

Bureau de dépôt :
8400 Oostende Mail
P209156

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 38 – Numéro 2 – Février 2011

REUNION DE CONSENSUS

6 mai 2010

L'usage efficient des interventions médicales dans l'abord de l'influenza dans le secteur ambulatoire

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

Promoteur

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. VERPOOTEN

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, C. LUCET, G. NIESTEN, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC

Comité d'organisation

Président : P. CHEVALIER

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : P. GOUBAU, D. VOGELAERS

Représentants Groupe bibliographique : P. VAN DAMME, E. VERMEIRE

Représentant Jury : I. LEUNCKENS

Membres CEM : F. SUMKAY, G. VERPOOTEN, J. VOISEY

INAMI : A. DE SWAEF

Groupe bibliographique

Vakgroep eerstelijnsgezondheidszorg, interdisciplinaire zorg en geriatrie van de Universiteit Antwerpen

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**L'USAGE EFFICIENT
DES INTERVENTIONS MÉDICALES
DANS L'ABORD DE L'INFLUENZA
DANS LE SECTEUR AMBULATOIRE**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, le 6 mai 2010

I. PRÉFACE

Le jeudi 6 mai 2010, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur "L'usage efficient des interventions médicales dans l'abord de l'influenza dans le secteur ambulatoire".

Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la 23^{ème}.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail consensus@inami.fgov.be). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "infos scientifiques" - "Réunions de consensus").

II. COMPOSITION DU JURY

Représentants des médecins

Daniel Burdet (médecin généraliste)
Michel Coffernils (spécialiste) Vice-Président
Frank De Ridder (médecin généraliste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Paul Van Belle (médecin généraliste)
Claire Wachters (spécialiste)

Représentants des organismes assureurs

Els De Baerdemaeker
Christiaan Van haecht

Représentants des pharmaciens

Chantal Leirs
Joris Maesschalck

Représentant des paramédicaux

Theo Claes

Représentant du public

François Demesmaeker

Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)
André De Swaef (INAMI)

III. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
INA	Inhibiteurs de la Neuraminidase
kg	Kilogramme
mg	Milligramme
mL	Millilitre
MRS	Maisons de Repos et de Soins
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
RCT	Randomized Controlled Trials
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VRS	Virus respiratoire syncytial

IV. - GRADE : NIVEAUX DE PREUVE ATTRIBUÉS AUX CONCLUSIONS - NIVEAUX DE RECOMMANDATION

NIVEAUX DE PREUVE

A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

C. Niveau de preuve faible

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

NIVEAUX DE RECOMMANDATION

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

V. APERÇU DES SPÉCIALITÉS DANS LES DOMAINES DE LA PRÉVENTION ET DU TRAITEMENT DE L'INFLUENZA (2 CLASSES)

LES INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE (INA) : OSELTAMIVIR (TAMIFLU) ET ZANAMIVIR (RELENZA)

La neuraminidase est une enzyme présente à la surface des virus A et B de la grippe qui exprime des glycoconjugués : les résidus acides N-acétylneuraminiques. Leur hydrolyse est une étape nécessaire à la diffusion de l'infection virale par libération des particules virales à partir de la surface des cellules infectées en direction de nouvelles cellules cibles.

Le zanamivir s'administre par voie bronchique et par voie nasale. L'oseltamivir s'administre par voie buccale et est une prodrogue transformée dans l'organisme en produit actif.

LES INHIBITEURS M2 DU CANAL IONIQUE : AMANTADINE (AMANTAN) ET RIMANTADINE (FLUMADINE)

L'Amantan est retiré du marché belge depuis le 02/03/2010.

La Flumadine n'a jamais été disponible en Belgique.

Afin d'avoir, en permanence, un aperçu de la mise à jour des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmaceutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

VI. INTRODUCTION

POURQUOI ORGANISER EN MAI 2010 UNE RÉUNION DE CONSENSUS PORTANT SUR “L’USAGE EFFICIENT DES INTERVENTIONS MÉDICALES DANS L’ABORD DE L’INFLUENZA DANS LE SECTEUR AMBULATOIRE” ?

Outre la grippe saisonnière classique, on a assisté à l’émergence d’autres infections grippales associées à un risque de pandémies (2009 - début 2010). Se pose dès lors la question de savoir si les mesures de santé publique, les programmes de vaccination et le recours à des médicaments spécifiques, les inhibiteurs de la neuraminidase, sont ou pas équivalents pour traiter ces différentes infections à influenza de façon préventive et/ou curative. Par ailleurs, des interrogations se sont élevées à propos des décisions politiques.

QU’EST-CE QUE L’INFLUENZA ?

