



Le traitement antiviral de la grippe A (H1N1) pandémique – Méta-analyse des études existantes

Mark Downing, Po-Po Lam, Allison McGeer
Université de Toronto

Résumé

Les nombreuses études de cohorte suscitées par la pandémie de grippe A (H1N1) ont produit un grand volume de données sur le traitement antiviral, mais n'ont pas encore fait l'objet d'un examen systématique. Nous avons réalisé une méta-analyse de toutes les études sur l'infection par le virus de la grippe pH1N1 confirmée en laboratoire chez l'adulte ou l'enfant qui corrélaient le traitement antiviral avec les taux d'hospitalisation, d'admission en unité de soins intensifs [USI] ou de décès. Le traitement antiviral précoce (moins de 48 heures après l'apparition des symptômes) était associé à une diminution statistiquement significative des taux d'admission en USI et de décès. Il n'y avait pas d'amélioration des résultats cliniques lorsque le traitement antiviral était globalement comparé à l'absence de traitement. Les publications sur le traitement de la grippe H1N1 pandémique (pH1N1) portent principalement sur des études observationnelles et sont insuffisantes pour tirer des

conclusions solides quant à l'efficacité du traitement antiviral.

Introduction

Les agents antiviraux actuellement disponibles pour lutter contre les infections grippales comprennent les inhibiteurs de la protéine matricielle M2 (dérivés de l'adamantane : amantadine et rimantadine) et les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir et zanamivir). Les inhibiteurs de la neuraminidase sont devenus le traitement de choix pour plusieurs raisons. Les dérivés de l'adamantane ont une faible activité contre l'ensemble des souches de la grippe B, contre la grippe A (H1N1) pandémique (pH1N1) de 2009 et contre les souches actuelles de grippe saisonnière H3N2, alors que les inhibiteurs de la neuraminidase agissent contre la grande majorité des souches aujourd'hui en circulation (1). Plusieurs essais à répartition aléatoire ont montré qu'un traitement précoce par inhibiteur de la neuraminidase chez des patients externes infectés par le virus de la grippe saisonnière, mais encore asymptomatiques, réduisait la

durée et la gravité de la maladie ainsi que le taux d'excrétion du virus (2-6). Un examen systématique récent a conclu que la durée de la maladie est réduite d'un jour lorsque les patients commencent le traitement dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes (7).

La question de savoir si les inhibiteurs de la neuraminidase réduisent les complications associées à la grippe (infection des voies respiratoires inférieures [IVRI], hospitalisation, admission en USI et décès) est beaucoup plus controversée. Les données à ce sujet proviennent largement d'une méta-analyse, portant sur dix études publiées et non publiées, qui a démontré une réduction de 26 % de l'emploi des antibiotiques, de 55 % du taux d'IVRI et de 59 % de celui des hospitalisations (8). Une analyse restreinte aux études publiées n'a conclu à aucun avantage (7). En raison des résultats des études *in vitro*, des données probantes relatives à l'efficacité de soulagement des symptômes légers à modérés de la grippe, des effets sur



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

knowledge that's contagious!

Des saviors qui se transmettent!

l'excrétion du virus et des faibles taux d'événements indésirables, beaucoup d'experts hésitent, dans le cadre d'essais cliniques, à assigner aléatoirement des patients gravement malades au groupe placebo, ce qui entrave notablement notre compréhension de l'utilité de ces médicaments chez les patients plus gravement atteints.

La pandémie de grippe H1N1 de 2009 s'est accompagnée d'un accroissement spectaculaire de l'usage des antiviraux et a soulevé plusieurs questions essentielles. Bien que les recommandations préconisent l'emploi d'inhibiteurs de la neuraminidase dans la plupart des cas (1, 9), on manque encore de données probantes quant à leur efficacité sur les infections par le virus de la grippe pH1N1 et les gripes nécessitant une hospitalisation ou une admission en ISU. Les données en faveur d'une efficacité de ce traitement au stade précoce de la maladie ont aussi soulevé d'importantes questions quant à l'utilité de son instauration tardive chez les patients hospitalisés. D'autres questions centrales et non résolues concernent l'effet du traitement antiviral chez certaines populations de patients, notamment les sujets gravement atteints, les enfants et les patients immunodéprimés. La présente étude constitue un examen systématique des données sur le traitement antiviral de l'infection par le virus de la grippe pH1N1.

Ressources documentaires et méthodologies

Nous avons suivi la méthode MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) pour rendre compte de nos résultats (10).

Recherche documentaire

Nous avons recensé toutes les études pertinentes dans les bases OVID MEDLINE et EMBASE (du 1^{er} janvier 2009 au 26 janvier 2011) avec l'aide d'un bibliothécaire expérimenté (la méthode de recherche est présentée en détail à l'annexe A). Nous avons également consulté les bibliographies des études retenues. La recherche incluait les résumés et actes de congrès, mais excluait les mémoires, les thèses ou les données démographiques nationales ou locales non parues dans des publications à comité de lecture.

Sélection des études

Critères d'inclusion

Nous avons inclus les études observationnelles (études de cohorte [prospectives] et études cas-témoins [rétrospectives]) ou interventionnelles (essais à répartition aléatoire) qui rapportaient les taux d'hospitalisation, d'admission en USI ou de décès chez des patients adultes ou pédiatriques présentant une infection par le virus de la grippe pH1N1 confirmée en laboratoire. La confirmation en laboratoire était définie par un résultat positif pour la grippe à la réaction en chaîne par polymérase (PCR), à la culture virale ou au test antigénique rapide.

Critères d'exclusion

On a exclu les types d'études suivants : études de cas et séries de cas pour lesquelles on ne pouvait pas déterminer le dénominateur commun de la population; études portant sur des événements autres que l'hospitalisation, l'admission en USI ou le décès; études ne permettant pas de corréler l'événement avec l'administration ou non d'un traitement antiviral efficace chez le patient; études qui incluaient ou pouvaient avoir inclus des souches autres que celles de la grippe pH1N1.

Sélection

L'un des auteurs (MD) de cet examen systématique a passé en revue le résumé de chacune des publications recensées par la recherche, sélectionné les études devant faire l'objet d'un examen exhaustif, et étudié l'ensemble des articles potentiellement pertinents pour déterminer s'ils répondaient aux critères d'inclusion.

Extraction des données

Les données des études incluses ont été extraites indépendamment par deux des auteurs de cet examen (MD et PL). Les données des études comprenaient l'année de publication, le pays d'origine, les caractéristiques de la population étudiée (adultes, enfants, patients externes, hospitalisés, admis en USI, immunodéprimés), le nombre de sujets inclus et le type d'antiviral utilisé. Lorsque les cohortes comprenaient à la fois des enfants et des adultes, les données de ces groupes ont été extraites séparément dans la mesure du possible. Pour l'analyse en fonction du traitement, on a classé les patients selon qu'ils avaient reçu ou non un traitement antiviral efficace (un inhibiteur de la neuraminidase) et selon que leur traitement avait commencé ou non dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Lorsque les données extraites indépendamment par chaque auteur ne concordaient pas, les études ont été réexaminées jusqu'à ce qu'un consensus soit atteint.

Variables mesurées

Les variables mesurées étaient les taux de décès, d'admission en USI ou, pour les cohortes de patients ayant d'abord consulté en ambulatoire, les taux d'hospitalisation.

Évaluation du risque de biais

Le risque de biais dans les études incluses a été évalué par MD au moyen



de l'échelle de Newcastle-Ottawa (11).

