7 à 1,5 jours du délai de guérison clinique ; le traitement semble sans effet lorsqu'il est commencé plus de 30 heures après le début de l'épisode grippal ; pas de démonstration d'un intérêt éventuel dans la prévention des complications chez les sujets à risque élevé ; pas de comparaison versus amantadine, autre anti-viral disponible depuis 20 ans, et d'une efficacité du même ordre, *in vitro*, sur le virus grippal A (le plus répandu).

Alors que le numéro de novembre de la revue *Prescrire* était sous presse, nous avons eu connaissance de la publication d'un nouvel essai randomisé en double aveugle versus placebo (2). Cet essai, réalisé en Amérique du Nord et en Europe, a inclus 1 256 patients ayant un épisode supposé grippal depuis 48 heures au plus, en période d'épidémie. Ces patients ont été traités soit par zanamivir (10 mg en inhalation buccale + 6,4 mg en spray nasal) deux fois par jour, soit par zanamivir (10 mg en inhalation buccale + 6,4 mg en spray nasal) quatre fois par jour, soit par double placebo (inhalation + spray) deux ou quatre fois par jour (a). Le critère d'évaluation principal a été le délai de guérison clinique défini comme une température inférieure à 37,8 °C, et un score de 0 (absence) ou 1 (modéré) pour les autres symptômes (céphalées, myalgies, irritation de la gorge et toux) depuis au moins 24 heures. Ce critère de guérison clinique est le même que celui utilisé lors des essais précédents. Le délai de guérison médian a été de 6 jours dans les groupes zanamivir et de 7 jours sous placebo, soit une différence statistiquement significative. Ce raccourcissement de 1 jour confirme les résultats des essais précédents.

Cet essai n'a pas mis en évidence de prévention des complications chez les

sujets à risque élevé. Le nombre de nuits perturbées a été en moyenne de 2,8 sous placebo, versus 2,3 sous zanamivir 2 fois par jour et 2,4 sous zanamivir 4 fois par jour. Si la différence versus placebo est statistiquement significative, sa pertinence clinique est douteuse.

De même, la sévérité des symptômes a été évaluée par un score global obtenu en additionnant, du premier au cinquième jour de traitement pour chaque patient, l'intensité quotidienne de 5 symptômes (fièvre, céphalées, myalgies, toux, irritation de la gorge). Cette échelle d'évaluation n'est pas validée ; en particulier, tous ces symptômes ne sont probablement pas ressentis de la même façon par tous les patients. Ce score

global de gravité des symptômes a été de 32,3 sous placebo, de 29 sous zanamivir 2 fois par jour, de 29,6 sous zanamivir 4 fois par jour. Là encore, s'il existe une différence statistiquement significative en faveur du zanamivir, son amplitude est faible, et sa pertinence clinique non établie.

Ce nouvel essai sur 1 256 patients confirme que le zanamivir (Relenza®) n'apporte pas la démonstration d'un bénéfice clinique tangible pour les patients ayant un épisode supposé grippal, en période d'épidémie.

©LRP

.....  
a- La posologie officielle actuelle de Relenza® est de 10 mg (2 fois 5 mg) en inhalation buccale 2 fois par jour.

.....  
**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**  
1- Prescrire Rédaction "zanamivir-Relenza®" Rev Prescr 1999 ; 19 (200) : 725-728.  
2- Monto AS et coll. "Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections" J Infect Dis 1999 ; 180 : 254-261.

## RÉGLEMENTATION

### L'ORGANISATION DE LA TOXICOVIGILANCE

- Un cadre réglementaire est fixé.

Les activités de toxicovigilance ne s'inscrivaient pas jusqu'à présent, en France, dans un cadre réglementaire global. Un décret du 28 septembre 1999 a porté sur l'organisation de la toxicovigilance (1), après le décret sur la pharmacovigilance en 1995, ceux de 1995 et 1996 sur la matériovigilance et celui sur la pharmacodépendance en mars 1999.

La toxicovigilance a pour objet, selon le décret du 28 septembre, « *la surveillance des effets toxiques pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information* » (1).

Elle s'appuie sur trois types d'actions :  
– le signalement par les professionnels de santé et les centres antipoison « *de toute information relative aux cas d'intoxications aiguës ou chroniques et aux effets toxiques potentiels ou avérés résultant de produits ou de substances naturels ou de synthèse, ou de situations de pollution, à l'exception de celles relevant du système national de pharmacovigilance* » (1) ;  
– l'expertise, l'enregistrement et l'exploitation de ces informations ;  
– la réalisation et le suivi d'études ou de travaux portant sur la toxicité pour l'homme de produits, substances ou pollution.

Le système national de toxicovigilance s'organise désormais à l'échelon central autour d'une Commission nationale (avec un comité technique) et à l'échelon local autour d'un centre antipoison pilote, des centres de toxicovigilance et des correspondants départementaux des centres anti-poison.

On trouve parmi les missions de la Commission nationale celle de coopérer aux missions de l'Institut de veille sanitaire (ex-Réseau national de santé publique). On note parmi les missions du comité technique la transmission de données au comité technique de pharmacovigilance (1).

On peut regretter que le décret du 28 septembre 1999 ne mentionne explicitement ni mission d'information en direction des professionnels de santé, ni place des consommateurs dans ce système (a).

©LRP

.....  
a- Les centres antipoison, qui comportent tous obligatoirement un centre de toxicovigilance (réf. 1), sont néanmoins accessibles aux professionnels et au public ; leurs adresses se trouvent dans les premières pages du dictionnaire Vidal.

.....  
**Extraits de la veille documentaire Prescrire.**  
1- "Décret n° 99-841 du 28 septembre 1999 portant organisation de la toxicovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État)" Journal Officiel du 30 septembre 1999 : 14489-14491.