L’influenza est une pathologie aiguë qui est provoquée par des virus à ARN de la famille des Orthomyxoviridae. Chez l’homme, l’infection est le plus souvent spontanément résolutive et prend fréquemment des formes épidémiques. L’histoire a connu des pandémies répétées avec de nouveaux types de virus A de l’influenza. Les récentes épidémies de grippe aviaire et le nombre élevé de voyageurs de part le monde, ont affûté la vigilance pour la survenue d’une nouvelle pandémie (www.influenza.be, www.rivm.nl/infectieziekten/nieuwe_influenza_A).

L’influenza se rencontre chez toutes les espèces animales. Les oiseaux aquatiques sont toutefois considérés comme le réservoir naturel de la maladie, car ils sont infectés par tous les types HA et NA.

On parle d’épidémie lorsqu’au moins 15 habitants sur 10.000 présentent une ‘maladie d’allure grippale’.

Un syndrome grippal est, comme l’influenza, une infection aiguë accompagnée de symptômes généraux (fièvre, malaise, maux de tête et/ou douleurs musculaires) et respiratoires (toux, mal de gorge, essoufflement et/ou rhume de cerveau) qui sont provoqués, par exemple, par l’adénovirus, le virus de l’influenza, le virus de la para-influenza, le virus respiratoire syncytial (VRS) ou le rhinovirus.

La transmission de l’influenza et d’autres infections virales se produit via les sécrétions respiratoires. Le virus pénètre dans l’organisme par le nasopharynx. L’infection ne progressera pas si la personne possède déjà des anticorps pour neutraliser cette souche précise d’influenza.

Après une période d'incubation de 1 à 7 jour(s), les symptômes typiques apparaissent : fièvre élevée (au minimum 38° de température rectale), douleurs musculaires, douleur dans la poitrine et malaise général. En outre, on observe également souvent un mal de gorge, une toux sèche et un essoufflement. Les symptômes peuvent durer une semaine. Le décès survient le plus souvent chez les jeunes enfants et les personnes âgées, même si durant la pandémie de 1918, ce sont surtout les sujets âgés de 15 à 44 ans qui ont été les plus durement touchés.

La principale complication de l'influenza est la pneumonie (virale ou bactérienne secondaire). Les complications non pulmonaires sont : la myosite, la myocardite et la péricardite, le choc septique, le syndrome de Reye et les complications du système nerveux central (syndrome de Guillain-Barré et encéphalite). L'influenza A est responsable chaque année d'une mortalité qui varie entre 8 et 44 décès supplémentaires pour 100.000 habitants. Si l'on accorde énormément d'attention à l'impact des pandémies, il faut savoir que de nombreuses personnes décèdent des suites de la grippe saisonnière qui revient chaque année.

Diagnostic

Dans la pratique ambulatoire, il n'est pas possible de poser le diagnostic sur des bases cliniques. Le diagnostic est essentiellement réalisé grâce à un polymérase chain reaction (PCR) en temps réel. En milieu extrahospitalier, on préconise le plus souvent de procéder à cette détermination dans des indications cliniques particulières, notamment chez la femme enceinte durant le 3e trimestre ou en cas d'évolution grave.

Contagiosité

C'est au début de la maladie que la contagiosité est la plus élevée. Le taux de reproduction de base, à savoir le nombre escompté d'infections secondaires provoquées par un sujet contaminé dans l'ensemble de la population sensible/réceptive, est légèrement inférieur à 2 pour la nouvelle grippe H1N1, un résultat comparable aux estimations pour la grippe espagnole et qui semble également valable pour la grippe saisonnière.

Virologie

Les virus de l'influenza humaine sont subdivisés en 3 types A, B et C, en fonction des propriétés antigéniques de la capsule. Les virus de l'influenza A sont subdivisés en sous-types de protéines : l'hémagglutinine (H ou HA) et la neuraminidase (N ou NA). Une caractéristique typique du virus de l'influenza de type A est sa capacité à se multiplier à la vitesse de l'éclair et à muter fréquemment. Ce phénomène est appelé «antigenic drift» (dérive ou glissement antigénique). Il constitue la base des épidémies de grippe saisonnière. Un second mécanisme qui explique la survenue de nouveaux virus chez l'homme est la transmission directe des virus grippaux aviaires ou porcins de ces espèces animales à l'homme. C'est ce qu'on appelle l'«antigenic shift» (changement ou saut antigénique).

QUELLES SONT LES RETOMBÉES DE LA PRÉVENTION MÉDICAMENTEUSE ET DU TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE LA GRIPPE SUR LE BUDGET DE L'ASSURANCE MALADIE (ET DES BÉNÉFICIAIRES) ?

Le vaccin antigrippal

Le vaccin antigrippal est remboursé selon certaines conditions (Chapitre IV) dans la catégorie Cs, ce qui signifie que 40% du coût est payé par l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités et les 60% résiduels sont payés par les bénéficiaires.