Synthèse et analyse des données

Comme on anticipait une hétérogénéité clinique entre les études incluses, on a prévu *a priori* d'effectuer une méta-analyse stratifiée. Les catégories de sous-groupes de patients étaient les suivantes : adultes versus enfants; patients externes versus patients hospitalisés. Les strates présentes dans au moins deux études répondant aux conditions requises ont été synthétisées par une méta-analyse des taux d'incidence. On a calculé les variances par rapport aux taux d'incidence estimés de différentes études. La méta-analyse a été effectuée au moyen du logiciel Review Manager (RevMan version 5.0, réalisé à Copenhague en 2008 par le Centre Cochrane Nordique dans le cadre de la Collaboration Cochrane). Pour tempérer l'hétérogénéité anticipée des études, on a utilisé un modèle à effets aléatoires pour toutes les analyses. L'hétérogénéité statistique a d'abord été examinée sur graphique en forêt, puis évaluée par des calculs d'hétérogénéité en utilisant le test Q de Cochran (test du χ^2).

Résultats

Résultats de la recherche

La recherche initiale a recensé 4 329 articles. À l'issue de l'examen des titres et des résumés, 335 articles ont été considérés comme potentiellement pertinents et examinés dans leur intégralité. Trente-huit publications n'étaient pas accessibles et 23 autres n'étaient pas rédigées en anglais. L'examen des références bibliographiques a conduit à l'addition de 47 autres articles. Cinquante-sept études répondaient à tous les critères d'inclusion et ont été utilisées pour l'examen systématique.

Caractéristiques des études et des patients

Les publications portaient sur 52 études de cohortes, 3 études cas-témoins et 2 résumés de conférences. Il n'y avait pas d'essais à répartition aléatoire ou de méta-analyses répondant aux critères d'inclusion. Parmi les études, 18 incluaient des données concernant des patients externes, 34 portaient uniquement sur des patients hospitalisés et 10 intéressaient seulement des cohortes admises en USI. Pour ce qui est de la

démographie des patients, 20 études comprenaient des cohortes d'adultes, 13 études utilisaient des cohortes pédiatriques et 22 études ne distinguaient pas les enfants des adultes dans leurs analyses. Douze études portaient sur des patients immunodéprimés (affections malignes, traitements immunosuppresseurs ou VIH).

La qualité des études a été évaluée au moyen de l'échelle de Newcastle-Ottawa. Le biais de sélection était faible dans 25 études, mais il était modéré ou élevé dans les 32 autres. Aucune étude n'a essayé de réaliser une analyse multivariée pour réduire l'influence des facteurs de confusion dans l'analyse des effets thérapeutiques. Quarante des études retenues présentaient un suivi adéquat des patients et incluaient au moins des données de mortalité.

Comparaison entre présence et absence d'un traitement antiviral

Les études incluses dans la méta-analyse sont résumées au tableau 1. Vingt-trois études incluaient les données de patients externes. Parmi les 3 459 patients de ces études, 2 488 avaient reçu un traitement antiviral. Le taux d'hospitalisation était de 39,3 % dans le groupe traité et de 17,3 % dans le groupe non traité. Dans les 47 études qui présentaient des données de mortalité (4 481 patients), le taux de mortalité était de 16,3 % dans le groupe traité contre 15,5 % dans le groupe non traité. La figure 1, qui résume ces études, ne fait apparaître aucune différence de taux de mortalité pour l'ensemble des études (RRA = 1,03 [0,73, 1,44]). Trente-neuf études ont corrélé le traitement antiviral avec l'admission en USI, et ont rapporté un taux de 30,7 % dans le groupe traité contre 11,8 % dans le groupe non traité.

En ce qui concerne les adultes, 18 études ont donné un taux de mortalité cumulé de 18,9 % pour les 1 280 patients ayant reçu le traitement antiviral, contre 10,4 % chez 125 patients n'ayant pas été traités (figure 2). Si l'on s'en tient aux études portant sur les patients hospitalisés, les taux étaient de 30,0 % avec traitement et de 24,2 % sans traitement. Dix-huit études ont rapporté des taux cumulés d'admission en USI de 43,0 % chez 942 patients ayant reçu le traitement, contre 19,5 % chez les patients ne l'ayant pas reçu. Parmi les études incluses dans l'analyse, une seule permettait de comparer les taux d'hospitalisations chez les patients adultes (12). Il s'agissait d'une cohorte de 788 femmes enceintes dans laquelle le taux d'hospitalisation était de 68 % pour les 541 patientes traitées, contre 61 % chez les 74 patientes non traitées.

Chez les patients pédiatriques, 12 études ont donné un taux de mortalité cumulé de 16,3 % chez 472 enfants ayant reçu le traitement antiviral, contre 12,8 % chez 195 patients n'ayant pas reçu de traitement (figure 2). Si l'on s'en tient aux études portant sur les patients hospitalisés, ce taux était de 13,6 % avec traitement et de 4,9 % sans traitement. Chez les patients pédiatriques comme chez les patients adultes, une seule étude permettait de comparer les taux d'hospitalisations. Il s'agissait d'une petite cohorte de 15 patients infectés par le VIH dans laquelle aucun des 5 patients ayant reçu le traitement antiviral (tous dans les 48 heures) n'avait été hospitalisé, comparativement à un patient sur les 10 qui n'avaient pas reçu de traitement.

Comparaison entre instauration précoce et tardive du traitement antiviral

Nous avons considéré que l'instauration du traitement était précoce par définition lorsqu'elle se faisait dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Vingt-six études utilisaient ce critère pour classer les résultats en fonction du moment du traitement. Les figures 3

Parmi les 18 études présentant des données de mortalité, il y avait une réduction statistiquement significative du taux de décès chez les patients traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.

et 4 résumant leurs résultats. Parmi les 18 études présentant des données de mortalité, il y avait une réduction statistiquement significative du taux de décès chez les patients traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes (11,6 % contre 20,5 %; RRA = 0,19 [0,05, 0,69]). De même, l'instauration précoce du traitement était associée à une réduction significative du taux d'admission en USI (27,7 % contre 36,8 %; RRA = 0,23 [0,12, 0,45]). Une analyse par sous-ensembles portant seulement sur les patients adultes a fait ressortir une tendance similaire à la baisse des taux de mortalité (1,7 % contre

18,9 %; RRA = 0,07 [0,0, 1,14]) et d'admission en USI (7,2 % contre 29,9 %; RRA = 0,19 [0,08, 0,44]). Une seule étude pédiatrique permettait de comparer le traitement précoce au traitement tardif pour le taux de mortalité, qui était de 3,7 % dans le premier cas et de 12,6 % dans le second.

Nous avons aussi comparé les études de haute qualité aux études de qualité faible ou modérée afin de déterminer si une partie de cet effet était due à un biais (figure 5). Huit des publications étaient considérées comme des études de cohorte de haute qualité (pas de biais de sélection, détermination de tous les résultats importants et suivi adéquat). Les taux de mortalité étaient beaucoup plus élevés chez les patients des études de qualité faible ou modérée, principalement à cause d'une grande cohorte qui présentait un taux de mortalité très élevé (13). Cependant, l'ampleur des effets du traitement était similaire dans les deux groupes avec un RRA de 0,22 [0,03, 1,58] pour les études de haute qualité et un RRA de 0,12 [0,01, 1,61] pour celles de qualité faible ou modérée).

Discussion

À notre connaissance, il s'agit là de la première méta-analyse ayant pour objectif de résumer les données des études de cohorte concernant l'emploi des antiviraux au cours de la pandémie de 2009. Notre principale constatation est que l'instauration précoce d'un traitement antiviral (moins de 48 heures après l'apparition des symptômes) était associée à une diminution significative des taux d'admission en USI et de décès par rapport à une instauration tardive. Cette association se manifestait aussi bien dans la population générale que dans la population adulte seule; cependant,

on ne disposait pas de suffisamment de données pour tirer des conclusions quant à la population pédiatrique. En revanche, les taux de mortalité ou d'admission en USI n'étaient pas améliorés de façon globale chez les patients qui avaient reçu le traitement antiviral par rapport à ceux qui ne l'avaient pas reçu.