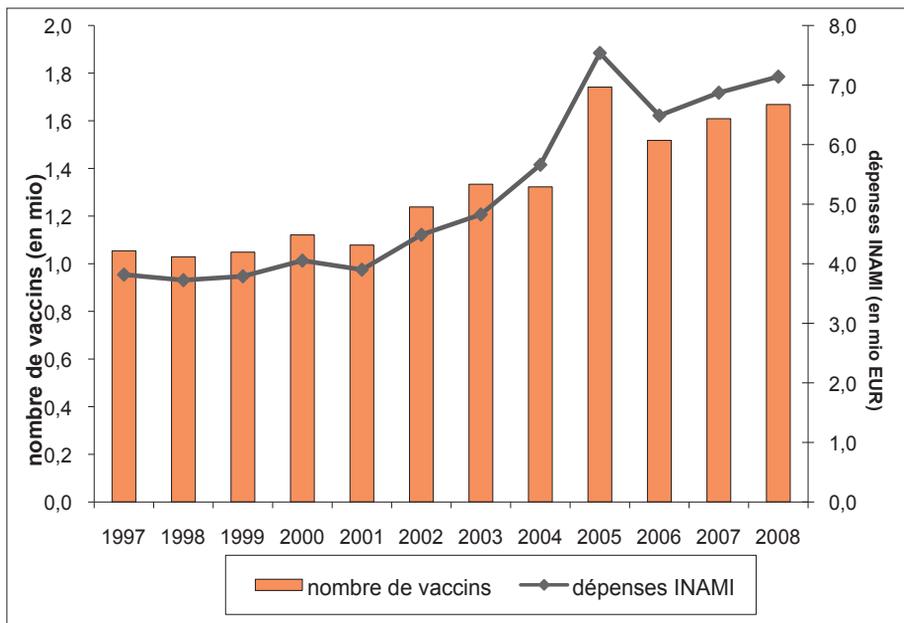
Les conditions de remboursement d'une participation aux frais d'un vaccin antigrippal sont les suivantes :

- a) pour les bénéficiaires de 50 ans ou plus ;
- b) pour les bénéficiaires souffrant d'une des pathologies chroniques suivantes : maladie cardiaque, affection pulmonaire ou rénale, diabète, hémoglobinopathie ou immunosuppression ;
- c) pour les éleveurs professionnels de volaille et/ou de porcins ainsi que les membres de leur famille vivant sous le même toit et qui, pour des raisons professionnelles sont en contact quotidien avec des volailles et des porcins vivants ;
- d) pour les bénéficiaires qui font partie du personnel soignant se trouvant en contact direct avec des personnes présentant un risque accru de complications ;
- e) pour les bénéficiaires enceintes après le premier trimestre de la grossesse ;
- f) pour les bénéficiaires admis en institution ;
- g) pour les bénéficiaires âgés de 6 mois à 18 ans devant suivre un traitement au long cours avec de l'acide acétylsalicylique.

Le remboursement peut être octroyé sans que le médecin-conseil doive donner son accord, à condition que le médecin traitant ait mentionné sur la prescription «application du tiers payant».

Dans ces conditions, le pharmacien est habilité à appliquer le régime du tiers payant.

Figure 1: Evolution des dépenses et de la consommation au cours de la période 1997 - 2008 pour les médicaments (vaccins) autorisés dans la prise en charge de l'influenza (données Pharmanet)



Nous avons retrouvé dans Pharmanet quelque 1.646.945 personnes qui se sont fait vacciner contre l'influenza en 2008.

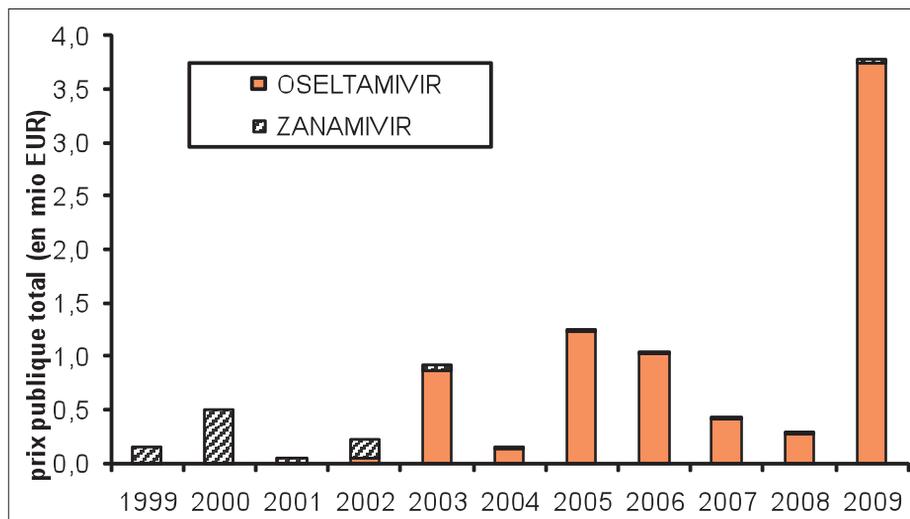
Cependant, on observe de fortes variations du degré de vaccination selon l'âge de l'habitant.