Une méta-analyse des données d'observation concernant le traitement pour la grippe en général a été publiée récemment (14). Comme dans cette étude, ses auteurs ont constaté qu'aucun essai à répartition aléatoire sur le traitement de la grippe ne présentait de données sur la mortalité ou d'autres complications. Leur analyse par sous-groupes de la mortalité associée à la grippe pH1N1, qui incluait quatre études, n'a pas permis de conclure à un avantage du traitement par oseltamivir par rapport à l'absence de traitement. Leur comparaison des traitements précoces et tardifs (pour la grippe pH1N1 et la grippe saisonnière) a fait ressortir une amélioration non statistiquement significative du taux de mortalité (RRA = 0,39 [0,12, 1,30]) et une amélioration statistiquement significative du taux d'admission en USI (RRA = 0,22 [0,15, 0,33]). Cependant, plusieurs de ces études n'ont pas été incluses dans l'analyse finale en raison de l'absence d'ajustement en fonction des facteurs confusionnels.

Les méta-analyses d'études observationnelles posent problème en ce qu'elles sont sujettes aux mêmes biais que les études originales. Le fait que l'état de santé de certains patients n'ayant pas reçu de traitement antiviral était meilleur ou équivalent indique probablement que leurs infections étaient moins graves et ne nécessitaient donc pas de traitement. Par ailleurs, les patients ayant reçu un traitement tardif peuvent avoir fait l'objet d'un diagnostic tout

aussi tardif et donc avoir présenté un tableau plus grave de la maladie avant l'instauration du traitement. Il est regrettable qu'aucune des études retenues pour cette analyse n'inclue d'analyse multivariée permettant un ajustement des facteurs de confusion. Pour renforcer la validité des résultats de cette étude, nous avons réduit l'influence du biais de sélection au

Notre principale constatation est que l'instauration précoce d'un traitement antiviral (moins de 48 heures après l'apparition des symptômes) était associée à une diminution significative des taux d'admission en USI et de décès par rapport à une instauration tardive.

moyen d'un instrument standardisé d'évaluation de la qualité.

Les méta-analyses d'études observationnelles pourraient aussi s'avérer utiles pour apprécier la qualité d'ensemble des travaux publiés et déterminer les prochaines études à réaliser. Notre recherche n'a recensé aucun essai à répartition aléatoire, et il est peu probable qu'il y en ait, compte tenu de l'augmentation du volume de données montrant que les inhibiteurs de la neuraminidase sont utiles pour traiter les infections

par le virus de la grippe pH1N1. À ce jour, les études ont utilisé comme critères principaux d'évaluation l'amélioration des symptômes et l'excrétion du virus. Notre principal objectif était de déterminer si le traitement avait un effet sur les événements cliniques tels que l'hospitalisation, l'admission en USI et le décès. La réponse à cette question nécessitera probablement une étude cas-témoins adéquatement conçue ou une grande étude de cohorte multicentrique intégrant une analyse multivariée approfondie.

Une autre question importante porte sur le moment à partir duquel un traitement antiviral tardif n'est plus efficace, en particulier chez les patients hospitalisés et gravement malades. Nous avons utilisé un délai de 48 heures après l'apparition des symptômes pour refléter les recommandations actuelles, mais plusieurs études utilisent d'autres délais pour catégoriser leurs patients. À cet égard, les pratiques varient et une analyse plus approfondie envisageant plusieurs délais pourrait apporter un éclairage supplémentaire.

En conclusion, l'instauration précoce d'un traitement antiviral efficace a été associée à une réduction des taux de mortalité et d'admission en USI chez les patients infectés par le virus de la grippe pH1N1. Cependant, nous n'avons pas pu démontrer que le traitement antiviral avait un effet bénéfique global. La pandémie de virus H1N1 a donné lieu à d'innombrables publications, mais presque toutes les études sur les effets du traitement antiviral ont démontré une association plutôt qu'un lien de cause à effet. Cette méta-analyse permet de résumer les données de plus en plus nombreuses en faveur de l'emploi des antiviraux dans le traitement de la grippe pH1N1. Toutefois, on a encore besoin d'étude.

Remerciements

Nous tenons à remercier
M^{me} Elizabeth Uleryk, Directrice
de la bibliothèque et des archives de
l'Hospital for Sick Children, pour
son aide précieuse dans la recherche
documentaire.

References

1. Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza -- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2011 Jan 21;60(1):1-24.
2. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, *et al.* Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:410--7.
3. Lalezari J, Campion K, Keene O, *et al.* Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001;161:212--7.
4. Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: Pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44(Suppl B):23--9.
5. MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists). Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. *Lancet* 1998;352:1877--81.
6. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, *et al.* Early oseltamivir treatment of influenza in children 1--3 years of age: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010;51:887--94.
7. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009 Dec 8;339:b5106. doi: 10.1136/bmj.b5106.
8. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med.* 2003 Jul 28;163(14):1667-72.
9. Aoki FY, Allen UD, Stiver HD, Evans GA. The use of antiviral drugs for influenza: Guidance for practitioners, 2010-11. AMMI Canada.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000 Apr 19;283(15):2008-12.
11. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, *et al.* The Newcastle Ottawa Scale. Ottawa Hospital Research Institute. www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
12. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, *et al.* Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010 Apr 21;303(15):1517-25.
13. Nukiwa N, Kamigaki T, Oshitani H. Fatal cases of pandemic (H1N1) 2009 influenza despite their early antiviral treatment in Japan. *Clin Infect Dis.* 2010 Oct 15;51(8):993-4. doi: 10.1086/656443.
14. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, *et al.* Antivirals for treatment of influenza: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2012 Feb 27.

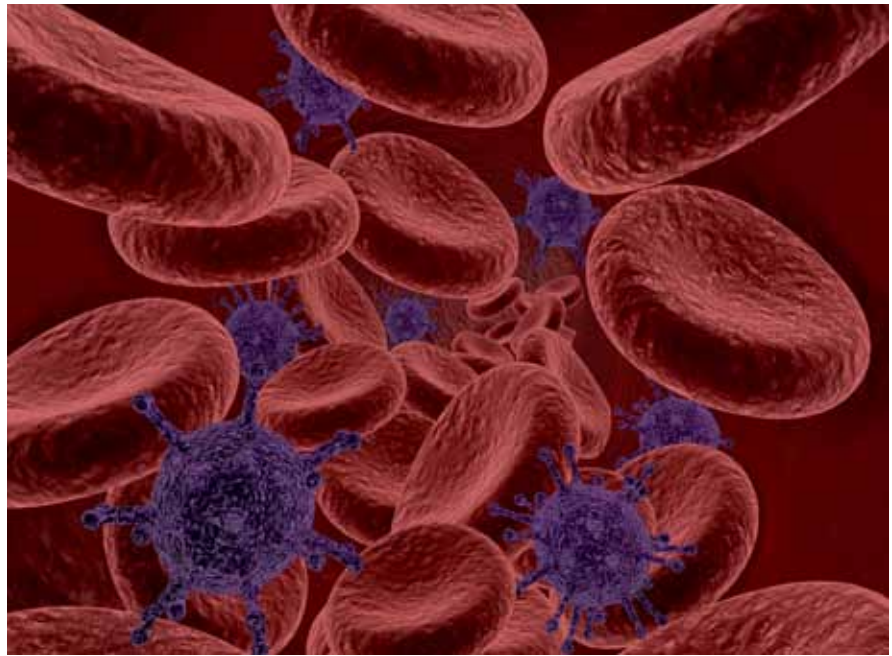


Tableau 1. Résumé des études utilisées dans la méta-analyse pour les taux de mortalité, d'hospitalisation et d'admission en USI.

Auteur (année)	Moment de l'instauration du traitement antiviral précisé	No. de patients	Traitement par antiviraux				Pas de traitement			
			No. de patients	Décès	Hospitalisations	Admissions en USI	No. de patients	Décès	Hospitalisations	Admissions en USI
Cheng 2010	Yes	16	16	0	16	0	0	0	0	0
Li 2010	Yes	146	118	0	118	0	27	0	27	0
Feiterna-Sperling 2010	Yes	15	5	0	0	0	10	0	1	10
Rubin 2010	No	4	0	0	0	0	4	0	0	0
Isais 2010	No	11	10	0	0	0	1	0	0	0
Liang 2009	Yes	10	10	0	10	0	0	0	0	0
Ridao-Cano 2010	No	13	13	0	7	0	0	0	0	0
Inusa 2010	No	21	21	0	19	1	0	0	0	0
Launes 2010	No	10	10	0	6	1	0	0	0	0
Jardim 2010	No	4	1	0	1	1	3	0	3	3
Yun 2010	No	18	18	0	1	1	0	0	0	0
Shinde 2009	No	11	4	0	2	2	6	0	2	0
Seville 2010	No	6	6	1	6	2	0	0	0	0
Couturier 2010	Yes	4	4	2	3	2	0	0	0	0
Low 2010	No	22	22	1	22	3	0	0	0	0
Lalayanni 2010	No	8	8	3	8	3	0	0	0	0
McLean 2010	Yes	365	335	14	14	3	30	0	0	0
Nishiyama 2010	Yes	21	21	0	21	4	0	0	0	0
Bertisch 2010	Yes	15	15	0	14	6	0	0	0	0
Bantar 2009	No	30	30	1	30	7	0	0	0	0
O'Riordan 2010	Yes	61	12	0	12	8	49	0	49	4
Langenegger	Yes	13	13	3	13	8	0	0	0	0
Hajjar 2010	Yes	8	8	5	8	8	0	0	0	0
CDC July2009	No	10	10	3	10	10	0	0	0	0
Lockman 2010	Yes	13	11	0	11	11	2	0	2	2
Gaüzère 2011	No	13	13	4	13	13	0	0	0	0
Kwan-Gett 2009	Yes	528	297	54	54	14	231	16	16	3
Vasoo 2010	Yes	32	22	22	22	15	10	10	10	1
Chudasama 2010	Yes	274	274	71	274	16	0	0	0	0
CDC Mar2009	Yes	17	17	17	17	17	0	0	0	0
Louie Jan2010	Yes	239	168	168	168	21	40	40	40	1
Cui 2010	Yes	68	68	10	68	30	0	0	0	0
Gooskens 2009	Yes	96	96	10	96	35	0	0	0	0
Kumar 2010	Yes	237	223	10	167	37	14	0	0	0
Zarychanski 2010	Yes	667	256	125	125	42	411	73	73	2
Jain 2009	No	272	200	17	200	56	68	2	68	9
Siston 2010	Yes	588	509	25	354	82	74	5	45	15
Farias 2010	Yes	147	135	52	135	135	12	5	12	12
Nukiwa 2010	Yes	254	200	158	158	158	54	40	54	54
Estenssoro 2010	No	337	328	150	328	328	8	5	8	8
Chan 2010	No	50	50	0	50	0	0	0	0	0
Ou 2009	No	150	140	0	0	0	10	0	0	0
Zhou 2010	Yes	72	72	0	72	0	0	0	0	0
Ling 2010	Yes	70	70	0	70	0	0	0	0	0
Schreuder 2010	No	3	3	0	0	0	0	0	0	0
Morgan 2010	No	74	57	0	0	0	17	0	0	0
Shen 2010	Yes	237	236	0	0	0	1	0	0	0
Jamieson 2009	Yes	34	17	1	0	0	17	0	0	0
Louie Nov2010	Yes	319	221	6	221	0	98	3	98	0
CDC Sept2009	Yes	36	19	19	0	0	17	17	0	0
Xi 2010	Yes	155	125	24	0	0	25	3	0	0
Lee2010	Yes	47	32	32	32	0	0	0	0	0
Davies 2009	No	505	409	54	409	0	96	15	96	0
D'Ortenzio 2010	Yes	171	92	0	0	0	79	0	0	0
Fuhrman 2010	Yes	459	449	0	0	0	0	0	0	0
Libster 2010	Yes	251	208	0	0	0	43	0	0	0
Chitnis 2010	Yes	250	215	215	215	0	35	35	35	0

Figure 1. Graphique en forêt des études comparant le traitement antiviral à l'absence de traitement chez les patients infectés par le virus de la grippe H1N1 pour le taux de mortalité.