En 2008, le degré de vaccination générale était de 15%.

A cet égard, le jury souhaite faire remarquer que ces chiffres n'englobent que les vaccins remboursés et ne tiennent dès lors pas compte, d'une part, des vaccins qui sont délivrés et administrés sans remboursement, ni, d'autre part, des vaccins remboursés qui ne sont pas administrés.

Médicaments antiviraux

Figure 2: Evolution du prix de vente total déboursé par les dépenses publiques pour les médicaments antiviraux dans la prise en charge de l'influenza entre 1999 et 2009 (Données de l'IMS)



QUELLE EST LA COMPOSITION DES VACCINS EXISTANTS ?

Les vaccins contre la grippe saisonnière sont trivalents. Le vaccin 2009-2010 contenait les (ou des fragments des) virus suivants : A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), B/Brisbane/60/2008.

Le vaccin antigrippal pandémique est monovalent. En 2009-2010, il contenait le virus A/California/7/2009 (H1N1) (ou des fragments de ce virus).

Pour l'hiver 2010-2011, le vaccin contre la grippe saisonnière contiendra, à côté du 'virus pandémique' récent A/California/7/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2) et B/Brisbane/60/2008.

LES STRATÉGIES NON MÉDICAMENTEUSES SONT-ELLES EFFICACES ?

Le recours en routine et dans la durée à des mesures d'hygiène comme le lavage des mains, le port d'un masque, de gants, d'un tablier n'arrête pas la propagation du virus. Par contre, on observe une diminution de la transmission. Le jury est d'avis qu'il convient dès lors de continuer à encourager ces mesures, surtout dans les hôpitaux, les maisons de repos pour personnes âgées et au sein des collectivités. (forte recommandation)

VII. CONCLUSIONS

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 6 mai 2010, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

1. MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX

1.1. Introduction

Sont considérés par les guides de pratique retenus dans la bibliographie comme pathologies et personnes à risque élevé de complications de la grippe (Nice Guidance 158 2008, Nice Guidance 168 2009, Clinical Practice Guideline 2009) :

- enfants < 5 ans
- affections respiratoires chroniques
- pathologies cardiaques chroniques hémodynamiquement significatives
- immunodéprimés et patients VIH+
- patients traités de manière prolongée par acide acétylsalicylique
- insuffisance rénale chronique
- affections métaboliques chroniques
- maladies neuromusculaires, épilepsie
- personnes > 65ans
- non cités unanimement :
 - résidents des maisons de repos et de soins (MRS) ou autres centres de soins chroniques
 - patients non vaccinés
 - hémoglobinopathies
 - néoplasies
 - dysfonction cognitive (risque de fausses déglutitions).

1.2. Quelle est l'efficacité des médicaments antiviraux en prévention d'une infection à influenza ?

• chez l'adulte • chez l'enfant • chez l'adolescent

En situation épidémique, les inhibiteurs de la neuraminidase peuvent être utilisés mais ne sont pas recommandés dans le cadre de la prévention post-exposition chez l'enfant et l'adulte sains. La prophylaxie sera instaurée endéans les 48 heures pour l'oseltamivir et les 36 heures pour le zanamivir après le contact et poursuivie durant 7 jours pour l'oseltamivir et 7 jours pour le zanamivir. (GRADE A, recommandation forte)

Vu le taux élevé de résistance aux inhibiteurs M2, ceux-ci ne peuvent s'envisager qu'en cas de résistance à l'oseltamivir. (GRADE C, recommandation faible) Ce traitement n'est actuellement plus disponible en Belgique.

Chez les patients à risque, nous ne disposons pas de preuves convaincantes pour conseiller une prophylaxie secondaire. Néanmoins, plusieurs guides de pratique la préconisent. (GRADE C, recommandation faible)

Dans des circonstances pandémiques, les inhibiteurs de la neuraminidase à visée prophylactique primaire ou secondaire sont déconseillés. (GRADE C, recommandation forte)

Les données concernant l'adolescent font défaut.

En ce qui concerne la dose, les recommandations sont (Clinical Practice Guideline 2009) :

Oseltamivir	prophylaxie	durée
> 13 ans	1 x 75 mg	7-14 jours
1-13 ans		
< 15 kg	1 x 30 mg	7-14 jours
15-23 kg	1 x 45 mg	7-14 jours
24-40 kg	1 x 60 mg	7-14 jours
> 40 kg	1 x 75 mg	7-14 jours
Zanamivir		
≥ 5 ans	1 x 2 inhalations de 5 mg par jour	7-14 jours

Remarque du jury: les guides de pratique belges préconisent 10 jours de traitement en prophylaxie secondaire.

1.3. Quelle est l'efficacité des médicaments antiviraux en traitement d'une infection à influenza (à l'exclusion des complications) ?

• chez l'adulte • chez l'enfant • chez l'adolescent

L'amantadine n'est pas recommandée dans le traitement de l'influenza. (GRADE A, recommandation forte)

Les inhibiteurs de la neuraminidase peuvent atténuer les symptômes et réduire la durée de la maladie. Les deux agents sont aussi efficaces l'un que l'autre dans le traitement de l'influenza A chez l'adulte et l'enfant en bonne santé. Ils réduisent la durée des symptômes d'un jour en moyenne. (GRADE A, recommandation faible)

Il n'existe pas de preuves scientifiques concernant le bénéfice du traitement chez les sujets à risque de complications (voir Introduction). Néanmoins, plusieurs guides de

pratique préconisent l'instauration d'un traitement à base d'INAs en cas d'influenza virologiquement confirmée. (GRADE C, recommandation faible)

Chez les personnes en bonne santé souffrant d'influenza diagnostiquée sur base du tableau clinique, il n'y a pas d'intérêt à instaurer un traitement antiviral. (GRADE B, recommandation forte)

Chez la femme enceinte (ou qui allaite), le zanamivir est le premier choix. (GRADE B, recommandation faible)

Chez l'enfant de moins de 12 ans, les inhibiteurs de la neuraminidase raccourcissent la durée des symptômes d'infection s'ils sont initiés rapidement. Les deux molécules s'avèrent utiles en termes de réduction des symptômes. (GRADE A, recommandation faible)

Il existe peu de données concernant les adolescents.

En cas de pandémie imminente, on peut débiter un traitement par INAs après confirmation virologique. Pendant une pandémie avérée, chez les patients à risque élevé de complications présentant des signes cliniques d'influenza, il n'est pas nécessaire d'obtenir une confirmation virologique avant d'instaurer un traitement. (GRADE C, recommandation faible)

Il n'y a pas de données probantes concernant le taux de mortalité et d'hospitalisations ainsi que l'impact sur la prévention des complications.

Lors d'un traitement, les doses suivantes sont recommandées:

Oseltamivir	traitement	durée
> 13 ans	2 x 75 mg	5 jours
1-13 ans		
< 15 kg	2 x 30 mg	5 jours
15-23 kg	2 x 45 mg	5 jours
24-40 kg	2 x 60 mg	5 jours
> 40 kg	2 x 75 mg	5 jours
Insuffisance rénale (clearance <30-10 mL/min)	1 x 75 mg	
Zanamivir		
≥ 7 ans	2 x 2 inhalations de 5 mg par jour	5 jours

1.4. Quelle est la sécurité des médicaments antiviraux en prévention et en traitement d'une infection à influenza ?

• chez l'adulte • chez l'enfant • chez l'adolescent

L'amantadine peut provoquer des troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements) et plus rarement des effets au niveau du système nerveux central (vertiges, insomnies, hallucinations, agitation). (GRADE A)

Les effets indésirables les plus fréquents de l'oseltamivir sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), qui sont le plus souvent de nature passagère et ne constituent pas une raison stricte d'arrêt du traitement. (GRADE C, faible recommandation)

La prise d'oseltamivir peut également être suivie d'effets neuropsychiatriques sévères tels qu'un comportement anormal, des convulsions, du délire et des hallucinations. (GRADE C)

Insuffisance rénale exige une adaptation de la dose d'oseltamivir. Il est préférable de ne pas l'utiliser chez les patients en dialyse. (GRADE C, forte recommandation)

Le zanamivir est bien toléré. Il doit être administré par inhalation, ce qui peut entraîner des bronchospasmes. Une BPCO ou un asthme ne constituent toutefois pas des contre-indications absolues à l'utilisation du zanamivir. (GRADE C, faible recommandation)

Une hypersensibilité tant à l'oseltamivir qu'au zanamivir peut survenir et constitue une contre-indication absolue. (GRADE C, forte recommandation)

Tant l'utilisation prophylactique que thérapeutique de tous ces médicaments, dans tous les groupes d'âge, doit toujours aller de pair avec une politique de pharmacovigilance qui sera particulièrement attentive aux effets neuropsychiatriques. (GRADE C, forte recommandation)

2. AUTRES MÉDICAMENTS QUE LES MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX + PRODUITS PHYTHÉRAPEUTIQUES

2.1. Existe-t-il d'autres médicaments que les médicaments antiviraux, et existe-t-il des produits phytothérapeutiques en prévention d'une infection à influenza dont l'efficacité et la sécurité sont prouvées ?