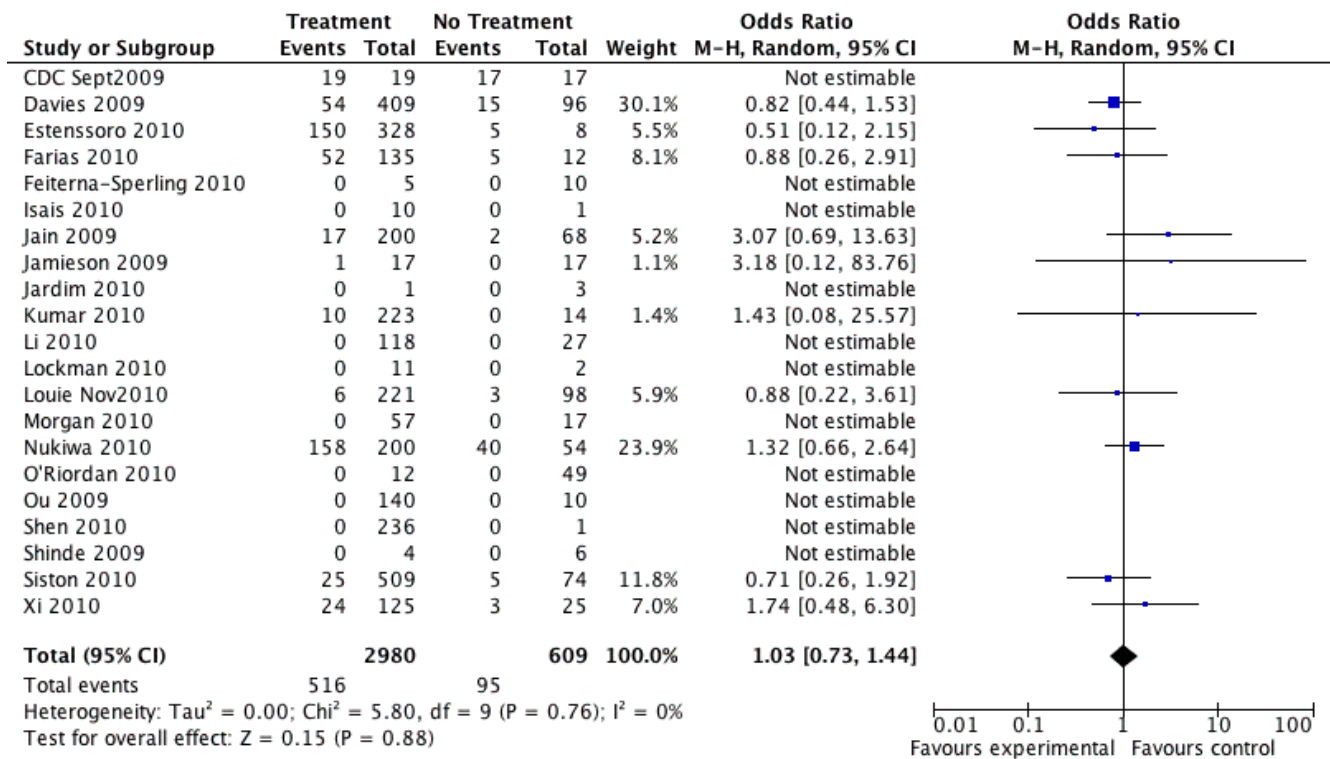
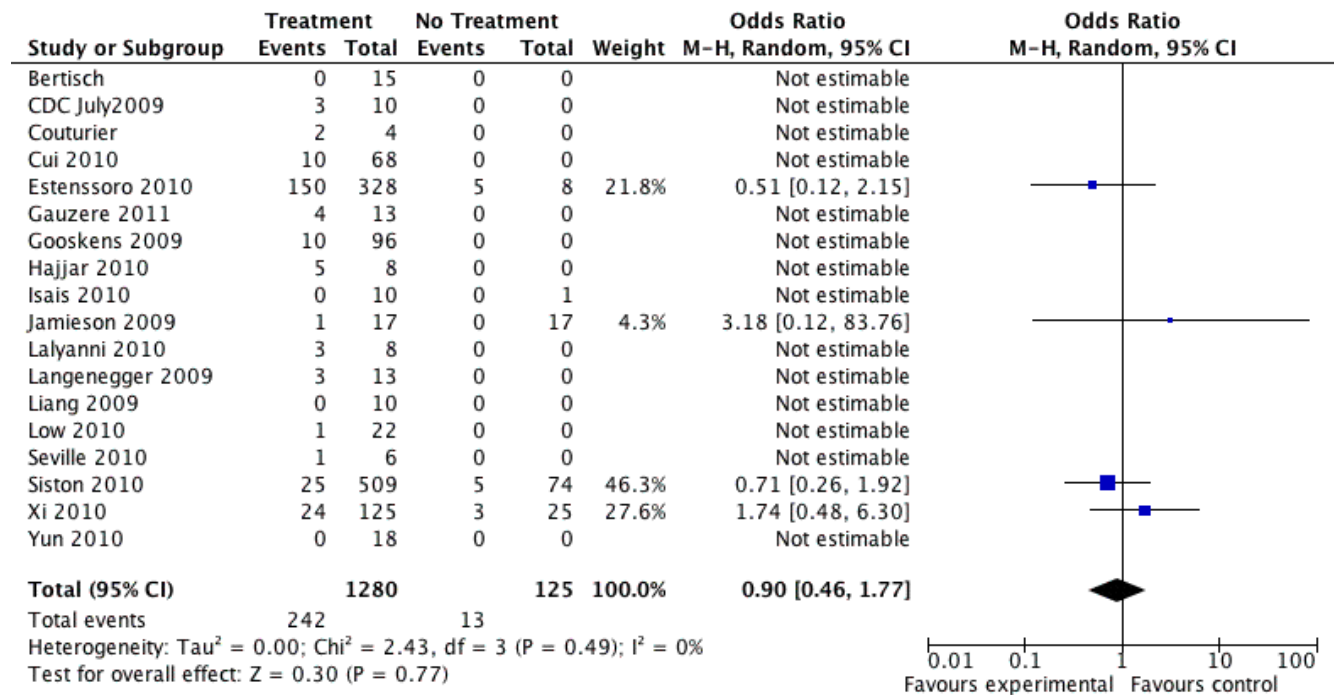


Figure 2. Analyse par sous-groupes des études comparant le traitement antiviral à l'absence de traitement chez les patients adultes (A) et pédiatriques (B) infectés par le virus de la grippe H1N1 pour le taux de mortalité.

A



B

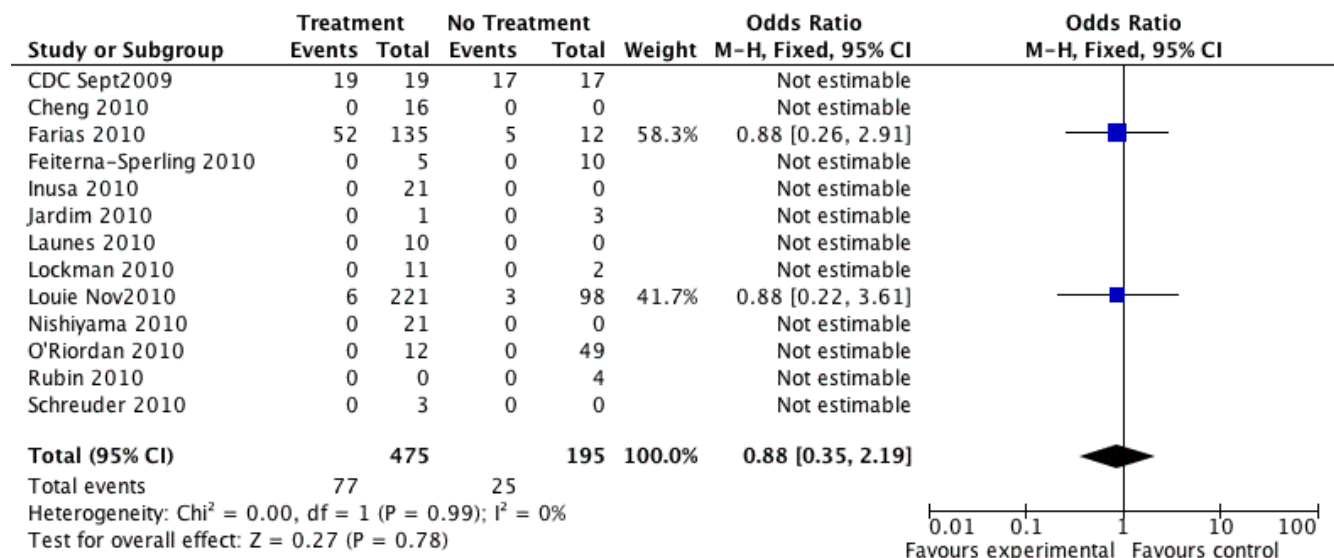
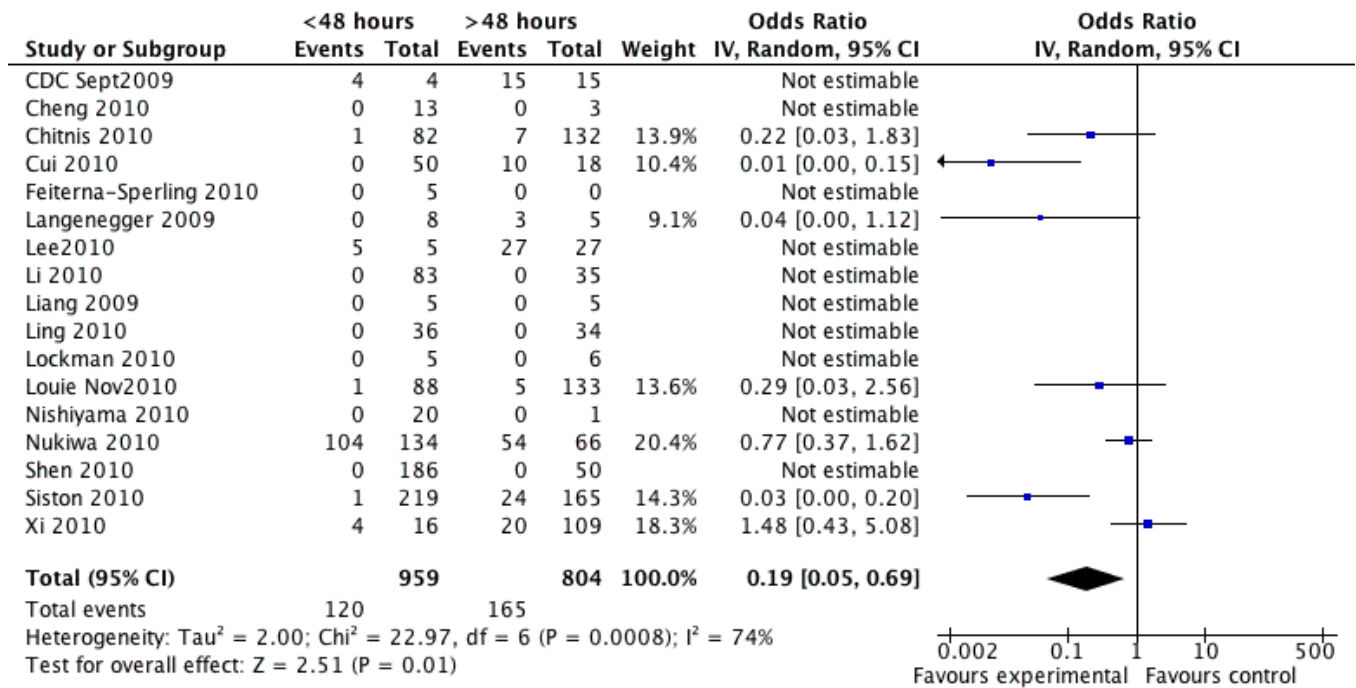