• chez l'adulte • chez l'enfant • chez l'adolescent

Les antibiotiques n'ont aucune place dans la prévention de l'infection à influenza. (GRADE A, forte recommandation)

La vitamine C et les polyvitamines n'ont aucune place dans la prévention de l'infection à influenza. (GRADE A, forte recommandation)

Il n'y a pas d'études convaincantes permettant de tirer des conclusions à propos de l'efficacité réelle des médicaments phytothérapeutiques dans la prévention de l'infection à influenza. Il y a peut-être un effet sur le 'common cold' (rhume de cerveau). (GRADE C, faible recommandation)

2.2. Existe-t-il d'autres médicaments que les médicaments antiviraux, et existe-t-il des produits phytothérapeutiques en traitement d'une infection à influenza dont l'efficacité et la sécurité sont prouvées (à l'exclusion des complications) ?

• chez l'adulte • chez l'enfant • chez l'adolescent

Les antibiotiques n'ont aucune place dans le traitement de l'infection à influenza sans complications. (GRADE A, forte recommandation)

La vitamine C n'a pas sa place dans le traitement de l'infection à influenza. (GRADE A, forte recommandation)

Il n'y a pas d'études convaincantes/probantes permettant de tirer des conclusions à propos de l'efficacité réelle des phytothérapeutiques dans le traitement de l'infection à influenza. Il peut y avoir un effet sur le 'common cold'. (GRADE C, faible recommandation)

3. VACCINS

3.1. Quelle est l'efficacité des différents vaccins anti-influenza ?

3.1.1. Les vaccins antigrippaux chez l'adulte en bonne santé (jusqu'à l'âge de 65 ans)

Les vaccins contre l'influenza (injectables et à administration intranasale) sont efficaces pour réduire le nombre de cas d'influenza chez l'adulte en bonne santé, surtout en cas de bonne correspondance entre le vaccin et les souches virales circulantes et lorsque l'incidence de l'influenza est élevée. (GRADE A, forte recommandation)

La vaccination chez l'adulte en bonne santé est moins efficace pour prévenir les pathologies d'allure grippale et a un effet très limité sur les jours de travail perdus. (GRADE A, forte recommandation)

La vaccination anti-influenza s'est révélée plus efficace pour réduire le nombre de visites chez les médecins. (GRADE A, recommandation forte)

Les preuves sont insuffisantes pour pouvoir juger de l'efficacité réelle de la vaccination sur les complications chez l'adulte en bonne santé. (GRADE A)

Il n'y a pas de preuves d'une efficacité réelle contre la pneumonie, l'hospitalisation pour cause de pneumonie et le décès des suites d'une pneumonie. Nous recommandons des RCT complémentaires de qualité élevée. (GRADE B)

3.1.2. Chez l'enfant en bonne santé

Chez l'enfant en bonne santé de plus de 6 ans, les vaccins contre l'influenza sont efficaces et actifs. (GRADE B)

En revanche, entre 2 et 6 ans, il n'existe des preuves que pour les vaccins vivants atténués à administration intranasale. (GRADE B) L'enfant de moins de 6 ans semble mieux protégé avec un vaccin vivant atténué qu'avec une variante inactivée. Les deux méta-analyses montrent une efficacité théorique significative pour ce type de vaccin. (Jefferson 2008; GRADE B et Rhorer 2009; GRADE B) Associée à une meilleure acceptation de la préparation nasale, il semble dès lors justifié pour le jury d'envisager la mise sur le marché d'une préparation nasale en Belgique.

Les preuves sont insuffisantes chez l'enfant de moins de 2 ans. Il existe une grande différence entre efficacité réelle et efficacité théorique. (GRADE B)

3.1.3. Personnes âgées

Les rares RCT portant sur la vaccination contre l'influenza montrent une efficacité théorique et une efficacité réelle chez les personnes âgées. (GRADE A)

Il existe des preuves insuffisantes d'un effet bénéfique de la vaccination chez les personnes âgées sur la pneumonie et sur la mortalité totale. Par contre, il existe un bon niveau de preuve pour ce qui est de la réduction du nombre d'hospitalisations pour cause d'influenza ou de pneumonie. (GRADE B)

3.1.4. Travailleurs de la santé dans les maisons de repos pour personnes âgées

Concernant les vaccins contre l'influenza administrés aux prestataires de soins dans les maisons de repos pour personnes âgées, il n'a pas été possible de démontrer une efficacité théorique chez les personnes âgées (vaccinées ou non). Cette stratégie pourrait néanmoins avoir une certaine efficacité réelle contre les affections d'allure grippale chez les personnes âgées vaccinées, un constat qui est contradictoire et constitue peut-être une forme de biais (présent dans toutes les études). (GRADE B)