Figure 3. Diagrammes en forêt des études comparant les patients traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes aux patients traités ultérieurement. A : Études avec données sur la mortalité. B : Études avec données sur les admissions en USI.

A



B

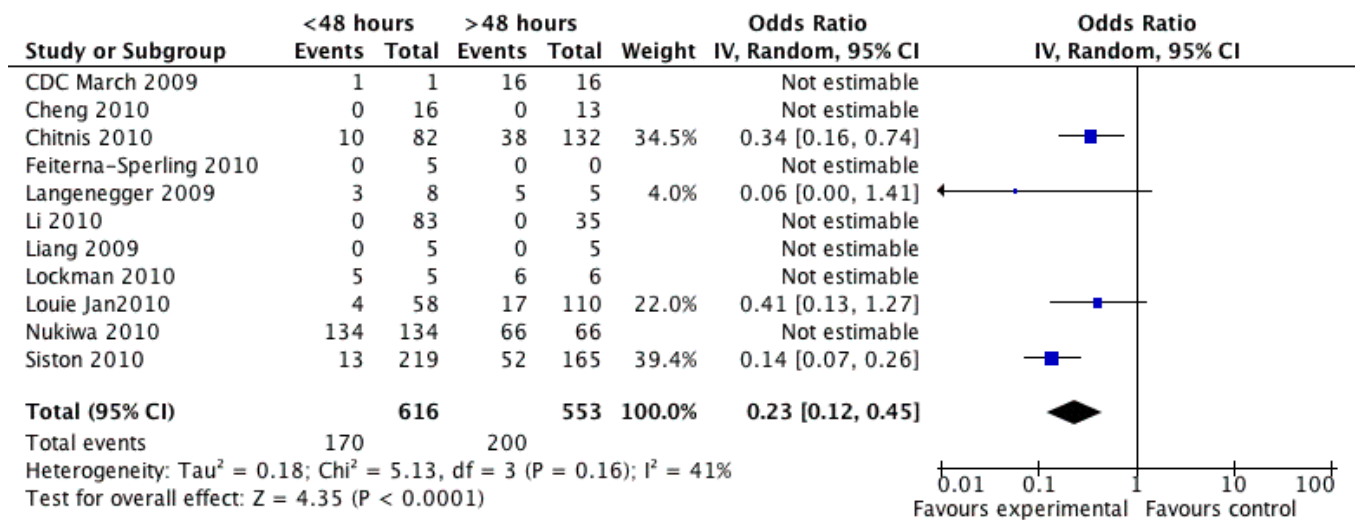
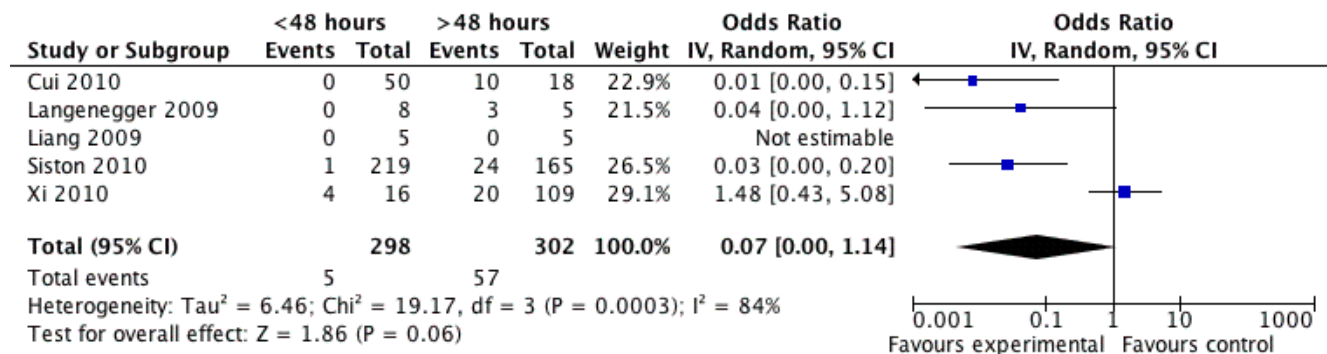


Figure 4. Diagrammes en forêt des études comparant les patients adultes traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes aux patients traités ultérieurement. A : Études avec données sur la mortalité. B : Études avec données sur les admissions en USI.