3.1.5. BPCO

Pas d'efficacité réelle de la vaccination contre l'influenza sur les infections respiratoires et/ou les exacerbations chez les personnes souffrant d'une BPCO, pas d'effet sur les hospitalisations et la mortalité totale, mais les constats sont basés sur un nombre trop restreint de patients. (GRADE B)

3.1.6. Bronchiectasies

Pas de preuve en raison de l'absence d'études de qualité au sujet de l'efficacité du vaccin contre l'influenza concernant la réduction de la sévérité et de la fréquence des exacerbations chez l'enfant et chez l'adulte souffrant de bronchiectasies. (GRADE C)

3.1.7. Mucoviscidose

En raison de l'absence d'études de qualité, il n'existe pas de preuves suffisantes concernant des données cliniques pertinentes (exacerbations, hospitalisation, décès) à propos de l'efficacité réelle de la vaccination contre l'influenza chez les patients souffrant de mucoviscidose. (GRADE C)

3.1.8. Asthme

En raison de l'absence d'études de qualité, il n'existe pas de preuves suffisantes portant sur des données cliniques pertinentes concernant l'efficacité réelle de la vaccination contre l'influenza chez les patients asthmatiques. (GRADE C)

3.1.9. Diabète - néphropathies chroniques

A propos des sujets souffrant de diabète ou de néphropathie chronique, nous n'avons pas pu trouver d'essais contrôlés randomisés ou de synthèses méthodiques au sujet de l'avantage du vaccin antigrippal par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention. (GRADE C)

3.1.10. Pathologies cardiovasculaires

Il existe des preuves d'un avantage limité sur la réduction du décès cardiovasculaire en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires. En prévention primaire, ce n'est pas clair. Nous soulignons néanmoins que l'hypertension ne constitue pas une indication de vaccination. (GRADE B)

3.1.11. Femmes enceintes

Une RCT de bonne qualité réalisée au Bangladesh (340 patientes) a pu mettre en évidence une efficacité réelle et une efficacité théorique de la vaccination des femmes enceintes (troisième trimestre) chez le nouveau-né (< 6 mois). Des études de confirmation portant sur la sécurité dans les zones climatiques tempérées sont conseillées. (GRADE B)

3.1.12. VIH

Les preuves visant à montrer l'efficacité réelle, l'efficacité théorique et la sécurité de la vaccination contre l'influenza des sujets positifs au VIH sont limitées, ne sont pas fiables en raison d'études ayant enrôlé un nombre insuffisant de participants et présentant des carences méthodologiques importantes. Nous préconisons des recherches complémentaires de bonne qualité avec un niveau de preuve suffisant. (GRADE B)

3.1.13. Patients immunodéprimés

Tous les guides de pratique préconisent la vaccination chez tous les patients immunodéprimés. En l'absence d'études avec des événements cibles cliniques, nous pouvons uniquement conclure qu'après la vaccination, il se produit une réponse immunitaire, quoique faible, chez l'enfant immunodéprimé. (GRADE C)

3.2. Quelle est la sécurité des différents vaccins anti-influenza ?

Comme contre-indications à la vaccination, sont mentionnées une infection respiratoire aiguë et/ou de la fièvre au moment de la vaccination et une allergie aux composants du vaccin. (GRADE C, forte recommandation)

Outre quelques réactions locales (rougeur, gonflement et douleur au niveau du site d'injection), les effets indésirables sérieux à rapporter avec le vaccin antigrippal inactivé

sont rares dans les différentes RCT (très rarement, apparaissent des effets indésirables généraux modérés : fièvre, myalgies). (GRADE A) Au sujet des femmes enceintes et de l'enfant âgé de moins de 2 ans, on dispose de peu de données. (GRADE C)

Nous insistons sur le recours, depuis de nombreuses années, à la vaccination antigrippale sans effets indésirables importants. (GRADE A)

Au sujet du risque de syndrome de Guillain-Barré, le jury renvoie à l'avis de l'expert (GRADE C) qui conclut que, chaque année, quelques cas surviennent en Belgique après administration du vaccin saisonnier, sans que cela n'implique un lien avec la vaccination.

3.3. Quels sont les groupes cibles pour la vaccination ?

3.3.1. Adultes et enfants en bonne santé

Les sujets en bonne santé ne peuvent pas être considérés comme un groupe cible, même si l'efficacité de la vaccination est établie. (GRADE A, forte recommandation)

D'un point de vue de santé publique, la vaccination à plus large échelle des adultes sains pourrait être recommandée, en raison de l'incidence de la maladie sur le plan social et sur le marché du travail ainsi qu'en prenant en compte la possibilité de diminuer fortement, si pas presque complètement, le risque épidémique en vaccinant la majorité de la population (> 80%), par réduction drastique du risque de portage et de contagion de manière générale. Actuellement, ceci n'est pas possible en Belgique pour des raisons de logistique.