A



B

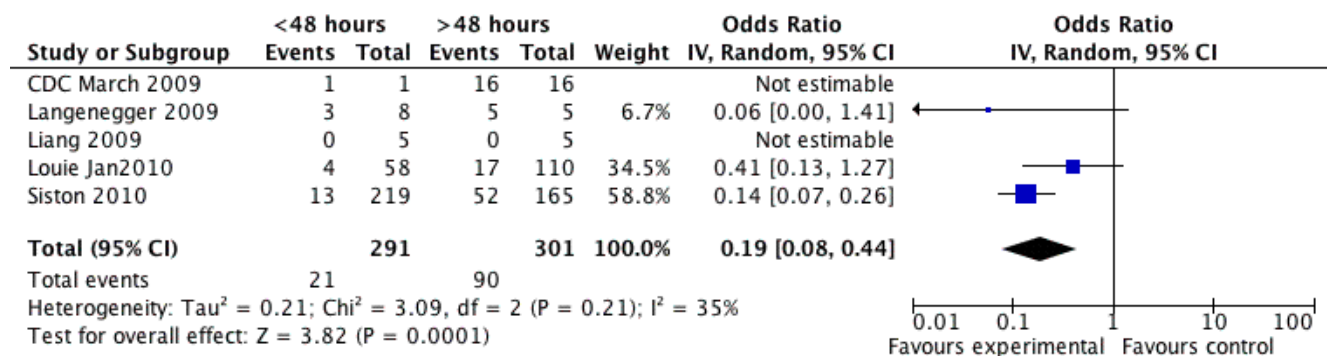
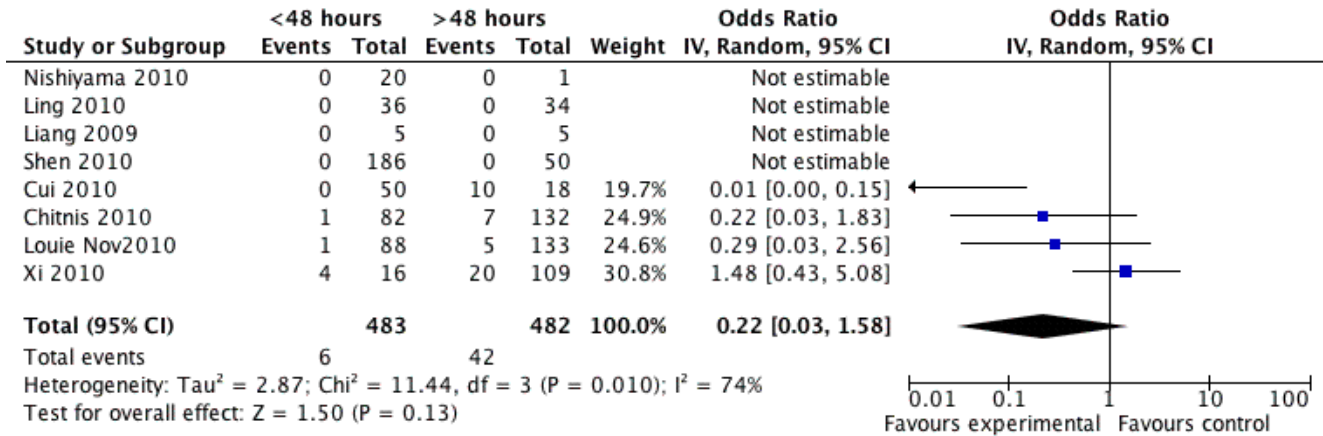
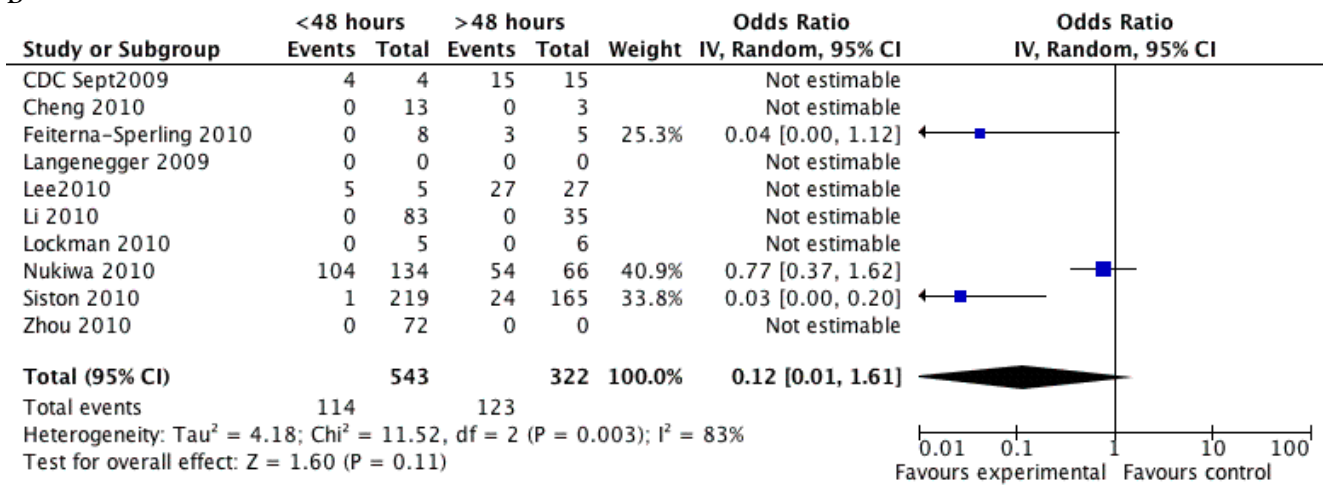


Figure 5. Diagrammes en forêt des études de haute qualité et de qualité faible ou modérée comparant les patients traités dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes aux patients traités ultérieurement. A : Études de haute qualité. B : Études de faible qualité.

A



B



Annexe A. Méthode de recherche utilisée

Medline/Ovid and Embase were searched using the following search strategy:

1. influenza a virus/ or influenza a virus, h1n1 subtype/
2. (h1n1 or (swine adj2 (flu or flus or influenza*))).mp.
3. 1 or 2
4. exp Antiviral Agents/ or (tamiflu or “gs-4071” or “gs 4071” or gs4071 or oseltamivir or zanamivir or relenza or “gg 167” or “gg-167” or gg167 or amantadin* or amantadinneuraxpharm or aman or amantahciazu or mantadix or cerebramed or tregor or midantan or pmsamantadine or “infecto-flu” or “infectoflu” or infectoflu or wiregyt or aminoadamantane or symmetrel or amantasulfateazu or adamantylamine or endantadine or symadine or genamantadine or amixx or adekin or viregyt or infex or RIMANTADINE or rimantadine or roflual or flumadine).mp.
5. 3 and 4
6. cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective studies/
7. case-control studies/ or retrospective studies/
8. prognosis/ or disease-free survival/ or treatment outcome/ or treatment failure/
9. prognosis/ or disease-free survival/ or medical futility/ or pregnancy outcome/ or treatment outcome/ or treatment failure/
10. disease progression/
11. morbidity/ or incidence/ or prevalence/ or mortality/ or “cause of death”/ or child mortality/ or fatal outcome/ or fetal mortality/ or hospital mortality/ or infant mortality/ or maternal mortality/ or perinatal mortality/ or survival rate/
12. survival analysis/ or disease-free survival/
13. natural history.mp.
14. or/6-13
15. 5 and 14
16. (“clinical trial, all” or clinical trial).pt. or clinical trials as topic/
17. clinical trial, phase i.pt. or clinical trials, phase i as topic/
18. clinical trial, phase ii.pt. or clinical trials, phase ii as topic/
19. clinical trial, phase iii.pt. or clinical trials, phase iii as topic/
20. clinical trial, phase iv.pt. or clinical trials, phase iv as topic/
21. controlled clinical trial.pt. or controlled clinical trials as topic/
22. meta-analysis.pt. or meta-analysis as topic/
23. multicenter study.pt. or multicenter studies as topic/
24. randomized controlled trial.pt. or randomized controlled trials as topic/
25. control groups/ or double-blind method/ or random allocation/ or single-blind method/
26. or/16-25
27. 5 and 26
28. 15 or 27
29. limit 5 to (case reports or guideline or letter or practice guideline or “review” or government publications)
30. 29 not 28
31. limit 30 to yr=”2009 -Current”
32. limit 28 to yr=”2009 -Current”

Revised with:

1. influenza a virus/ or influenza a virus, h1n1 subtype/
2. (h1n1 or (swine adj2 (flu or flus or influenza*))).mp.
3. 1 or 2
4. exp Antiviral Agents/ or (tamiflu or “gs-4071” or “gs 4071” or gs4071 or oseltamivir or zanamivir or relenza or “gg 167” or “gg-167” or gg167 or amantadin* or amantadinneuraxpharm or aman or amantahciazu or mantadix or cerebramed or tregor or midantan or pmsamantadine or “infecto-flu” or “infectoflu” or infectoflu or wiregyt or aminoadamantane or symmetrel or amantasulfateazu or adamantylamine or endantadine or symadine or genamantadine or amixx or adekin or viregyt or infex or RIMANTADINE or rimantadine or roflual or flumadine).mp. or disease outbreaks/ or disease transmission/ or hospitalization/
5. 3 and 4
6. limit 5 to yr=”2009 -Current”
7. prophyla*.mp.
8. 6 and 7
9. 6 not 8

Annexe B. Études incluses dans la méta-analyse.