3.3.2. Personnes âgées

Malgré le peu de preuves, les personnes âgées de plus de 65 ans doivent être considérées comme un groupe cible, mais avec la donnée d'une mortalité grippale liée à l'âge, et devant une population vieillissante, il paraît éthiquement difficile de faire disparaître un moyen prophylactique peu coûteux et grevé d'extrêmement peu d'effets secondaires graves. Dans les guides de pratique, il n'y a pas de consensus au sujet de l'abaissement de cette limite d'âge à 60 ou 50 ans. (GRADE A, forte recommandation)

3.3.3. Travailleurs de la santé

Même s'il n'y a pas de preuves puissantes, il paraît néanmoins conseillé de vacciner les travailleurs de la santé qui sont en contact intensif avec les groupes cibles devant être vaccinés, comme le préconisent les guides de pratique. (GRADE B, forte recommandation)

3.3.4. Personnes souffrant des pathologies sous-jacentes (BPCO, bronchiectasies, mucoviscidose, asthme, diabète, néphropathies chroniques, maladies hépatiques chroniques, pathologies cardiovasculaires)

La vaccination des patients atteints de pathologies sous-jacentes avec risque de complications reste recommandée, malgré l'absence ou le manque d'études de bonne qualité à ce sujet. Cette vaccination est reprise dans les guides de pratique (BPCO, diabète, affections cardio-vasculaires, rénales, respiratoires, ...). Le raisonnement inverse est que les données ne permettent pas d'abandonner une prophylaxie peu coûteuse, simple et sans effets secondaires sévères. (GRADE C, recommandation forte)

3.3.5. VIH et immunodéprimés

La vaccination des patients immunodéprimés, VIH inclus, reste recommandée, malgré l'absence ou le manque d'études de bonne qualité à ce sujet. Le raisonnement inverse est que les données ne permettent pas d'abandonner une prophylaxie peu coûteuse, simple et sans effets secondaires sévères. Il semble raisonnable d'inclure les patients VIH et immunodéprimés dans les campagnes de vaccination, malgré l'absence de preuves de haut grade. (GRADE B, recommandation forte)

3.3.6. Femmes enceintes

Le jury conclut que les femmes enceintes, qui constituent un groupe à risque pour une pathologie chronique, doivent être vaccinées. (Recommandation forte)

Le jury n'est pas parvenu à un consensus quant à la question de savoir si les femmes enceintes sans facteurs de risque supplémentaires constituent ou pas un groupe-cible pour la vaccination et se limite dès lors à dresser une liste d'arguments en faveur et contre la vaccination des femmes enceintes sans facteurs de risque supplémentaires.

Arguments en faveur

- L'étude de Zaman (RCT de bonne qualité) montre une efficacité théorique chez la femme enceinte et le nouveau-né.
- Il existe des recommandations de vaccination des femmes enceintes dans différents pays (Conseil Supérieur de la Santé en Belgique, USA, Canada, Australie, Chypre, Danemark, Estonie, Italie, Autriche, Portugal, Slovaquie, Espagne).
- A ce jour, il n'y a pas d'effets indésirables importants.

Arguments contre

- L'étude de Zaman, effectuée au Bangladesh, justifie une étude de confirmation dans les zones climatiques tempérées. En effet, le virus de l'influenza circule toute l'année au Bangladesh et les coutumes en matière d'allaitement peuvent également être différentes par rapport à la Belgique.

- Conseil supérieur de la santé en France et Gezondheidsraad aux Pays-Bas (saison 2010-2011) : les femmes enceintes sans facteurs de risque supplémentaires ne constituent pas un groupe cible.
- Peu d'études sur la sécurité.

Si la vaccination est pratiquée chez les femmes enceintes, le jury est néanmoins d'avis qu'il faut utiliser un vaccin (trivalent) à virus inactivé, sans adjuvant (les vaccins contre la grippe saisonnière pour 2010 – 2011 satisfont tous à ces conditions). En outre, à titre de précaution, il est préférable d'attendre le deuxième trimestre de la grossesse. (Recommandation forte)

4. QUELLES SONT LES BASES SCIENTIFIQUES POUR UNE POLITIQUE DE GESTION ANTI-INFLUENZA EN BELGIQUE ?

Le jury constate que les pouvoirs publics ont donné suite à la mise en œuvre des guides de pratique de l'OMS concernant la pandémie de H1N1.

Ni l'étude de la littérature ni l'expert n'ayant pu fournir le fondement scientifique de la politique belge contre l'influenza, le jury n'est pas en mesure de se prononcer sur celle-ci.