Auteur (année)	Publication	Type d'étude	Adultes ou enfants	Patients externes, hospitalisés ou admis en USI	Patients immunodéprimés	Nombre de patients
Estenssoro 2010	American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 182(1): 41-48.	Cohort	Adult	ICU	No	337
Hajjar 2010	Annals of Oncology 21(12): 2333-2341.	Cohort	Adult	Inpatient	Yes	8
Louie Nov2010	Arch Pediatr Adolesc Med. 2010 Nov;164(11):1023-31.	Cohort	Peds	Inpatient	No	319
Ou 2009	Biosci Trends. 2009 Aug;3(4):127-30.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	150
Inusa 2010	Blood. 2010 Mar 18;115(11):2329-30.	Cohort	Peds	Outpatient	Yes	21
Xi 2010	BMC Infect Dis. 2010 Aug 27;10:256.	Cohort	Adult	Inpatient	No	155
Cui 2010	BMC Infect Dis. 2010 May 31;10:145.	Cohort	Adult	Inpatient	No	68
Launes 2010	Br J Haematol. 2010 Jun;149(6):874-8. Epub 2010 Mar 21.	Cohort	Peds	Inpatient	Yes	10
Cheng 2010	Br J Haematol. 2010 Oct;151(2):202-6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08351.x. Epub 2010 Aug 25.	Cohort	Peds	Inpatient	Yes	16
Li 2010	Chest. 2010 Apr;137(4):759-68. Epub 2010 Jan 8.	Case-Control	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	146
Zhou 2010	Chinese Medical Journal 123(19): 2651-2654.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	72
Ling 2010	Clin Infect Dis. 2010 Apr 1;50(7):963-9.	Cohort	Did not separate adults/peds	Inpatient	No	70
Lee2010	Clin Infect Dis. 2010 Jun 1;50(11):1498-504.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	47
Schreuder 2010	Clin Infect Dis. 2010 May 15;50(10):1427-8.	Cohort	Peds	Inpatient	No	3
Vasoo 2010	Clin Infect Dis. 2010 May 15;50(10):1428-9.	Cohort	Did not separate adults/peds	Inpatient	No	32
Nukiwa 2010	Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):993-4.	Case-Control	Did not separate adults/peds	ICU	No	254
Bantar 2009	Clinical Infectious Diseases 49(9): 1458-1460.	Cohort	Did not separate adults/peds	ICU	No	30
Feiterna-Sperling 2010	Clinical Infectious Diseases 51(11): e90-e94.	Cohort	Peds	Outpatient	Yes	15
D'Ortenzio 2010	Clinical Microbiology & Infection 16(4): 309-316.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	171
Zarychanski 2010	CMAJ. 2010 Feb 23;182(3):257-64. Epub 2010 Jan 21.	Case-Control	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	667
O'Riordan 2010	CMAJ. 2010 Jan 12;182(1):39-44. Epub 2009 Nov 19.	Cohort	Peds	Inpatient	No	61
Kwan-Gett 2009	Disaster Med Public Health Prep. 2009 Dec;3 Suppl 2:S109-16.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	528
Jardim 2010	Early Human Development 86: S75-S76.	Abstract	Peds	Inpatient	No	4
Morgan 2010	Emerg Infect Dis. 2010 Apr;16(4):631-7.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	74
Shen 2010	Emerg Infect Dis. 2010 Jun;16(6):1011-3.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	237
Gaüzère 2011	Emerging Infectious Diseases 17(1): 140-141.	Cohort	Adult	ICU	No	13
McLean 2010	Epidemiol Infect. 2010 Nov;138(11):1531-41. Epub 2010 Jul 1.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	365
Rubin 2010	Eur J Pediatr. 2010 Sep;169(9):1159-61. Epub 2010 Mar 7.	Cohort	Peds	Outpatient	No	4
Nishiyama 2010	Euro Surveill. 2010 Sep 9;15(36). pii: 19659.	Cohort	Peds	Inpatient	No	21
Fuhrman 2010	Euro Surveillance: Bulletin Européen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin 15(2): 14.	Cohort	Did not separate adults/peds	Inpatient	No	459
Chudasama 2010	Indian Journal of Critical Care Medicine 14(3): 113-120.	Cohort	Did not separate adults/peds	Inpatient	No	274
Couturier 2010	Influenza Other Respi Viruses. 2010 Jul;4(4):199-204.	Cohort	Adult	Outpatient	Yes	4

Annexe B. Études incluses dans la méta-analyse. Cont'd

Auteur (année)	Publication	Type d'étude	Adultes ou enfants	Patients externes, hospitalisés ou admis en USI	Patients immunodéprimés	Nombre de patients
Farias 2010	Intensive Care Med. 2010 Jun;36(6):1015-22. Epub 2010 Mar 18.	Cohort	Peds	ICU	No	147
Matos 2010	Intensive Care Medicine 36: S319.	Conference Abstract	Adult	ICU	No	429
Gooskens 2009	JAMA - Journal of the American Medical Association 301(10): 1042-1046.	Cohort	Adult	Inpatient	No	96
Davies 2009	JAMA - Journal of the American Medical Association 302(17): 1888-1895.	Cohort	Did not separate adults/peds	ICU	No	505
Siston 2010	JAMA - Journal of the American Medical Association 303(15): 1517-1525.	Cohort	Adult	Outpatient	No (pregnant)	588
Lalayanni 2010	Journal of Infection 61(3): 270-272.	Cohort	Adult	Inpatient	Yes	8
Isais 2010	Journal of Infection 61(5): 437-440.	Case-Control	Adult	Outpatient	Yes	11
Yun 2010	Korean J Radiol. 2010 Jul-Aug;11(4):417-24. Epub 2010 Jun 21.	Cohort	Adult	Outpatient	No	18
Kumar 2010	Lancet Infect Dis. 2010 Aug;10(8):521-6. Epub 2010 Jul 9.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	Yes	237
Jamieson 2009	Lancet. 2009 Aug 8;374(9688):451-8. Epub 2009 Jul 28.	Cohort	Adult	Outpatient	No (pregnant)	34
CDC July 2009	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Jul 17;58(27):749-52.	Cohort	Adult	ICU	No	10
CDC Sept 2009	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Sep 4;58(34):941-7.	Cohort	Peds	Outpatient	No	36
CDC Mar 2009	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Mar 26;59(11):321-6.	Cohort	Adult	ICU	No (pregnant)	17
Shinde 2009	N Engl J Med. 2009 Jun 18;360(25):2616-25. Epub 2009 May 7.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	No	11
Jain 2009	N Engl J Med. 2009 Nov 12;361(20):1935-44. Epub 2009 Oct 8.	Cohort	Did not separate adults/peds	Inpatient	No	272
Louie Jan 2010	N Engl J Med. 2010 Jan 7;362(1):27-35. Epub 2009 Dec 23.	Cohort	Adult	Inpatient	No	239
Libster 2010	New England Journal of Medicine 362(1): 45-55.	Cohort	Peds	Inpatient	No	251
Lockman 2010	Pediatr Crit Care Med. 2010 Mar;11(2):173-8.	Cohort	Peds	ICU	No	13
Liang 2009	Singapore Med J. 2009 Jun;50(6):581-3.	Cohort	Adult	Outpatient	No	10
Bertisch 2010	Swiss Med Wkly. 2010 Jul 15;140:w13069. doi: 10.4414/smww.2010.13069.	Cohort	Adult	Inpatient	No	15
Ridao-Cano 2010	Transplantation. 2010 Jul 27;90(2):224-5.	Cohort	Did not separate adults/peds	Outpatient	Yes	13
Low 2010	Transplantation. 2010 Nov 15;90(9):1016-21.	Cohort	Adult	Inpatient	Yes	22
Seville 2010	Transplantation. 2010 Sep 15;90(5):571-4.	Cohort	Adult	Inpatient	Yes	6
Chitnis 2010	WMJ. 2010 Aug;109(4):201-8.	Cohort	Did not separate adults/peds	Inpatient	No	250

NCCID #150 ISBN # 978-1-927988-02-2



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

515 PORTAGE AVENUE, WINNIPEG, MB R3B 2E9
204.943.0051

NCCID@ICID.COM
WWW.NCCID.CA